



(19) Országkód

**HU**



**MAGYAR  
KÖZTÁRSASÁG**

**MAGYAR  
SZABADALMI  
HIVATAL**

## **SZABADALMI LEÍRÁS**

(11) Lajstromszám:

**218 673 B**

(21) A bejelentés ügyszáma: P 94 02807

(22) A bejelentés napja: 1994. 09. 30.

(30) Elsőbbségi adatok:

08/133,503 1993. 10. 07. US

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>

**A 61 K 31/485**

A 61 K 9/22

A 61 K 9/26

A 61 P 25/04

(40) A közzététel napja: 1997. 03. 28.

(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi  
Közlönyben: 2000. 10. 30.

(72) Feltalálók:

Chasin, Mark, Manalapan, New Jersey (US)

Oshlack, Benjamin, New York, New York (US)

(73) Szabadalmas:

Euroceltique S. A., Luxembourg (LU)

(74) Képvisező:

Somfai & Társai Iparjogi Kft., Budapest

(54) **Opioid analgetikumot tartalmazó, elnyújtott hatóanyag-felszabadítású  
orális gyógyszerkészítmény, és eljárás előállítására**

### KIVONAT

Opioid analgetikumot vagy sóját tartalmazó, elnyújtott hatóanyag-felszabadítású gyógyszerkészítmény, amely napi egyszeri adagolással 24 órás hatásos hatóanyag-vérszintet ér el és tart fenn, előnyösen oly módon, hogy a nevezett opioidból in vivo a beadást követően 2 és 10 óra közötti, előnyösen 2 és 4 óra közötti időpontokban biztosít csúcsvérplazmaszintet, amelyben az opioid analgetikumnak vagy sójának egyegységnyi dózist 0,1 mm és 3 mm közötti átmérőjű szilárd részecskék sokasága alkotja, amely részecskék tartalmazzák a következőket:

- a) egy iners, gyógyszerészetileg elfogadható szilárd magot, amelyet az opioid analgetikumnak vagy sójának a hatás szempontjából szükséges mennyisége burkol, továbbá ezen egységeket beborító hidrofób anyagot, amely lehet valamely akrilpolimer, alkil-cellulóz, sellak, zein, hidrogé-

nezett növényi olaj és/vagy hidrogénezett ricinusolaj olyan tömegben, amely által a mag tömege 2–30 tömeg%-kal megnövekszik, vagy

- b) egy olyan mátrixot, amely az opioid analgetikumnak vagy sójának lényegében egyenletes keverékét tartalmazza a következőkkel:

- i) 1–80 tömeg% hatóanyag-leadást szabályozó anyag, amely lehet mézga, cellulóz-éter, akrilgyanta és/vagy protein eredetű anyag és  
ii) 0–60 tömeg% emészthető, helyettesített vagy helyettesítetlen hosszú láncú szénhidrogén; és  
iii) 0–60 tömeg% polialkilenglikol; és adott esetben valamely, a hatóanyag felszabadítását módosító hidrophil polimert.

A találmány az előállítási eljárásokra is vonatkozik.

**HU 218 673 B**

A találmány tárgya opioid analgetikumot vagy sóját tartalmazó, elnyújtott hatóanyag-felszabadítású gyógyszerkészítmény, és előállítása. A szer napi egyszeri adagolással 24 órás hatásos hatóanyagvérszintet ér el és tart fenn, előnyösen oly módon, hogy a nevezett opioidból in vivo a beadást követően 2 és 10 óra közötti, előnyösen 2 és 4 óra közötti időpontokban biztosít csúcsvérplazmaszintet.

A készítményben az opioid analgetikumnak vagy sójának egységnyi dózísát 0,1 mm és 3 mm közötti átmérőjű kis szilárd részecskék sokasága alkotja, amely részecskék tartalmazzák a következőket:

- a) egy iners, gyógyszerészetileg elfogadható szilárd magot, amelyet az opioid analgetikumnak vagy sójának a hatás szempontjából szükséges mennyisége burkol, továbbá ezen egységeket beborító hidrofób anyagot, amely lehet valamely akrilpolimer, alkil-cellulóz, sellak, zein, hidrogénezett növényi olaj és/vagy hidrogénezett ricinusolaj olyan tömegben, amely által a mag tömege 2–30 tömeg%-kal megnövekszik, vagy
- b) egy olyan mátrixot, amely az opioid analgetikumnak vagy sójának lényegében egyenletes keverékét tartalmazza a következőkkel:
  - i) 1–80 tömeg% hatóanyag-leadást szabályozó anyag, amely lehet mézga, cellulóz-éter, akrilgyanta és/vagy protein eredetű anyag és
  - ii) 0–60 tömeg% emészthető, helyettesített vagy helyettesítetlen hosszú láncú szénhidrogén; és
  - iii) 0–60 tömeg% polialkilénlikol, és adott esetben valamely, a hatóanyag felszabadítását módosító hidrofil polimert, előnyösen hidroxipropilmetilcellulózt.

A találmány értelmében opioid analgetikumnak tekintünk minden olyan analgetikumot, amely az opioid receptorokhoz kötődve hat. Előnyösek az olyan készítmények, amelyekben a nevezett opioid analgetikum morfinvázas anyag vagy annak származéka.

Ismeretes, hogy paracetamol és teofillin hatóanyagokból retard készítményeket állítottak elő 40 °C körül olvadó viaszokkal való pelletek kialakításával (WO 93/18753 számú PCT publikációs irat). Ez azonban opioidok esetében nem biztosított napi egyszeri adagolással 24 órás hatásos vérszintet úgy, hogy az opioidból in vivo a beadást követően mintegy 2 és mintegy 10 óra közötti időpontokban csúcsvérplazmaszint álljon be.

A gyógyszerészeti irodalomból ismeretes olyan készítmények előállítása, amelyek embernek vagy állatnak történő orális adagolás után biztosítják azt, hogy a készítményben farmakológiailag hatásos anyag szabályozott módon (lassabban) szabaduljon fel. Az ilyen, a hatóanyagot lassan felszabadító készítményeket arra használják, hogy a gyógyszer abszorpcióját mindaddig késleltessék, amíg a hatóanyag az étkezési traktus meghatározott szakaszait el nem éri. A gyógyszerhatóanyagok az étkezési traktusban való ilyen késleltetett felszabadítása a hatóanyag hosszabb ideig tartó megfelelő

szintjét és koncentrációját biztosítja a véráramban, ahhoz képest, mint ami akkor következik be, amikor a hatóanyagot gyorsan leadó, hagyományos készítményeket alkalmaznak.

5 Ismert retard készítmények a speciális burokkal ellátott pasztillák, bevont tabletták és kapszulák, amelyeknél általában a hatóanyag lassabb leadása által valósul meg, hogy a burok szelektíven mállik le a készítmény felületéről, vagy egy másik megvalósítási mód szerint a hatóanyagot olyan speciális vivőanyaggal formulazzák egybe, amely a hatóanyag-leadást befolyásolja. Néhány olyan, a hatóanyagot lassan leadó készítmény is ismeretes, amely a beadás után előre meghatározott időtartamok elteltével biztosítja egy-egy meghatározott hatóanyag dózis sorozatos felszabadulását.

10 Minden retard készítmény célja az, hogy a hatóanyag beadása után a farmakológiai reakció hosszabb időtartamon keresztül legyen biztosítható, mint amit általában akkor tapasztalnak, ha a hatóanyagot gyorsan felszabadító készítményeket alkalmaznak. Az ilyen hosszabb ideig tartó reakciók számos olyan terápiás előnnyel járnak, amelyet nem lehet elérni a megfelelő, rövid ideig ható, a hatóanyagot azonnal leadó készítménnyel. Ez különösképpen helytálló rákos betegek kezelése esetén, vagy olyan pácienseknél, akiknél az enyhe vagy súlyos fájdalom kezelésére van szükség, amikor a fájdalom csökkentése érdekében valamely opioid analgetikus készítmény vérszintjét terápiásan hatásos szinten kell tartani. A hagyományos, a hatóanyagot gyorsan felszabadító terápia esetén csak akkor tartható fenn a hatóanyag állandó hatásos vérszintje, ha igen pontos az adagolása, és igen gyakori időközönként történik a gyógyszerelés. Ellen esetben a hatóanyag vérszintje csúcsokat és minimumokat mutat az igen gyors abszorpció következtében és 20 mivel a hatóanyag szisztemikusan távozik, illetve metabolikusan inaktiválódik, ily módon az analgetikus hatás fenntartása speciális problémát jelent.

35 Az ismert irodalom tanítása szerint az elnyújtott hatású kompozíció előállítása és alkalmazása valamely hatóanyagok hordozó készítményből történő felszabadítása során alapvetően attól függ, hogy a hatóanyag hogyan adódik át az étkezési traktus fiziológiai nedveinek. Általában azt is elismerik azonban, hogy valamely hatóanyagok egyszerű jelenléte a gyomor-bél rendszer nedveiben önmagában még nem biztosítja a biológiai hozzáférhetőséget.

40 Az abszorpció érdekében szükséges, hogy az aktív gyógyszerhatóanyag oldatban legyen. Azt az időtartamot, ami ahhoz szükséges, hogy valamely hatóanyag egységnyi gyógyszer dóziséből felszabaduljon, a hatóanyagtömeg azon részarányával fejezzük ki, amely az aktív gyógyszerhatóanyag egységnyi dóziséből meghatározott idő alatt felszabadul, olyan teszt módszer alkalmazásakor, amelyet standardizált feltételek mellett végeznek el. A kioldódási idő meghatározásakor a gyomor-bél traktus fiziológiás nedvei jelentik a közegget. Jelenleg már számos kielégítő teszt módszer ismeretes gyógyszerkészítmények kioldódási időtartamának meghatározására, és ezeket a teszt módszereket világszerte ismert hivatalos előírásokban rögzítik.

Bár igen sok különféle faktor befolyásolja azt, hogy valamely gyógyszer hatóanyaga hogyan szabadul fel a hordozóanyagok mellől, általában valamely farmakológiasan hatásos anyagnak valamely speciális készítményből való kioldódási időtartama állandóan és reprodukálhatóan meghatározható. A kioldódási időt befolyásoló különféle faktorok közé tartoznak a szóban forgó gyógyszerhatóanyag felszínének területe, amely a kioldó oldószermédiával kapcsolatba lép, az oldat pH-értéke, a hatóanyag oldhatósága a speciális oldószerrendszerben, valamint a feloldott anyagnak az oldószerrendszerben való telítési koncentrációja mellett fellépő hajtóerők. Ezért valamely aktív gyógyszerhatóanyag kioldódási koncentrációja egyensúlyi állapotában dinamikusan változik, ha komponensek lépnek ki a kioldódási médiumból a szöveteken keresztül megvalósuló abszorpció útján. Fiziológiai körülmények között a feloldódott anyag telítési szintje a dózisban felhalmozódott tartalékból töltődik fel és ily módon egy viszonylag egyenletes és állandó kioldódási koncentráció tartható fenn az oldószer közegeben, amely állandó egyenletes felszívódást biztosít.

A gyomor-bél rendszerben lévő szöveten keresztül történő felszívódás esetén a transzportot Donnan ozmotikus egyensúlyi erők befolyásolják a membrán mindkét oldalán, tekintettel arra, hogy a hajtóerő iránya a membrán mindkét oldalán lévő hatóanyag-koncentrációk közötti különbség, vagyis a gyomor-bél rendszer nedveiben oldott mennyiség és a vérben jelen lévő mennyiség közötti különbség. Minthogy a vérszint állandóan módosul a hígítás, keringési változások, szöveti raktározás, metabolikus átalakulások és szisztémikus kiválasztódás következtében, ezért a hatóanyag áramlása a gyomor-bél rendszer felől a véráram felé irányul.

Bár mind a hatóanyag feloldódását, mind felszívódását különféle faktorok befolyásolják, igen erős korreláció állapítható meg valamely gyógyszerkészítmény esetén a megmért in vitro kioldódási idő és az in vivo biohosszáférhetőség között. Valamely készítményre nézve a mért kioldódási idő és a biohosszáférhetőség a két legfontosabb alapvető jellemzőkhöz tartoznak, amelyeket figyelembe kell venni valamely tartós hatóanyag-felszabadítású készítmény értékelésénél.

Ismert továbbá, hogy opioidoknak vagy sóiknak a hatóanyagot tartósan felszabadító készítményei állíthatók elő valamely megfelelő hordozómátrixban. Így például a 4.990.341 és 4.844.909 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokban, Goldie és társai olyan hidromorfon készítményeket írtak le, amelyekben a készítmény in vitro kioldódási sebessége az US Pharmacopoeia lapátos vagy kosaras módszerével mérve 100 fordulat/perc fordulatszám mellett és 900 ml-es vizes pufferben (pH 1,6 és 7,2 közötti értéken) 37 °C-on a következő: 1 óra után 12,5 tömeg% és 42,5 tömeg% közötti hidromorfon szabadul fel, 2 óra múlva 25 tömeg% és 55 tömeg% közötti, 4 óra múlva 45 tömeg% és 75 tömeg% közötti és 6 óra múlva 55 tömeg% és 85 tömeg% közötti hidromorfon szabadul fel, mimellett az in vitro felszabadítási sebesség pH 1,6 és 7,2 értékek között a pH-tól független, és úgy választották meg, hogy in vivo a kapott hidromorfon maximális

érték csúcsa a plazmában 2 és 4 óra között következzen be a készítmény beadása után.

Ezekkel a hidromorfonkészítményekkel legalább 12 órás fájdalommentesség érhető el.

- 5 A műszaki ismeretekhez tartozóan már kidolgoztak olyan napi egyszer adagolható orális gyógyszerkészítményeket, amelyeket ismert módon állítanak elő, és ezek a kereskedelmi forgalomban kaphatók. Azonban jelenleg nincs kereskedelmi forgalomban olyan orálisan adagolható opioid készítmény, amely hosszan tartó hatású, vagyis olyan, amely például több mint 12 órán át hatna. A kereskedelmi forgalomban kapható napi egyszeri adagolású gyógyszerformák közé tartoznak a következők: Dilacor<sup>®</sup> XR (diltiazem-hidroxid-tartalmú nyújtott hatású kapszulák, amelyek a Rhone-Poulenc Rorer cégtől kaphatók), Thorazine<sup>®</sup> Spanule<sup>®</sup> (klórpromazin-sósav-sót tartalmazó nyújtott hatóanyag-felszabadítású kapszulák, kaphatók a Smith Kline Beecham cégtől), Theo-24<sup>®</sup> (teofillin nyújtott hatóanyag-leadású kapszulák, kaphatók a Searle cégtől), TheoX<sup>®</sup> (teofillintartalmú nyújtott hatóanyag-leadású tabletták, kaphatók a Carrick cégtől), Theo-dur<sup>®</sup> (teofillin nyújtott hatóanyag-leadású tabletták, kaphatók a Key cégtől), Theo-Sav<sup>®</sup> (teofillintartalmú nyújtott hatóanyag-leadású tabletták, kaphatók a Sauage cégtől), Uniphy<sup>®</sup> Unicontin<sup>®</sup> (teofillintartalmú nyújtott hatóanyag-leadású tabletták, kaphatók a Purdue Frederick cégtől), T-Phyl<sup>®</sup> Unicontin<sup>®</sup> (teofillintartalmú nyújtott hatóanyag-leadású tabletták, kaphatók a Purdue Frederick cégtől), Tenuate Dospa<sup>®</sup>n<sup>®</sup> (diethylpropion-sósav-só-tartalmú nyújtott hatóanyag-leadású tabletták, kaphatók a Marion Merrill DOW cégtől), Tepanil<sup>®</sup> Ten-Tab<sup>®</sup> (diethylpropion-sósav-só nyújtott hatóanyag-leadású tabletták, kaphatók a 3M Riker cégtől), Desoxyn<sup>®</sup> Gradumet<sup>®</sup> (fenmetrazin-sósav-só-tartalmú nyújtott hatóanyag-leadású tabletták, kaphatók az Abbott cégtől), Dexedrine<sup>®</sup> Spanule<sup>®</sup> (dextro-amfetamin nyújtott hatóanyag-leadású kapszulák, kaphatók a Smith Kline Beecham cégtől), Compazine<sup>®</sup> Spanule<sup>®</sup> (proklórperazin-maleát-tartalmú nyújtott hatóanyag-leadású kapszulák, kaphatók a Smith Kline Beecham cégtől), Indocin<sup>®</sup> SR (indometacin nyújtott hatóanyag-leadású kapszulák, kaphatók a Merck cégtől), Betachron<sup>®</sup> (propranolol-sósav-só-tartalmú nyújtott hatóanyag-leadású kapszulák, kaphatók a Inwood cégtől), Inderal<sup>®</sup> LA (propranolol-sósav-só-tartalmú nyújtott hatóanyag-leadású kapszulák, kaphatók a Wyeth-Ayerst cégtől), Inderide<sup>®</sup> LA (propranolol-sósav-só és hidroklorotiazid nyújtott hatóanyag-leadású kapszulák, kaphatók a Wyeth-Ayerst cégtől), Procardia XL<sup>®</sup> (nifedipintartalmú nyújtott hatóanyag-leadású kapszulák, kaphatók a Pfizer cégtől), Mestinson<sup>®</sup> Timespan<sup>®</sup> (piridostigmin-bromid nyújtott hatóanyag-leadású tabletták, kaphatók a ICN cégtől), Temari<sup>®</sup> Spanule<sup>®</sup> (trimeprazin-tartarát nyújtott hatóanyag-leadású kapszulák, kaphatók a Herbert cégtől), AL-RR<sup>®</sup> 6 (klórfeniramin-maleát nyújtott hatóanyag-leadású kapszulák, kaphatók a Saron cégtől), Chlor-Trimeton<sup>®</sup> Allergy Repetabs<sup>®</sup> (klórfeniramin-maleát-tartalmú nyújtott hatóanyag-leadású tabletták, kaphatók a Schering-Plough cégtől), Adipost<sup>®</sup> (fendimetrazin-tartarát-tartalmú nyújtott ható-

anyag-leadású kapszulák, kaphatók a Ascher cégtől), Bontril<sup>®</sup> Slow-release (fendimetrazin-tartarát-tartalmú nyújtott hatóanyag-leadású kapszulák, kaphatók a Carnrick cégtől), Melfiat<sup>®</sup>-105 Unicelles<sup>®</sup> (fendimetrazin-tartarát nyújtott hatóanyag-leadású kapszulák, kaphatók a Solway cégtől), Prelu-2<sup>®</sup> (fendimetrazin-tartarát-tartalmú nyújtott hatóanyag-leadású kapszulák, kaphatók a Boehringer Ingelheim cégtől), PT 105<sup>®</sup> (fendimetrazin-tartarát-tartalmú nyújtott hatóanyag-leadású kapszulák, kaphatók a Legere cégtől), Wehless<sup>®</sup>-105 Timecelles (fendimetrazin-tartarát nyújtott hatóanyag-leadású kapszulák, kaphatók a Hauck cégtől), Preludin<sup>®</sup> Endurets<sup>®</sup> (fenmetrazin-sósavsó nyújtott hatóanyag-leadású tabletták, kaphatók a Boehringer Ingelheim cégtől), Caffedrine (koffein nyújtott hatóanyag-leadású kapszulák, kaphatók a Thompson cégtől), Diamox<sup>®</sup> Sequels<sup>®</sup> (acetazolamid nyújtott hatóanyag-leadású kapszulák, kaphatók a Storz cégtől), Verelan<sup>®</sup> (verapamil-sósavsó nyújtott hatóanyag-leadású pasztillákat tartalmazó kapszulák, kaphatók a Wyeth-Ayerst cégtől), Calan<sup>®</sup> SR Caplets<sup>®</sup> (verapamil-sósavsó nyújtott hatóanyag-leadású tabletták, kaphatók a Searle cégtől), Isoptin<sup>®</sup> SR (verapamil-sósavsó nyújtott hatóanyag-leadású tabletták, kaphatók a Knoll cégtől), Verapamil.HCl Tablets (verapamil-sósavsó nyújtott hatóanyag-leadású tabletták, kaphatók a GoldLine cégtől) és Artane<sup>®</sup> Sequels<sup>®</sup> (trihexifenidil-sósavsó nyújtott hatóanyag-leadású kapszulák, kaphatók a Lederle cégtől).

Szükség volna olyan opioid-analgetikum-tartalmú készítményre, amelynek a hatástartama meghaladja a 12 órát úgy, hogy lehetőség legyen arra, hogy a betegnek csak napjában egyszer adjuk be. Kívánatos lenne, hogy ez a nyújtott hatású, opioid analgetikumot tartalmazó készítmény a hatóanyagból megfelelő tartósan egyenletes vérszintet biztosítson (például plazmaszintet) orális adagolás esetén úgy, hogy a hatás 12 óránál hosszabb legyen és még előnyösebben, hogy mintegy 24 órás vagy még hosszabb hatású legyen, miközben a készítmény biofelhasználható.

A jelenleg forgalomban lévő orális opioid analgetikus készítményeket általában négy-, illetve hatóránként kell naponta adagolni, csupán igen kevés kivétellel, amelyeket 12 óránként adnak be.

Morfin, amelyet a prototipikus opioid analgetikumnak tartanak, 12 órás nyújtott hatású készítményekben is forgalomban van (ilyen például az MS Contin<sup>®</sup> tabletták, amelyet a Purdue Frederick Company cég gyárt).

Ennek megfelelően a jelen találmány célja az, hogy olyan opioid analgetikumokat tartalmazó orális adagolású gyógyszerkészítményt biztosítson, amely napi egyszeri adagolású.

A jelen találmány egy további célja az, hogy tartós hatású készítményeket nyújtson, amelyek hatásos, tartósan egyenletes vérszintet biztosítanak a humán betegekben több mint 12 órán át, előnyösen legalább 24 órán át, amellyel hogy a termékek biofelhasználhatók.

Egy további célja a jelen találmánynak az, hogy módosított biztosítson a páciensek kezelésére egy opioid analgetikum orálisan adagolható formájával, amely biztosítja

azt, hogy több mint 12 órán át fennálljon a megkívánt analgetikus hatás, előnyösen legalább 24 órán át, amellyel, hogy a gyógyszerkészítmény biofelhasználható.

Megfelelően a fenti célokhoz és továbbiakhoz, amelyek ezen leírás és a hozzá tartozó igénypontok olvasása nyomán nyilvánvalóvá lesznek, a jelen találmány alapja az a meglepő felismerés, hogy a 24 órán át tartó opioid analgetikus hatás elérhető egy tartósan multipartikuláris (sok makrorészecskét tartalmazó) rendszer kiépítésével. Részletesebben szólva a jelen találmány alapja az a meglepő felismerés, hogy míg nyújtott hatású tabletták és nyújtott hatású opioid analgetikumokat tartalmazó multipartikuláris rendszerek állíthatók elő, amelyek in vitro kioldódása 24 órás készítménynek felel meg, megállapítható, hogy csak az opioid analgetikumokat tartalmazó tartós hatású multipartikuláris rendszerek biohosszáférhetőek. Ez a megállapítás akkor is helytálló, ha a tartós hatású tabletták in vitro kioldódási profilja olyan, amely gyakorlatilag ekvivalens azzal, amelyet a multipartikuláris rendszer önmagában mutat.

Részletesebben szólva a jelen találmány napi egyszeri adagolású, tartós hatóanyag-felszabadítású orális analgetikus készítményre vonatkozik, amelyben az egységnyi dózis több iners gyógyszerészeti szempontból elfogadható részecskéből tevődik össze (szubsztrátum-csoport). A részecskék egységnyi adagja magában foglalja valamely opioid analgetikum vagy sója analgetikailag hatásos mennyiségét. Fontos, hogy a részecskék mindegyikének átmérője 0,1 mm és 3 mm közötti. Az egységnyi dózis biofelhasználható, és legalább 24 órán át biztosítja az analgetikum hatásos vérszintjét. A találmány előnyös megvalósítási formáinál a részecskék átmérője 0,5 mm és 2 mm közötti.

A találmány tárgya – az a) változat szerint – napi egyszeri orális adagolásra alkalmas, biohosszáférhető, nyújtott hatóanyag-leadású opioid analgetikus készítmény, amely gyógyszerészetileg elfogadható 0,1 mm és 3 mm közötti átmérőjű, valamely opioid analgetikumnak vagy sójának analgetikai szempontból hatásos mennyiségével bevont iners magokat tartalmaz. Ezeket a magokat hidrofób anyag borítja, amely lehet valamely akrilpolimer, alkil-cellulóz, sellak, zein, hidrogénezett növényi olaj és/vagy hidrogénezett ricinusolaj. A hidrofób borítás tömege olyan, amely által a mag tömege 2–30 tömeg%-kal megnövekszik. Akrilpolimerként alkalmazható akril-, vagy metakrilsav kopolimerje. Alkil-cellulózként használható az etil-cellulóz. A fenti anyagokkal az opioid analgetikumnak időben elnyújtott hatása biztosítható vizes oldatokban legalább 24 órán át.

A találmány tárgya továbbá – a b) változat szerint – egy olyan mátrixot foglal magában, amely az opioid analgetikumnak vagy sójának lényegében egyenletes keverékét tartalmazza a következőkkel:

- i) 1–80 tömeg% hatóanyag-leadást szabályozó anyag, amely lehet mézga, cellulóz-éter, akrilgyanta és/vagy protein eredetű anyag és
- ii) 0–60 tömeg% emészthető, helyettesített vagy helyettesítetlen hosszú láncú szénhidrogén; és
- iii) 0–60 tömeg% polialkilenglikol.

A jelen szabadalmi leírásban az alábbi kifejezéseket mindig a következő értelemben alkalmazzuk:

A „biohosszúható” kifejezés a jelen szabadalmi leírásban az opioid analgetikum egységnyi dózisz formából megvalósuló felszívódásának és a hatóanyag aktivitási helyén való hozzáférhetőségének mértékét jelenti.

Vagyis: a hatóanyag teljes mennyisége, amely felszívódik úgy, hogy a megkívánt terápiás hatást biztosítsa valamely egységnyi dózis beadása után – összehasonlítva valamely ismert referencia-gyógyszerrel. Az összehasonlítás módját és a referenciaanyagokat az egyes országok kormányaihoz tartozó szabályozószervek határozták meg és fogadták el (az Amerikai Egyesült Államokban az FDA, Magyarországon az OGYI).

A „tartós hatóanyag-felszabadítású”, „nyújtott hatású”, vagy „nyújtott hatóanyag-leadású” kifejezések jelentése a jelen szabadalmi leírásban a következő: a hatóanyag felszabadítása olyan ütemben, hogy a vér- (például plazma-) szint a terápiás tartományon belüli, azonban a toxikus szint alatti legyen több mint 12 órán át, előnyösen mintegy 24 órán át vagy még tovább.

Az „apró részecskék” vagy „szubsztrátum” kifejezés jelentése a jelen szabadalmi leírásban a következő: szferoidok, magok, mikrogömbök, apró magok, pasztillák, szemcsék, és más apró részecskékből álló, multipartikuláris rendszerek, amelyek tartalmazzák a hatóanyagokat, és amelyeknek az átmérője 0,1 mm és 3 mm közötti, előnyösen 0,5 és 2,0 mm közötti.

Az „egységnyi dózis” kifejezés definíciója a jelen szabadalmi leírásban a következő: szferoidok, magok, mikrogömbök, apró magok, pasztillák, szemcsék, ioncserélőgyanta-magok, és más apró részecskékből álló, multipartikuláris rendszerek, amelyek tartalmazzák a hatóanyagokat, és amelyeknek az átmérője körülbelül 0,1 mm és körülbelül 3 mm közötti, előnyösen 0,5 és 2,0 mm közötti.

Az „egységnyi dózis” kifejezés definíciója a jelen szabadalmi leírásban a következő: a szubsztrátumok teljes mennyisége, amelyet be kell adnunk ahhoz, hogy a hatóanyag (például opioid analgetikum) kívánt dózisát a páciens megkapja.

„Vizes közeg” kifejezés definíciója a jelen szabadalmi leírásban: bármely gyógyszerészeti szempontból elfogadható kioldó közeg, gyomornedv- és/vagy bélnedv.

A rajz a találmány szemléltetését szolgálja csupán és célja nem az, hogy az igénypontokba foglalt találmány körét behatárolja. Az 1. ábra az 1–4. példák szerinti gyógyszerkészítmények kioldódási adatainak grafikai ábrázolását mutatja.

Az alábbiakban a találmány szerinti megoldás részletesebb leírását adjuk.

A jelen találmány szerinti multipartikuláris rendszerekben egy vagy több olyan vegyület is szerepelhet, amely opioid analgetikumként ismeretes. Így a jelen találmány szerint alkalmazható opioid analgetikumok például: alfentanil, allilprodin, alfaprodin, anileridin, benzilmorfin, bezitramid, buprenorfin, butorfanol, klonitazen, kodein, ciklazocin, dezomorfin, dextromoramid, dezocin, diapromid, dihidrokodein, dihidromorfin, di-

menoxadol, dimefeptanol, dimetil-tiambutén, dioxa-fetil-butirát, dipipanon, eptazocin, etoheptazin, etil-metil-tiambutén, etil-morfin, etonitazén, fentanil, heroin, hidrokodon, hidromorfon, hidroxipetidin, izometadon, ketobemidon, levallorfán, levorfanol, levofenacil-morfán, levofentanil, meperidin, meptazinol, metazocin, metadon, metopon, morfin, mirofin, nalbufin, narcein, nikormorfin, norlevorfanol, normetadon, nalorfin, normorfin, norpipanon, opium, oxikodon, oximorfon, papaveretum, pentazocin, fenadoxon, fenomorfan, fenozacín, fenoperidin, piminodin, piritramid, profeptazin, promedol, properidin, propiram, prapoxifen, szufentanil, tilidin, ezek sói, ezek bármelyikének keverékei, kevert  $\mu$ -agonisták/antagonisták,  $\mu$ -antagonista kombinációk és hasonlók.

A jelen találmány szerinti előnyös megoldásoknál az opioid analgetikumok a következők lehetnek: morfin, kodein, hidromorfon, hidrokodon, oxikodon, dihidrokodein, dihidromorfin, oximorfon vagy ezek keverékei.

Egyik előnyös megoldás szerint a tartós hatású opioid orális gyógyszerkészítmény a találmány értelmében hidromorfont tartalmaz aktív hatóanyagként, mégpedig előnyösen mintegy 4 és mintegy 64 mg közötti tömegű hidromorfon-hidroklorid alakjában. A gyógyszerkészítmény azonban molárisan egyenértékű mennyiségben a hidromorfon bázist vagy más hidromorfonsókat is tartalmazhat. Más előnyös megoldási módoknál, amelyeknél az opioid analgetikum a hidromorfontól eltérő a gyógyszerkészítmény, a készítmény dózisadagja azt a mennyiséget tartalmazza, amely lényegében ekvivalens terápiás hatást fejt ki. Így például, ha morfint alkalmazunk opioid analgetikumként, akkor a találmány szerinti tartós hatású orális gyógyszerkészítmények mintegy 5 mg és mintegy 800 mg közötti tömegű morfint tartalmazhatnak. Amikor az opioid analgetikum oxikodont tartalmaz, akkor a jelen találmány szerinti nyújtott hatású gyógyszerkészítmények egységnyi adagjában mintegy 5 mg és mintegy 400 mg közötti tömegű oxikodon van.

A jelen találmány értelmében a nyújtott hatású gyógyszerkészítmények általában elérik és fenntartják a terápiás szinteket, anélkül, hogy szignifikánsan növekedne az egyidejűleg fellépő mellékhatások intenzitása és/vagy foka. Ilyen a hányinger, hányás vagy álmoság, amelyeket gyakran tapasztalnak akkor, ha a vérben az opioid analgetikumok magasabb szinten vannak jelen. Arra is elég bizonyíték található, hogy feltételezhető: a jelen gyógyszerkészítmény alkalmazásakor a hatóanyag-megszokás veszélye csökken. Ezen túlmenően a jelen találmány szerinti, a hatóanyagot nyújtottan felszabadító gyógyszerkészítmények általában a pH-tól független sebességgel szabadítják fel az opioid analgetikumot, például az 1,6 és 7,2 közötti értékeken. Más szóval a jelen találmány szerinti gyógyszerkészítmények esetében elkerülhető a „dózisdömping” az orális beadást követően.

A jelen találmány szerint olyan orális opioid analgetikumot állítottunk elő, amelynél megnövekedett az analgetikus hatás időtartama és ez lehetővé teszi a napi

egyszeri adagolást. Meglepő, hogy amikor ezeket a készítményeket hasonló napi dózisban adagoljuk, mint a konvencionális, a hatóanyagot azonnal felszabadító készítményeket, akkor a súlyosan hátrányos gyógyszerhatások ritkábban fordulnak elő. A szereket alacsonyabb napi dózisokban is adagolhatjuk, mint a hagyományos orális gyógyszereket, miközben a fájdalomcsillapító hatásuk megmarad.

A jelen találmány szerinti szubsztrátumok az opioid analgetikumon túlmenően egy vagy több további gyógyszer is tartalmazhatnak, amelyek az opioid analgetikumokkal adott esetben szinergetikus hatást is eredményezhetnek. Ilyen további hatóanyag lehet például valamely nem szteroid gyulladásgátló hatóanyag, előnyösen ibuprofén, diklofenak, naproxén, benoxaprofén, flurbiprofén, fenoprofén, flubufén, ketoprofén, indoprofén, piroprofén, karprofén, oxaprozin, pramoprofén, muroprofén, trioxaprofén, szuprofén, aminoprofén, tiaprofén-sav, fluprofén, bukloxansav, niflumánsav, tolfenámsav, difluriszal, flufeniszal, piroxikam, szudoxikam, és/vagy izoxikam és hasonlók. További alkalmas gyógyszerek, amelyek a jelen találmány értelmében a gyógyszerkészítményekbe foglalhatók például az acetaminofen, aszpirin, továbbá más nem opioid analgetikumok.

Például, ha második (nem opioid gyógyszer) van jelen a készítményben, akkor ezt a gyógyszert akár nyújtott hatású formában, akár a hatóanyagot azonnal leadó formában építhetjük be a készítménybe. A további hatóanyag a hatóanyagot szabályozottan felszabadító mátrixba foglalható az opioiddal együtt, vagy a nyújtott hatóanyag-felszabadítású burkolatba foglalható, vagy egy külön, a hatóanyagot szabályozottan felszabadító rétegbe foglalható, vagy egy külön, a hatóanyagot azonnal kioldó rétegbe foglalható, vagy porként granulaként stb. zselatinkapszulába foglalható a jelen találmány szerinti szubsztrátumokkal együtt.

A jelen találmány szerinti, a hatóanyagot tartósan felszabadító készítményeket bármely multipartikuláris rendszerhez kapcsolva alkalmazhatjuk, ilyenek a magok, szferoidok, félgömbök, szemcsék, kis magok, pasztillák, és más multipartikuláris rendszerek, annak érdekében, hogy elérjük a hatóanyag kívánt tartós kioldódását. A magok, granulák, szferoidok vagy szemcsék, pasztillák stb., amelyeket a jelen találmány értelmében állítunk elő, valamely kapszulában, vagy bármely más alkalmas egységet képző dózisrendszerben prezentálhatók.

A jelen találmány szerinti a) változatnál az iners gyógyszermagok 8 µm és 50 µm közöttiek lehetnek. Néhány előnyös megoldás szerint a magok például Nu Pariel 18/20 magok lehetnek.

A jelen találmány szerinti néhány előnyös készítménynél a tartós hatóanyag-leadású opioid gyógyszerkészítmények több hatóanyagot tartalmazó szubsztrátumot is tartalmazhatnak, és a szubsztrátumokat nyújtott hatóanyag-leadású bevonat veszi körül. A jelen találmány szerinti bevonóformulációktól elvárjuk, hogy

erős egyenletes filmet képezzenek, amely sima és tetszetős, és amely képes arra, hogy pigmenteket és más bevonóadalékokat foglaljon magába, amely nem toxikus, iners és tapadásmentes.

5       Annak érdekében, hogy az opioidból megfelelő tartós hatóanyag-felszabadítást érjünk el az analgetikus eredmény elérésére, amely a jelen találmány értelmében hosszabb ideig tart, a terápiásan hatásos anyagot magában foglaló szubsztrátumot megfelelő mennyiségű hidrofób anyaggal vonjuk be, 2 és 30 tömeg% közötti tömeggyarapodás eléréséig. A bevonat tömege nagyobb is lehet, többek között az alkalmazott opioid analgetikum fizikai tulajdonságaitól és a kívánt kioldódási sebességtől függően.

15       A hidrofób anyaghoz alkalmazott oldószer bármely gyógyszerészeti szempontból elfogadható oldószer lehet: így lehet víz, metanol, etanol, metilén-klorid és ezek keverékei. Előnyös azonban, ha a bevonatok alapja a hidrofób anyag vizes diszperziója.

20       A jelen találmány szerinti megoldás szerint a hidrofób polimerek, amelyek a tartós hatóanyag-leadású bevonatot tartalmazják, többek között a következők (de nem korlátozottan csak ezek) lehetnek: akrilsav és metakrilsav kopolimerek, metil-metakrilát kopolimerek, etoxi-etil-metakrilátok, ciano-etil metakrilát, amino-alkil-metakrilát kopolimerek, poli(akrilsav), poli(metakrilsav), metakrilsav/alkilamid kopolimerek, poli(metil-metakrilát), polimetakrilát, poliakrilamid, amino-alkil/metakrilát kopolimer, poli(metakrilsav)anhidrid és glicidil/metakrilát kopolimerek.

30       Bizonyos előnyös megvalósítási módok szerint az akrilpolimer egy vagy több ammónium-metakrilát kopolimert tartalmaz. Az ammonio-metakrilát kopolimerek jól ismertek a műszaki irodalomban és ezeket az USA Pharmacopoeia National Formulary, Vol 17 (NF XVII) (Amerikai Egyesült Államok Gyógyszerkönyve) úgy írja le, hogy akrilsav- és metakrilsav-észterek teljesen polimerizált kopolimerjei, amelyek alacsony kvaternerammóniumcsoport-tartalommal rendelkeznek.

40       A találmány szerinti eljárás egy előnyös megvalósítási módja szerint akrilos bevonatként akrilgyanta lakot alkalmazunk, vizes diszperzió formájában. Ilyen lehet a kereskedelmi forgalomban a Rohm Pharma cég által Eudragit<sup>®</sup> védjegy alatt forgalomba hozott termék.

45       A továbbiakban olyan előnyös megoldásokat ismertetünk, amelyekben az akrilbevonat két akrilgyanta lakk keverékét tartalmazza, amelyek kereskedelmileg kaphatók a Rohm Pharma cégtől Eudragit<sup>®</sup> RL 30 D, illetve Eudragit<sup>®</sup> RS 30 D néven. Az Eudragit<sup>®</sup> RL 30 D és az Eudragit<sup>®</sup> RS 30 D akrilsav- és metakrilsav-észterek kopolimerjeit tartalmazzák, amelyekben alacsony a kvaterner ammóniumcsoportok száma. Az Eudragit<sup>®</sup> RL 30 D termékben az ammóniumcsoportok moláris aránya a fennmaradó semleges (met)akrilsav-észterekhez képest 1:20, míg az Eudragit<sup>®</sup> RS 30 D esetében ez az érték 1:40. Az átlagos molekulásúly körülbelül 150 000. Az RL kódjegyzékek (magas permeabilitás) és RS (alacsony permeabilitás) ezen termékek permeabilitási tulajdonságait jelzik. Az Eudragit<sup>®</sup> RL/RS keverékek vízben és az emésztőnedvekben nem

oldódnak. Az ilyenekből készült bevonatok azonban duzzadásra hajlamosak és áteresztővé válnak mind vi-  
zes oldatokban, mind emésztőnedvekben.

Az Eudragit<sup>®</sup> RL/RS diszperziók a jelen találmány  
5 értelmében bármilyen kívánt arányban összekeverhe-  
tők annak érdekében, hogy végeredményben egy ki-  
vánt kioldódású profillal rendelkező, a hatóanyagot sza-  
bályozottan felszabadító készítmény keletkezzen. Így a  
megkívánt, a hatóanyagot szabályozottan felszabadító  
10 készítményt állíthatjuk elő például olyan retard bevonat-  
tal, amelyben lehet 100 tömeg% Eudragit<sup>®</sup> RL, vagy  
50 tömeg% Eudragit<sup>®</sup> R és 50 tömeg% Eudragit<sup>®</sup> RS,  
vagy 10 tömeg% Eudragit<sup>®</sup> RL és 90 tömeg% Eudra-  
git<sup>®</sup> RS stb. Természetes, hogy a szakember a célnak  
megfelelő akrilpolimert is alkalmazhat, mint amilyen  
15 például az Eudragit<sup>®</sup> L.

Egy, a jelen találmány szerinti további más előnyös  
megvalósítási mód szerint a szubsztrátumok bevonásá-  
ra használt hidrofób polimer valamely hidrofób celluló-  
zanyag lehet, mint amilyen az etil-cellulóz. A szakember  
20 számára kézenfekvő az, hogy más cellulózpolimere-  
k is alkalmazhatók, így például más alkil-cellulóz po-  
limerek, amelyek részben, vagy egészen helyettesíthe-  
tik az etil-cellulózt a jelen találmány szerinti hidrofób  
polimer bevonatokban.

Az etil-cellulóz egyik kereskedelmi forgalomban is  
kapható vizes diszperzióját Aquacoat<sup>®</sup> néven árúsít-  
ják (FMC Corp., Philadelphia, Pennsylvania, Amerikai  
Egyesült Államok). Aquacoat<sup>®</sup> előállítására etil-cellu-  
lóz vízoldhatatlan szerves oldószerben oldanak fel, és  
30 azután a kapott oldatból vízzel emulziót készítenek felü-  
letaktív anyag és stabilizáló jelenlétében. Miután szub-  
mikronikus cseppek előállítása érdekében a szuszpen-  
ziót homogenizálták, a szerves oldószert vákuumban el-  
párologtatják úgy, hogy egy pszeudolatex jön létre. Mi-  
vel a lágyítóanyag a gyártási fázis során nem ágyazódik  
be a pszeudolatexbe, ezért mielőtt bevonatként fel-  
használásra kerülne, szükség van arra, hogy az Aqua-  
coat<sup>®</sup>-ot valamely megfelelő lágyítóval alaposan ösz-  
szekeverjük.

Egy további, kereskedelmi forgalomban kapható  
etilcellulóz diszperzió a Surelease<sup>®</sup> (Colorcon, Inc.,  
West Point, Pennsylvania, Amerikai Egyesült Álla-  
mok). Ezt a terméket úgy állítják elő, hogy a gyártás so-  
rán a diszperzióba lágyítót is bekevernek. Homogén ke-  
verék formájában kerül előállításra a polimer lágyító  
45 (dibutil-szebacát) és stabilizáló (oleinsav) forró ömle-  
déke, amelyet azután alkálioldattal hígítanak úgy, hogy  
vizes diszperziót kapnak, amely közvetlenül alkalmaz-  
ható szubsztrátumokon.

A jelen találmány szerinti azon megoldások esetén,  
amelyeknél a bevonat egy hidrofób polimer vizes disz-  
perzióját tartalmazza, a film fizikai tulajdonságai to-  
vább javíthatók azáltal, hogy a hidrofób polimer vizes  
diszperziójába valamely lágyítóanyag hatásos mennyi-  
ségét foglaljuk. Így például, mivel az etil-cellulóz a szo-  
kásos bevonási körülmények mellett viszonylag magas  
üvegátmeneti hőmérséklettel rendelkezik és nem képez  
hajlékony filmeket, szükséges, hogy – mielőtt bevonó-  
anyagként alkalmaznánk – az etil-cellulózhhoz lágyítót

adjunk. A bevonóoldatban alkalmazott lágyítóanyag  
mennyisége általában a filmképző anyag koncentráció-  
jára számítható, például leggyakrabban mintegy 1 és  
5 mintegy 50 tömeg%-a a filmképzőnek. A lágyítóanyag  
koncentrációja azonban csak úgy határozható meg meg-  
felelően, ha a szóban forgó bevonóoldatot és az alkal-  
mazás módját előbb gondos vizsgálatnak vetjük alá. Az  
etil-cellulóz esetében alkalmazható megfelelő lágyító-  
anyagok közé sorolhatjuk a vízoldhatatlan lágyítószere-  
ket, mint amilyenek a dibutil-szebacát, dietil-ftalát,  
10 trietil-citrát, tributil-citrát és triacetin, bár más vízoldha-  
tatlan lágyító is alkalmazható (mint amilyen az aceti-  
lezett monogliceridek, ftalát-észterek, ricinusolaj stb.).  
Különösen előnyös lágyítóanyagként a trietil-citrát al-  
kalmazása.

Az akrilsavpolimerekben jelen találmány szerint al-  
kalmazható megfelelő lágyítóanyagokra példaként meg-  
említhetjük (korlátozó szándék nélkül) a következőket: cit-  
romsav-észterek, mint amilyen a trietil-citrát NF XVI,  
tributil-citrát, dibutil-ftalát, és adott esetben 1,2-propil-  
20 lénglikol, polietilénlglikolok, propilénlglikol, dietil-ftalát,  
ricinusolaj, vagy triacetin. Lehetőség van más vízoldha-  
tatlan lágyító (ilyenek például az acetilezett monogli-  
ceridek, ftalát-észterek, ricinusolaj stb.) alkalmazására.

A találmány szerinti készítmények szabályozott ha-  
tóanyag-felszabadítási profilját például a következő mó-  
don változtathatjuk meg: változtatjuk a hidrofób bevo-  
nat vastagságát, változtatjuk a speciálisan alkalmazásra  
került hidrofób anyagot, megváltoztatjuk az alkalma-  
30 zott anyagok relatív mennyiségét (például a különféle  
akrilgyanta lakkokét), megváltoztatjuk a lágyítók be-  
adagolásának módját (például abban az esetben, ami-  
kor a nyújtott hatású bevonatot valamely hidrofób poli-  
mer vizes diszperziójából nyerjük), változtatjuk a lágyi-  
tő mennyiségét a hidrofób polimerhez képest, további  
35 komponenseket vagy hordozókat építünk be.

Terápiásan hatásos anyaggal bevont nyújtott ható-  
anyag-leadású szferoidokat vagy magokat úgy állítunk  
elő például, hogy feloldjuk az opioid analgetikumot víz-  
ben, és azután az oldatot a szubsztrátumra permetezzük.  
40 Ez az eljárás megvalósítható például Wurster insert alkal-  
mazásával, Nu Pariel 18/20 magokon. Adott esetben to-  
vábbi komponenseket is adhatunk, mielőtt a magokat be-  
vonónánk, hogy elősegítsük a hatóanyagnak a szubsztrá-  
tumhoz való kötődését és/vagy az oldat színezése stb. cél-  
jából. Így például az oldathoz adhatunk egy olyan termé-  
ket, amely egyebek mellett hidroxipropilmetilcellulózt  
tartalmaz színezőanyaggal vagy a nélkül, és az oldatot a  
magokon való alkalmazás előtt összekeverjük (adott eset-  
ben egy órán át). Az így kapott bevont szubsztrátum  
50 – esetünkben bevont magok – ezután adott esetben egy  
elhatároló anyaggal burkolható, hogy a terápiásan aktív  
anyagot a hidrofób, nyújtott hatóanyag-leadást biztosító  
bevonattól elválasszuk. Ilyen megfelelő elhatároló anya-  
gok például azok, amelyek hidroxipropilmetilcellulózt  
55 tartalmaznak. Más ismert filmképző anyagot is felhasz-  
nálhatunk. Előnyös, ha az elhatárolóanyag a végtermék  
kioldódási sebességét nem befolyásolja.

A HPMC-vel adott esetben megvédett, az opioid  
analgetikumot tartalmazó magokat ezután adott esetben

hidrofób polimerrel vonhatjuk be, amely előnyösen valamely lágyítóanyag hatásos mennyiségét is tartalmazza.

A jelen találmány szerinti bevonóoldatok tartalmazhatnak a filmképző anyagon túlmenően lágyítókat és valamely oldószerrendszert (például vizet), valamely színezőanyagot, amely biztosítja a termék tetszettségét és megkülönböztethetőségét. A hidrofób polimer vizes diszperziója helyett, illetve ezen túlmenően a terápiásan hatásos anyag oldatába is adhatunk színezéket.

A hidrofób polimer lágyított vizes diszperzióját ezután a hatóanyagot tartalmazó szubsztrátumra permetezzük bármely ismert és megfelelő permetezőberendezés segítségével. Egy előnyös megoldás szerint egy Wurster-féle fluidágyas rendszert alkalmazunk, amelyben egy alulról injektált levegőbefúvó a maganyagot fluidállapotba hozza és szárítást eredményez, mialatt az akrilpolimer bevonatot a felületre permetezzük. Előnyös a hidrofób polimer olyan mennyiségének alkalmazása, amely ahhoz szükséges, hogy a szóban forgó hatóanyag előre meghatározott nyújtott kioldódását biztosítsuk a bevont szubsztrátum vizes oldatokkal való érintkezések (például gyomormedvekben). A fentieket a terápiásan aktív hatóanyag fizikai jellemzőinek figyelembevételével, a lágyítóanyag beépítésének módjával stb. is összhangban kell elvégezni.

Adott esetben a hidrofób polimerrel való bevonás után egy további filmképző külső burkolat, mint amilyen az Opadry<sup>R</sup> is alkalmazható a magokon. Ez a külső burkolat többek közt azért is alkalmazható, hogy a magok agglomerációját lényegében megakadályozza.

A következő lépés lehet a bevont magok hőkezelése a hatóanyag-leadás sebességének stabilizálása érdekében. Amikor a bevonat etil-cellulóz vizes diszperzióját tartalmazza, akkor a bevont szubsztrátumot előnyösen olyan hőmérsékleten hőkezeljük, amely magasabb, mint a bevonóanyag (vagyis etil-cellulóz) üvegátmeneti hőmérséklete felett és 60% és 100% relatív páratartalom között dolgozunk, mindaddig, ameddig a hőkezelési végpontot (60 °C körül) elérjük. Ez 48–72 órát vehet igénybe.

A jelen találmánynak az akrilbevonatra vonatkozó előnyös megoldásai szerint úgy stabilizálhatjuk a terméket, hogy a bevont szubsztrátumot szárítószekrényben hőkezeljük a lágyított akrilpolimer T<sub>g</sub> értéke fölötti hőmérsékleten a kívánt időtartamig. Adott készítményre a legkedvezőbb hőmérsékleti és időtartami értékeket kísérletesen határozzuk meg. A jelen találmány bizonyos megoldásai szerint úgy kapunk stabilizált terméket, hogy körülbelül 45 °C-on szárítószekrényben hőkezeljük az anyagot körülbelül 24 és körülbelül 48 óra közötti vagy ennél hosszabb időtartamig.

A hatóanyag kioldódását tovább befolyásolhatjuk a jelen találmány szerinti, nyújtott hatóanyag-leadású készítmények esetén, vagyis beállíthatjuk valamely kívánt kioldódási sebességre, ha egy vagy több, a kioldódást befolyásoló anyagot adunk hozzá, vagy ha egy vagy több átjárót biztosítunk a bevonaton.

A hidrofób polimernek a vízdoldható anyaghoz való arányát más faktorok mellett a hatóanyag-leadás kívánt

sebessége és a kiválasztott anyagok oldhatósági jellemzői határozzák meg.

A hatóanyag-leadást módosító, pórusokat képző anyagok szervesek vagy szervetlenek lehetnek és olyan anyagok, amelyek a bevonatból kioldódnak, extrahálódnak, illetve kimosódnak a használati környezetben. A pórusképző anyagok egy vagy több hidrofil polimert, például hidroxipropil-cellulózt tartalmazhatnak.

A jelen találmány szerinti, a hatóanyagot tartósan leadó bevonatok eróziót elősegítő anyagokat is tartalmazhatnak, például keményítőket és mézgakat.

A jelen találmány szerinti, a hatóanyagot tartósan leadó bevonatok ezen túlmenően olyan anyagokat is tartalmazhatnak, amelyek a felhasználási környezetben mikropórusos filmeket képeznek, mint amilyenek a karbonsav lineáris poliészterreiből képzett polikarbonátok, amelyekben karbonátcsoportok a polimerláncban is megjelennek. A kioldódást módosító ágens valamely szemipermeábilis polimert is tartalmazhat.

Bizonyos előnyös megoldások szerint a találmány értelmében a hatóanyag leadását módosító ágensekként hidroxipropil-metil-cellulóz, laktóz, fém-sztearátok és ezek bármelyikének keverékei szerepelhetnek.

A jelen találmány szerinti, a hatóanyagot tartósan felszabadító bevonatokba beépíthetünk valamely kijárat (exit) elemet, vagyis legalább egy átjárót, vagy nyílást vagy hasonlót. Ezeket az átjárókat beépíthetjük ismert módon, ahogy az a 3.845.770, 3.916.889, 4.063.064 és 4.088.894 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokban ismertetésre került.

Ez az átjáró bármilyen formájú lehet: kerek, háromszögletű, négyzet alakú, elliptikus, szabálytalan stb.

A jelen találmány szerinti b) megoldás során valamely multipartikuláris, tartós hatóanyag-felszabadítású mátrix kerülhet alkalmazásra. A hatóanyagot tartósan felszabadító mátrixban alkalmazható megfelelő anyagok a következők:

– Hidrofil polimerek, például mézgak, cellulóz-éterek, akrilgyanták és protein eredetű anyagok. Ezek közül a polimerek közül a cellulóz-éterek különösen a hidroxil-alkil-cellulózok és karboxi-alkil-cellulózok előnyösek. Az orális gyógyszerkészítmény 1 tömeg% és 8 tömeg% közötti értékben tartalmazhat legalább 1 hidrofíll vagy hidrofób polimert:

– Emészthető, hosszú láncú (8–50 szénatomos) előnyösen 12–40 szénatomos) helyettesített vagy helyettesítetlen szénhidrogének, például zsírsavak, zsíralkoholok, zsírsavak glicerín-észterei, ásványi és növényi olajok és viaszok. Előnyösen alkalmazhatók olyan szénhidrogének, amelyek olvadáspontja 25 és 90 °C közé esik. Ezek közül a hosszú láncú szénhidrogénanyagok közül előnyben részesítjük az (alifás) zsíralkoholokat. Az orális gyógyszerkészítmények egészen 60 tömeg%-ig tartalmazhatnak legalább egy emészthető, hosszú láncú szénhidrogént;

– Polialkilenglikolok. Az orális gyógyszerkészítmény egészen 60 tömeg%-ig tartalmazhat legalább egy polialkilenglikolt.

Különösen alkalmas mátrixnak találtuk azt, amely legalább egy vízdoldható hidroxil-alkil-cellulózt, leg-

alább egy 12–36 szénatomos, előnyösen 14–22 szénatomos alifás alkoholt és adott esetben legalább egy polialkilénglikolt tartalmaz.

Az alkalmazásra kerülő legalább egy hidroxil-alkil-cellulóz előnyösen valamely 1–6 szénatomos hidroxil-alkil-cellulóz lehet, mint amilyen a hidroxil-propil-cellulóz, hidroxil-propil-metil-cellulóz és különösképpen a hidroxil-etil-cellulóz.

A legalább egy hidroxil-alkil-cellulóz mennyisége a jelen találmány szerinti orális gyógyszerkészítményben a kívánt opioidfelszabítás pontos ütemétől függően kerülhet meghatározásra. A legalább egy alifás alkohol lehet például lauril-alkohol, mirisztil-alkohol vagy sztearil-alkohol. A jelen orális gyógyszerkészítmény különösen előnyös megvalósítási módja szerint azonban legalább egy alifás alkoholként célszerűen cetil-alkohol vagy cetosztearil-alkoholt használunk.

A legalább egy alifás alkohol mennyisége a találmány szerinti orális gyógyszerkészítményben ismét a kívánt opioidfelszabítási sebesség pontos ütemétől függően határozandó meg. Az érték attól is függ, hogy legalább egy polialkilénglikol jelen van-e az orális gyógyszerkészítményben vagy sem. Ha nincs jelen legalább egy polialkilénglikol, akkor az orális gyógyszerkészítmény előnyösen 20 tömeg% és 50 tömeg% közötti legalább egy alifás alkoholt tartalmaz. Ha legalább egy polialkilénglikol van jelen az orális gyógyszerkészítményben, akkor a legalább egy alifás alkohol és a legalább egy polialkilénglikol kombinált tömege előnyösen 20 tömeg% és 50 tömeg% közötti a teljes gyógyszeradagra vonatkoztatva.

Az egyik előnyös megvalósítás szerint például a legalább egy hidroxil-alkil-cellulóz vagy akrilgyanta aránya a legalább egy alifás alkoholhoz polialkilénglikolhoz jelentős mértékben megszabja az opioidnak a készítményből való felszabítási sebességét. Az arány, amely a legalább egy hidroxil-alkil-cellulóz és a legalább egy alifás alkohol, polialkilénglikol között fennáll, előnyösen 1:2 és 1:4 közötti. Különösen előnyösen alkalmazható az 1:3 és 1:4 közötti arány.

A legalább egy polialkilénglikol lehet például polipropilénglikol vagy előnyösen polietilénglikol. A legalább egy polialkilénglikol átlagos molekulatömege előnyösen 1000 és 15 000 közötti, különösképpen 1500 és 12 000 közötti.

Egy további megfelelő, a hatóanyagot tartósan felszabító mátrix alkil-cellulózt tartalmaz (különösképpen etil-cellulózt), valamint egy 12 és 36 közötti szénatomszámú alifás alkoholt és adott esetben egy polialkilénglikolt.

A fenti hatóanyagokon túlmenően a hatóanyagot tartósan felszabító mátrix tartalmazhatja további anyagok célszerű mennyiségét is, ilyenek például hígítók, kenőanyagok, kötőanyagok, granuláló segédanyagok, színezékek, ízanyagok és csúsztatók, amelyek a gyógyszeriparban hagyományosak.

A találmány tárgya továbbá eljárás az a) változat szerinti készítmény előállítására: Az opioid analgetikumnak vagy sójának analgetikailag hatásos mennyiségét tartalmazó egységnyi dózist állítunk elő 0,1 mm és

3 mm közötti átmérőjű szilárd részecskék sokaságából úgy, hogy a részecskék előállítására

i) gyógyszerészetileg elfogadható szilárd magokat beburkolunk az opioid analgetikumnak vagy sójának analgetikailag hatásos mennyiségével, és

ii) a kapott részecskéket a magra számított 2–30 tömeg% tömegnövekedés eléréséig nyújtott felszabítású borítással látjuk el, amely a következő hidrofób anyagokat tartalmazza: akrilpolimer, alkil-cellulóz, sellak, zein, hidrogénezett növényi olaj és/vagy hidrogénezett ricinusolaj.

Előnyös a hidrofób anyag alkalmazása vizes disperzióban.

A találmány tárgya továbbá eljárás a b) változat szerinti készítmény előállítására: Az opioid analgetikumnak vagy sójának analgetikailag hatásos mennyiségét tartalmazó egységnyi dózist állítunk elő 0,1 mm és 3 mm közötti átmérőjű szilárd részecskék sokaságából úgy, hogy a részecskék előállítására egy olyan mátrixot képezünk, amely lényegében egyenletesen magában foglalja az opioid analgetikumnak vagy sójának keverékét a következőkkel:

i) 1–80 tömeg% hatóanyag-leadást szabályozó anyag, amely lehet mézga, cellulóz-éter, akrilgyanta és/vagy protein eredetű anyag és

ii) 0–60 tömeg% emészthető, helyettesített vagy helyettesítetlen hosszú láncú szénhidrogén; és

iii) 0–60 tömeg% polialkilénglikol.

A mátrixot kialakíthatjuk úgy, hogy opioidot vagy opioidsót és legalább egy vízoldható hidroxil-alkil-cellulózt tartalmazó granulákat készítünk, majd a granulákat legalább egy 12–36 szénatomos alifás alkohollal összekeverjük, és adott esetben a granulákat préseljük és formázzuk.

A granulákat kialakíthatjuk úgy, hogy a hidroxil-alkil-cellulózt és opioidot vízzel nedvesen granuláljuk. Előnyös, ha a nedvesgranulálási lépés során hozzáadott víz tömege az opioid száraz tömegének 1,5–5-szöröse, különösképpen pedig 1,75–3,5-szerese.

További lehetséges megvalósítási mód szerint szferoidok előállítása céljából egy szferonizálóagenst az aktív hatóanyagokkal együtt szferonizálhatunk. Ehhez előnyös mikrokristályos cellulóz alkalmazása. Megfelelő például az az anyag, amelyet Avicel® PH 101 néven ismernek (az FMC Corporation, USA terméke).

A szferoidok valamely kötőanyagot is tartalmazhatnak. A gyógyszeripari szakértők körében jól ismertek a megfelelő kötőanyagok, mint például az alacsony viszkozitású vízoldható polimerek. Előnyösen ajánlhatók a kis szénatomszámú vízoldható hidroxil-alkil-cellulózok, így a hidroxil-propil-cellulóz. Ezen túlmenően (vagy e helyett) a szferoidok tartalmazhatnak vízben oldhatatlan polimert, előnyösen akrilpolimert, akril kopolimert, mint metakrilsav/etil-akrilát kopolimert, vagy etil-cellulózt.

A nyújtott hatóanyag-leadású mátrix vagy bevonat általában magában foglal valamely vízoldhatatlan anya-

got is, így viaszt magában vagy zsíralkohollal keverve, sellakot, zeint.

A találmány szerinti részecskéket olvasztásos pilula-képző eljárással is előállíthatjuk. Ekkor a finomeloszlású opioidot egy (ugyancsak finomeloszlású) kötőanyaggal és adott esetben további adalékokkal egyesítjük, majd pilulákat (granulákat, gömböket) képezünk. Eljárhatunk úgy, hogy a keveréket nagy sűrűdőképességű keverőben mechanikusan összedolgozzuk, majd a kívánt méretű pilulák (granulák, gömbök) elkülönítésére a terméket megsztálhatjuk.

A kötőanyag előnyösen finomeloszlású alakban van és 40 °C feletti olvadáspontú. Megfelelő kötőanyagok például a hidrogénezett ricinusolaj, a hidrogénezett növényi olaj, más hidrogénezett zsírok, zsíralkoholok, zsíralkohol-észterek, zsíralkohol-gliceridek és hasonlóak.

Egyik megoldásunk szerint az opioid hatásos adagját azonnali kioldódású formában is beépítjük az egységnyi dózisba, amely a jelen találmány szerinti részecskéket is tartalmazza. Az opioid azonnali kioldódású alakja olyan mennyiségben kerül beépítésre, amely alkalmas arra, hogy lerövidítse azt az időt, amely ahhoz szükséges, hogy az opioid maximális koncentrációt érjen el a vérben (például plazmában) úgy, hogy a  $T_{max}$  lerövidül például mintegy 2 és mintegy 4 óra közötti időtartamra. Ennek következtében a vérben tapasztalható koncentrációt leíró görbe igen korai csúcsot mutat, lényegesen hamarabb éri el tehát a maximumot, mint ami a jelenlegi, szakemberek által ajánlott, lényegesen laposabb görbén látható. Találmányunk értelmében felismertük azt, hogy ha az egységnyi dózisba az azonnali hatóanyag-felszabadítású opioidnak ilyen hatásos mennyiségét foglaljuk, akkor a páciensek sokkal kevésbé tapasztalják a viszonylagosan magasabb fájdalomszinteket.

Ezeknél a megoldásoknál az azonnali hatóanyag-felszabadítású opioid hatásos mennyiségét a jelen találmány szerinti szubsztrátumok felületére vihetjük fel. Így például abban az esetben, amikor egy nyújtott hatóanyag-felszabadítású bevonattal értük el a készítmény szabályozott hatóanyag-leadását, akkor a hatóanyagot nyújtottan leadó mátrixba épített opioidot tartalmazó szubsztrátum felszínére visszük fel az azonnali hatóanyag-leadású réteget.

Ahol keményzselatin kapszulába foglaltunk több tartós hatóanyag-leadású szubsztrátumot, amelyek az opioid egy hatásos egységnyi dózisát tartalmazzák, ott az opioiddózis azonnali felszabadítású részét a zselatin-kapszulába foglalhatjuk. Ezt úgy végezzük el, hogy az azonnali hatóanyag-leadású opioidot por vagy granula formájában megfelelő mennyiségben a kapszulába zárjuk. Eljárhatunk azonban úgy is, hogy magát a zselatin-kapszulát vonjuk be az opioid azonnali hatóanyag-felszabadítású rétegével.

A szakember számára más megoldás is kínálkozhat a fentiek túlmenően ahhoz, hogy az opioid azonnali felszabadítású adagját az egységnyi dózisba foglalja. Az ilyen további megoldásokat is a szabadalmi igénypontok alá tartozónak tekintjük.

A csatolt ábrán különféle készítményekre az átlagos kioldódott hatóanyag-mennyiségeket mutatjuk be tö-

meg%-ban kifejezve, az idő (órákban) függvényében. Az ábrán az alábbi jelöléseket alkalmazzuk:

—x— MS Contin 30 mg

—●— MS Contin 60 mg

— — 1. példa

—■— 2. példa

—▲— 3. példa

—\*— 4. példa

A következő példákban néhány, a jelen találmány szerinti különféle megoldást mutatunk be. A példák célja nem az, hogy az igénypontokat bármilyen szempontból korlátozzák.

#### 1. példa

Etil-cellulóz-bevonatos, tartós hatóanyag-felszabadítású magok

Az 1. példa szerint 5 tömeg%-os tartós hatóanyag-felszabadítású, etil-cellulózból készült bevonattal ellátott, morfin-szulfát-tartalmú magokat állítunk elő, amelyek porusképzőként a bevonatban 3 tömeg% HPMC-t tartalmaznak.

Először morfin-szulfát magokat állítunk elő rotorkikészítési technikával. A tartós felszabadítású bevonattal ellátandó morfin-szulfát magok összetételét az alábbi 1. táblázatban mutatjuk be:

1. táblázat

Komponens	Tömeg, mg	Egység, tömeg%
Morfin-szulfát por	30	14,3
Laktóz hidratált, igen aprószemcsés	42,5	20,2
PVP	2,5	1,2
Cukormagok 18/20	125	59,4
Tisztított víz	szükség szerint	—
Opadry <sup>R</sup> Red YS-1-1841	10,5	4,9
Összesen	210,5	100,0

A morfin-szulfát magokat ezután tartós hatóanyag-felszabadítású biztosító bevonattal látjuk el. A tartós hatóanyag-felszabadítású biztosító bevonat összetételét az alábbi 2. táblázatban mutatjuk be:

2. táblázat

Komponens	Tömeg, mg	Egység, tömeg%
Morfin-szulfát-alapú magok	210,5	89,7
Aquacoat ECD 30 (szilárd)	10,2	4,3
Methocel E5 Premium	0,3	0,1
Trietil-citrát	2,1	0,9
Opadry <sup>R</sup> RED YS-1-1841	11,7	5,0

2. táblázat (folytatás)

Komponens	Tömeg, mg	Egység, tömeg%
Tisztított víz	szükség szerint	
Összesen	234,8 mg	100,0 tömeg%

A hatóanyagot tartósan felszabadító bevonatot a következőképpen állítjuk elő:

Egy pórusképző Methocel ES Premium (HPMC)-t diszpergálunk és oldunk tisztított vízben, amíg 2 tömeg% oldatot nem kapunk. Egy Aquacoat<sup>®</sup> diszperziót trietil-citrát segítségével körülbelül 30 percig lágyítunk, majd a HPMC diszperziót a lágyított Aquacoat diszperzióba elegyítjük és további 15–30 percen át keverjük. A morfin-szulfát magok egy tételét 1,2 ml-es fluid szórófejjel ellátott Uniglatt Wurster insert készülékbe adagoljuk. A magokat ezután bevonjuk az Aquacoat HPMC diszperzióból készült filmmel (93:7 arányban alkalmazva a komponenseket) mindaddig, amíg 5 tömeg% tömeggyarapodást érünk el.

A bevonatos magokat tálcára helyezve 60 °C hőmérsékletű és 80% relatív nedvességtartalmú szárítótérben 72 órán át hőkezeljük, majd legfeljebb 4 tömeg% nedvességtartalom eléréséig szárítjuk.

Ezután a magokat egy Opadry<sup>®</sup> Red YS-1-1841 (15%-os oldat) fedőburkolattal látjuk el Wurster insert készülék alkalmazásával. A bevonattal ellátott morfin-szulfát magokat végül kemény zselatinkapszulákba töltjük.

A kikészített termékekkel az Amerikai Egyesült Államok Gyógyszerkönyve szerinti II típusú készülékben (lapátos módszer) kioldódási kísérleteket végzünk. A kapszulákat 700 ml (enzimek nélküli) szimulált gyomornedvbe helyezzük és az első órán át 100 fordulat/perc és 37 °C mellett kezeljük, majd az óra elteltével 900 ml (enzimek nélküli) szimulált gyomornedvbe helyezzük át. Az eredményeket az alábbi 3. táblázatban mutatjuk be:

3. táblázat

Időtartam	Kioldódott morfin-szulfát, tömeg%
1 óra	18,4 tömeg%
2 óra	28,4 tömeg%
4 óra	46,7 tömeg%
8 óra	73,1 tömeg%
12 óra	86,0 tömeg%
18 óra	95,0 tömeg%
24 óra	99,0 tömeg%

A 3. táblázatban bemutatott kioldódási kísérletek azt mutatják, hogy a morfin-szulfát 100 tömeg%-a 24 óra után oldódik ki.

#### 2. példa

A hatóanyag tartós felszabadítását biztosító akrilpolimer bevonatos magok

5

A 2. példában ismertetett eljárás szerint morfin-szulfátot tartalmazó, a hatóanyagot tartósan felszabadító magokat állítunk elő 5 tömeg% tartós felszabadítású Eudragit RS alkalmazásával és 10 tömeg% azonnali hatóanyag-felszabadítású morfin-szulfát burkolattal.

Először rotoros kikészítési technika alkalmazásával morfin-szulfát magokat készítünk. Az alábbi 4. táblázatban mutatjuk be azon morfin-szulfát magok összetételét, amelyeken a tartós hatóanyag-felszabadítású bevonatot alkalmazzuk:

4. táblázat

Komponens	Tömeg, mg	Egység, tömeg%
Morfin-szulfát por	30	14,3
Laktóz (víz-tartalmú, aprószemcsés)	42,5	20,2
PVP	2,5	1,2
Cukormagok 18/20	125	59,4
Tisztított víz	szükség szerint	–
Opadry Red YS-1-1841	10,5	4,9
Összesen	210,5 mg	100,0 tömeg%

A morfin-szulfát magokat ezután tartós hatóanyag-felszabadítást biztosító bevonattal látjuk el. A tartós hatóanyag-felszabadítású bevonat összetételét az alábbi 5. táblázatban mutatjuk be:

5. táblázat

Komponens	Tömeg, mg	Egység, tömeg%
Morfin-szulfát-alapú magok	189,45	86,7
<i>Retardálóbevonat</i>		
Eudragit RS 3D	9,5	4,3
Trietil-citrát	1,9	0,9
Talkum	3,8	1,7
Tisztított víz	szükség szerint	–
<i>Burkolat</i>		
Morfin-szulfát por	3,0	1,4
Opadry Red YS-1-1841	10,8	5,0
Tisztított víz	szükség szerint	–
Összesen	218,45 mg	100,0 tömeg%

55

A hatóanyagot tartósan felszabadító bevonatot a következőképpen készítjük el:

Az Eudragit RS 30 D-t trietil-citrát és talkum alkalmazásával mintegy 30 percen át gyúrjuk. Ezután morfin-szulfát magok egy adagját egy Glatt berendezés Wurster típusú insertjébe töltjük, amely 1,2 mm-es per-

metfúvókával ellátott, és a magokat addig vonjuk be, amíg tömeggyarapodásuk 5 tömeg% lesz. Ezután a Wurster betétben felvisszük a végső Opadry diszperzió védőréteget. Ezt követően a magokat 2 napon át szárító-szekrényben 45 °C-on hőkezeljük. A hőkezelt magokat ezután 30 mg töltőtömeg eléréséig zselatinkapszulákba töltjük.

A zselatinkapszulából való kioldódásra vonatkozó vizsgálatokat az Amerikai Egyesült Államok Gyógyszerkönyve (továbbiakban U. S. P.) szerinti II készülék (lapátos módszer) segítségével végezzük el. A kapszulákat 700 ml szimulált (enzimeket nem tartalmazó) gyomornedvbe helyezük és az első órán át 100 fordulat/perc és 37 °C, majd az óra elteltével 900 ml (enzim nélküli) szimulált gyomornedvbe helyezük. Az eredményeket az alábbi 6. táblázatban mutatjuk be:

6. táblázat

Időtartam	Kioldódott morfin-szulfát, tömeg%
1 óra	11,9 tömeg%
2 óra	15,4 tömeg%
4 óra	28,1 tömeg%
8 óra	58,3 tömeg%
12 óra	79,2 tömeg%

5

Időtartam	Kioldódott morfin-szulfát, tömeg%
18 óra	92,0 tömeg%
24 óra	96,6 tömeg%

A 6. táblázatban bemutatott kioldódási kísérletek azt mutatják, hogy a morfin-szulfát 96,6 tömeg%-a 24 óra után oldódik ki.

10

## 3. példa

Akril-polimer-bevonatos, emelt dózist tartalmazó tartós hatóanyag-felszabadítású magok

15

Bizonyos esetekben a betegek a morfin-szulfát magasabb dózisait igénylik. Ha azonban a 1. és 2. példa szerint előállított alacsonyabb dózisú magokat 60 mg vagy ezt meghaladó tömegkiválens mennyiségben tölténék a kapszulákba, akkor viszonylag nagy kiterjedésű kapszulákat kapnánk, amelyeket nehéz lenyelni. Ezért a 3. példa szerint nagyobb morfin-szulfát-dózist tartalmazó magokat állítunk elő egy Glatt rotor-processzor és porrétegező technika alkalmazásával. Az emelt dózist tartalmazó magok összetételét és az emelt dózist tartalmazó magoknak a kisebb dózist tartalmazó (az 1. és 2. példa szerint előállított) magokkal való összehasonlítását az alábbi 7. táblázatban mutatjuk be:

20

25

7. táblázat

Komponens	Magasabb dózisú mag, mg/cgység	Százalék, tömeg%	Alacsonyabb dózisú mag, mg/cgység	Százalék, tömeg%
Morfin-szulfát por	30,1	63,3	30,0	14,3
Laktóz	6,0	12,7	42,5	20,2
Povidone C-30	1,25	2,6	2,5	1,2
Cukor magok	7,75	16,4	125,0	59,4
Opadry	2,37	5,0	10,5	4,9
Tisztított víz	szükség szerint	-	szükség szerint	-
Összesen	47,37 mg	100,0 tömeg%	210,5 tömeg%	100,0 tömeg%

Tekintettel arra, hogy a 3. példa szerint előállított, nagyobb dózist tartalmazó magok eltérőek az 1. és 2. példa szerint előállított, kevesebb hatóanyagot tartalmazó magoktól, eltérő akrilpolimert alkalmazunk a hatóanyagot tartósan felszabadító bevonat elkészítésére (nevezetesen Eudragit<sup>®</sup> RL kerül alkalmazásra, amely oldhatóbb, mint az Eudragit<sup>®</sup> RS). Hasonlóképpen különleges HPMC védőbevonatot is alkalmazunk az Eudragit<sup>®</sup> réteg és az azonnali hatóanyag-felszabadítású morfinréteg között a stabilitás további fokozása érdekében. A 3. példa szerinti, a hatóanyagot tartósan felszabadító bevonat összetételét az alábbi 8. táblázatban mutatjuk be.

8. táblázat

Komponens	mg	Tömeg%
Morfin- (magas dózis) alapú magok	42,63	78,8

45

50

55

60

Komponens	mg	Tömeg%
<i>Retardálóbevonat</i>		
Eudragit RS 30 D	2,1	3,9
Eudragit RL 30 D	0,05	0,1
Trietil-citrát	0,45	0,8
Talkum	0,85	1,6
<i>Burkolatok</i>		
Opadry Blue YS-1-10542/A	2,45	4,5
Morfin-szulfát por	3,0	5,5
Opadry Blue YS-1-10542/A	2,55	4,8
Tisztított víz	szükség szerint	-
Összesen	54,08 mg	100,0 tömeg%

A tartós hatóanyag-felszabadítású és az azonnali hatóanyag-felszabadítású bevonatokat a 2. példa szerint visszük fel. A hőkezelt magokat ezután zselatin-kapszulákba töltjük 30 mg hatóanyag-tartalom eléréseig, majd a kapszulákat az 1. példában megadott módszer szerinti kioldódási teszteknek vetjük alá. A kioldódási tesztek eredményeit az alábbi 9. táblázatban mutatjuk be:

9. táblázat

Időtartam	Kioldódott morfin-szulfát, tömeg%
1 óra	11,7
2 óra	12,1
4 óra	22,0
8 óra	45,3
12 óra	63,7
18 óra	81,8
24 óra	92,5

A fenti 9. táblázatban bemutatott kioldódási tesztek azt mutatják, hogy 24 óra alatt a morfin-szulfát 92,5 tömeg%-a oldódik ki.

## 4. példa

Tartós hatóanyag-felszabadítású tabletták

Olyan, a hatóanyagot szabályozottan felszabadító morfin-szulfát tablettákat állítunk elő, amelyek in vitro kioldódási profilja a napi egyszeri adagolást is megengedi. A morfin-szulfát tabletták összetételét az alábbi 10. táblázatban mutatjuk be:

10. táblázat

Komponens:	Mennyiség/egység	
	mg	tömeg%
Morfin-szulfát	60,0	40,0
Laktóz	36,1	24,1
Povidon	6,0	4,0
Eudragit RS 30 D	12,0	8,0
Triacetin	1,4	0,9
Cetosztearil-alkohol	30,0	20,0
Talkum	3,0	2,0
Magnézium-sztearát	1,5	1,0
Összesen	150,0 mg	100,0 tömeg%

Ezeket a tablettákat a következőképpen állítjuk elő:

A morfin-szulfátot, laktózt és povidont fluidágyas granulálóba helyezük, és abban összekeverjük. A triacetint és a plasztifikálót az Eudragit RS 30 D diszperzióval keverjük el körülbelül 30 percen át és azután rápermetezzük a fluidágyban lévő porokra. A művelethez 1,2 mm-es fűvókát alkalmazunk. Amint befejeződött a permetezés, átszítáljuk a granulátumot. Ezután megol-

vasztjuk a cetosztearil-alkoholt, és egy standard keverő-tálban elkeverjük a granulátummal. A granulátumot azután lehűtjük, átszítáljuk, majd talkummal és magnézium-sztearáttal síkosítjuk és végül 150 mg tömegű tablettákká préseljük.

A kapott morfin-szulfát tablettákat ezután kioldódási teszteknek vetjük alá, az 1. példa szerinti módszer alkalmazásával. Ezen kioldódási kísérletek eredményeit az alábbi 11. táblázatban mutatjuk be:

11. táblázat

Időtartam	Kioldódott morfin-szulfát, tömeg%
1 óra	20,9
2 óra	29,3
4 óra	40,8
8 óra	59,5
12 óra	69,7
18 óra	82,9
24 óra	90,5

A 11. táblázatban bemutatott, a morfin-szulfát tablettákra vonatkozó fenti kioldódási vizsgálatok azt mutatják, hogy a morfin-szulfát 90,5 tömeg%-a 24 óra elteltével oldódott ki.

Az 1., 2., 3. és 4. példák eredményeit kioldódási grafikonra vittük fel (lásd 1. ábra), amelyből megállapítható, hogy a 4. példa szerinti morfin-szulfát tabletták kioldódása megközelíti a három magra vonatkozó példák eredményeit és azokkal majdnem azonos. A 4. példa szerinti tabletták hatóanyag-leadási sebessége a magtermékek kioldódásával egybeesik (1–3. példák). Összehasonlítási célból az MS Contin<sup>R</sup> 30 mg-os és 60 mg-os tablettáit is bemutatjuk az 1. ábrán. Az MS Contin<sup>R</sup> tabletták jól ismert, a hatóanyagot elnyújtottan felszabadító morfin-tartalmú tabletták, amelyek a kereskedelmi forgalomban vásárolhatók a Purdue Frederick cégtől, és napi kétszeri adagolással alkalmazhatók.

## 5. példa

In vivo biohőzáférhetőségi tanulmányok

Az 1., 2., és 3. példák szerinti magtermékeket ezután külön-külön 30 mg-os dózisokban humán biohőzáférhetőségi vizsgálatoknak vetettük alá. Keresztvizsgálataink során minden esetben referenciaként 30 mg hatóanyag-tartalmú MS Contin<sup>R</sup> is alkalmazásra került. A 4. példa szerinti 60 mg-os tablettát ugyancsak keresztvizsgálatban 60 mg-os MS Contin<sup>R</sup>-nal hasonlítottuk össze referenciaként. Mind a négy biohőzáférhetőségi tanulmány eredményét az alábbi 12–15. táblázatokban mutatjuk be. A 16. táblázatban a 4. példa in vivo eredményeit szemléltetjük úgy, hogy 30 mg-os dózisra számítottuk át az eredményeket. Valamennyi (12–16.) táblázatban a  $C_{max}$  értékeket mg/ml-ben, a  $T_{max}$  értékeket órákban fejezzük ki, míg a  $W_{50}$  órákban fejezi ki a csúcshőzáférhetőségét félmagasságban és AUC a görbe alatti területet jelenti (0 és végtelen között) ng.ó/ml-ben kifejezve.

12. táblázat  
1. példa – Magok

	$C_{max}$	$T_{max}$	$W_{50}$	AUC	% bio-hozz.
MS Contin <sup>R</sup>					
30 mg-os tabletták	13	2,3	5	103	(100)
Kísérleti magkészítmény	5,9	5,6	11,5	101	98

13. táblázat  
2. példa – Magok

	$C_{max}$	$T_{max}$	$W_{50}$	AUC	% bio-hozz.
MS Contin <sup>R</sup>					
30 mg-os tabletták	13	2,2	5	99	(100)
Kísérleti magkészítmény	5,4	5,9	17	107	108

14. táblázat  
3. példa – Magok

	$C_{max}$	$T_{max}$	$W_{50}$	AUC	% bio-hozz.
MS Contin <sup>R</sup>					
30 mg-os tabletták	11,8	2,8	5	114	(100)
Kísérleti magkészítmény	3,8	10,1	47	125	110

15. táblázat  
4. példa – Tabletták

	$C_{max}$	$T_{max}$	$W_{50}$	AUC	% bio-hozz.
MS Contin <sup>R</sup>					
60 mg-os tabletták	18,2	2,7	5,56	195,6	(100)
Kísérleti tablettakészítmény	8,8	3,2	13,19	129,5	66

16. táblázat  
5. példa – 30 mg-os dóziszra számítva  
1. példa – Tabletták

	$C_{max}$	$T_{max}$	$W_{50}$	AUC	% bio-hozz.
MS Contin <sup>R</sup>	9,1	2,7	5,56	97,8	(100)
Kísérleti tablettakészítmény	4,4	3,2	13,19	64,8	66

A biohosszférférhetőségi tanulmányokból megállapítható, hogy az 1., 2. és 3. példák szerinti magtermékek olyan farmakokinetikus tulajdonságokat mutatnak, amelyek lehetővé teszik a napi egyszeri adagolást. Más szóval valamennyi, az 1–3. példák szerinti magtermék hatóanyaga biológiailag hozzáférhető (a magtermék AUC értékét összehasonlítva a standard referenciaanyagként alkalmazott MS Contin<sup>R</sup> AUC értékével).

Mindazonáltal azt is megállapítottuk, hogy a 4. példa szerinti tabletták meglepő módon biológiailag nem voltak hozzáférhetőek a redukált maximális plazmakoncentráció ( $C_{max}$ ), a redukált maximális plazmakoncentráció eléréséhez szükséges idő ( $T_{max}$ ) és a megnyújtott  $W_{50}$  érték ellenére és annak ellenére továbbá hogy a kioldódási tanulmányok azt mutatták, hogy a tablettatermékből in vitro ugyanazon időtartamon keresztül szabadult fel morfin-szulfát, mint a magtermékek esetében.

Ezért igen meglepő eredmény az, hogy biológiailag hozzáférhető, napi egyszeri adagolású termék csak akkor képződött, amikor a tartós hatóanyag-felszabadítású opioidot valamely sok részecskéből álló (multiparticulate) rendszerben (jelen esetben magokból) alakítjuk ki. Ez tehát eltér a tablettafarmakológiai elérés eredményétől, holott minden más adat alapján ott is lényegében azonos biohosszférférhetőség volt várható.

A fent megadott példákat nem azzal a szándékkal közöltük, hogy szabadalmunkat ezekre korlátozzuk. A jelen találmány szerinti megoldás számos variációja kézenfekvő a szakember számára és úgy tekintjük, hogy azok is az itt következő igénypontok oltalmi köre alá esnek.

#### 6–9. példák

Gyártási módszer:

1. a hatóanyag kívánt mennyiségét és a polimert (Eudragit RSPO vagy Eudragit RSPO és L-100 együtt, vagy etil-cellulóz), valamint minden további összetevőt (például szárított laktóz) megfelelő keverőben összekeverjük;
2. granulálófolyadékot (etanol vagy víz) adunk hozzá, és keverjük, amíg nedvesgranulátum-tömeget kapunk;
3. a keveréket fluidágyas szárítóba visszük, amelyben szárítva granuláljuk, amíg granulátumot kapunk;
4. a granulátumot a kívánt méretű szitán átszítáljuk;
5. kívánt mennyiségű viaszos anyagot megolvasztunk (például sztearil-alkohol) és a kevert granulákhoz adagoljuk;
6. ismét szítáljuk a granulátumot, megfelelő méretű szitán;
7. az egy dózisznak megfelelő mennyiségű granulátumot kapszulába töltjük.

Kioldódásvizsgálati módszer:

55. A 6–9. példákban a következő kioldódásvizsgálati módszert használjuk: (Amerikai Egyesült Államok Gyógyszerkönyve szerinti II típusú lapátos módszer 100 ford./perc, 37 °C).

60. Közeg: az első órán át 700 ml szimulált gyomor-  
nedv (SGF), enzimek nélküli pH 1,2, majd 900 ml szim-

mulált bélnedv (SIF), enzimek nélküli pH 7,5. Elemzés HPLC módszerrel.

*6. példa*

A 17. táblázatban megadott összetételű készítményt állítjuk elő.

17. táblázat

Komponens	Mennyiség, mg	Kapszula, tömeg%
Morfin-szulfát	60	50
Eudragit RSPO	36	30
Eudragit L-100	6	5
Sztearinsav	18	15
Összesen	120	100

A 6. példa szerinti kapszulák a 17a. táblázat szerinti kioldódási eredményeket mutatják:

17a. táblázat

Időtartam, óra	1	2	4	8	12	18	24
Átlagos kioldódott tömeg%	16	33	52	72	84	95	102

A hatóanyag-leadás sebessége szimulált bélnedvben gyorsabb a kioldódás későbbi óráiban; ennek kívánt eredménye a teljes biológiai hasznosulás.

*7. példa*

A 18. táblázatban megadott összetételű kapszulákat állítjuk elő.

18. táblázat

Komponens	Mennyiség, mg	Kapszula, tömeg%
Oxikodon-hidroklorid	20	25
Eudragit RSPO	36	45
Eudragit L-100	6	7,5
Sztearinsav	18	22,5
Összesen	80	100

A kapszulák a 18a. táblázatban bemutatott kioldódási eredményeket mutatják:

18a. táblázat

Időtartam, óra	1	2	4	8	12	18	24
Átlagos kioldódott tömeg%	14	29	45	66	81	94	101

*8. példa*

A 19. táblázatban megadott összetételű kapszulákat állítjuk elő.

19. táblázat

Komponens	Mennyiség, mg	Kapszula, tömeg%
Hidromorfon-hidroklorid	8	10
Eudragit RSPO	48	60
Sztearil-alkohol	24	30
Összesen	80	100

A fenti kapszulák a 19a. táblázatban bemutatott kioldódási eredményeket mutatják:

19a. táblázat

Időtartam, óra	1	2	4	8	12	18	24
Átlagos kioldódott tömeg%	23	29	40	56	69	84	96

*9-11. példák*

A 6-8. példák szerinti előállítási módszerek alkalmazásával a 20. táblázatban megadott hatóanyag-tartalmú készítményeket állítjuk elő, amelyek egy teljes napi dózist tartalmaznak.

20. táblázat

Példa	Hatóanyag	Dózis/kapszula
9.	dextromoramid-bitartarát	27,6 mg
10.	pentazocin	150 mg
11.	tilidin.HCl. 1/2 H <sub>2</sub> O	205,8 mg

*12. példa*

A 6. példában ismertetett morfin-szulfát kapszulák biológiai hasznosíthatóságának vizsgálatát tizenkét átlagos férfi önkéntesen végezzük el. 60 mg hatóanyag-tartalmú kapszulákat adagolunk táplálékkal vagy anélkül egyszeri adagban kétutas crossover vizsgálatban. A vérmintákat meghatározott időpontokban vesszük és a morfin-szulfát-koncentrációt tömegdetektálással ellátott gázkromatográfiával vizsgáljuk (G/MS). Az adatokból számított farmakokinetikai paramétereket az alábbi 21. táblázatban mutatjuk be.

21. táblázat

Kezelés	AUC, ng óra/ml	C <sub>max</sub> , ng/ml	T <sub>max</sub> , óra
Éhgyomorra	228	15,7	2,1
Táplálékkal	210	14,0	3,2

Az MS Contin® egyszeri adagot tartalmazó, napon-ta kétszeri bevételre ajánlott 30 mg-os morfin-szulfát tableta jellemző vérszintjéhez hasonlítva is megállapítottuk, hogy a 6. példa szerinti kapszulák napi egyszeri adagolásra alkalmasak.

### 13. példa

A 7. példában ismertetett oxikodonkapszulák biológiai hasznosíthatóságának vizsgálatát tíz átlagos férfi önkéntesen végezzük el. A kapszulákat táplálékkal és anélkül is adagoljuk. A tanulmányt egyszeri adagolásban négyutas crossover modell szerint végezzük. A vérmintákat meghatározott időpontokban vesszük és az oxikodonkoncentrációt tömegdetektálással ellátott gázkromatográfiával vizsgáljuk (G/MS). Az adatokból számított farmakokinetikai paramétereket a 22. táblázatban mutatjuk be:

22. táblázat

Kezelés	AUC, ng óra/ml	C <sub>max</sub> , ng/ml	T <sub>max</sub> , óra
6. példa, éhgyomorra	207	9,7	5,3
6. példa, táplálékkal	261	14,8	6,4
Oxycontin®, éhgyomorra	249	20,8	3,2

A fenti adatokból azt a következtetést vonhatjuk le, hogy a készítmény alkalmas napi egyszeri adagolásra.

### 14. példa

A 8 mg-os, 8. példa szerinti hidromorfonkapszulák biológiai hasznosíthatóságának és a táplálkozás hatásának megállapításához egyszeri adagolású, háromutas crossover vizsgálatot végzünk tizenkét átlagos férfi önkéntesen. Az alanyok 8 mg Dilaudid® tablettát (azonnali hatóanyag-felszabadítású) vagy a 8. példa szerinti 8 mg-os kapszulát kapják. A Dilaudid® tablettákat reggel éhgyomorra adagoljuk. A 8. példa szerinti kapszulákat táplálékkal vagy anélkül adagoljuk. Előre megtervezett időpontokban vénás plazmamintákat veszünk. A hidromorfonkoncentrációt tömegdetektálással ellátott gázkromatográfiával vizsgáljuk (G/MS). Az adatokból a 23. táblázatban bemutatott farmakokinetikai paramétereket határozzuk meg.

23. táblázat

Kezelés	AUC, ng óra/ml	C <sub>max</sub> , ng/ml	T <sub>max</sub> , óra
8. példa, éhgyomorra	15,83	0,52	5,6
8. példa, táplálékkal	16,55	0,65	4,1
Dilaudid®, éhgyomorra	16,54	3,15	0,8

A fenti adatokból azt a következtetést vonhatjuk le, hogy a 8. példa szerinti készítmény alkalmas napi egyszeri adagolásra.

## SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Opioid analgetikumot vagy sóját tartalmazó, elnyújtott hatóanyag-felszabadítású gyógyszerkészítmény, amely napi egyszeri adagolással 24 órás hatásos hatóanyagvérszintet ér el és tart fenn, előnyösen oly módon, hogy a nevezett opioidból in vivo a beadást követően 2 és 10 óra közötti, előnyösen 2 és 4 óra közötti időpontokban biztosít csúcsvérplazmaszintet, amelyben az opioid analgetikumnak vagy sójának egységnyi dózísát 0,1 mm és 3 mm közötti átmérőjű szilárd részecskék sokasága alkotja, amely részecskék tartalmaznak a következőket:

a) egy iners, gyógyszerészetileg elfogadható szilárd magot, amelyet az opioid analgetikumnak vagy sójának a hatás szempontjából szükséges mennyisége burkol, továbbá ezen egységeket beborító hidrofób anyagot, amely lehet valamely akrilpolimer, alkil-cellulóz, sellak, zein, hidrogénezett növényi olaj és/vagy hidrogénezett ricinusolaj olyan tömegben, amely által a mag tömege 2–30 tömeg%-kal megnövekszik, vagy

b) egy olyan mátrixot, amely az opioid analgetikumnak vagy sójának lényegében egyenletes keverékét tartalmazza a következőkkel:

i) 1–80 tömeg% hatóanyag-leadást szabályozó anyag, amely lehet mézga, cellulóz-éter, akrilgyanta és/vagy protein eredetű anyag és  
ii) 0–60 tömeg% emészthető, helyettesített vagy helyettesítetlen hosszú láncú szénhidrogén; és  
iii) 0–60 tömeg% polialkilenglikol; és adott esetben valamely, a hatóanyag-felszabadítását módosító hidrofil polimert.

2. Az 1. igénypont szerinti készítmény, amelyben a részecskék átmérője 0,5 mm és 2 mm közötti.

3. Az 1. igénypont a) változata szerinti készítmény, amelyben a magok mérete 8 µm és 50 µm közötti.

4. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerkészítmény, amelyben a nevezett opioid analgetikum morfinvázas anyag vagy annak származéka.

5. Az 1–4. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerkészítmény, amelyben az opioid analgetikum a következők valamelyike: morfin, kodein, hidromorfon, hidrokodon, oxikodon, oximorfon, dihidrokodein, dihidromorfin és/vagy ezek sói.

6. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerkészítmény, amely a következő opioid analgetikumok valamelyikét tartalmazza: alfentanil, allilprodin, alfaprodin, anileridin, benzil-morfin, bezitramid, buprenorfin, butorfanol, klonitazen, ciklazocin, dezomorfin, dextromoramid, dezocin, diampromid, dimenoxadol, dimefptanol, dimetil-tiambutén, dioxafetil-butirát, dipipanon, eptazocin, etoheptazin, etil-metil-tiambutén, etil-morfin, etonitazén, fentanil, heroin, hidroxipetidín, izometadon, ketobemidon, levallorfán, levorfanol, levofenacil-morfán, lofentanil, meperidin, meptazinol, metazocin, metadon, metopon, mirofin, nalbufin, narcein, nikomorfin, norlevorfanol, normetadon, nalorfin, normorfin, norpipanon, opium, oximorfon, papaveretum,

pentazocin, fenadoxon, fenomorfán, fenezocin, fenoperidin, piminodin, piritramid, profeheptazin, promedol, properidin, propirám, propoxifen, szufentanil, tilidin és/vagy ezek sói.

7. Az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerkészítmény, amelyben a nevezett opioid analgetikum 2 mg és 64 mg közötti tömegű hidromorfon.

8. Az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerkészítmény, amelyben a nevezett opioid analgetikum 5 mg és 800 mg közötti tömegű morfin.

9. Az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerkészítmény, amelyben a nevezett opioid analgetikum 5 mg és 400 mg közötti tömegű oxikodon.

10. Az 1–9. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerkészítmény, amelyben a részecskék szilárd zselatin-kapszulában vannak.

11. Eljárás az 1. igénypont a) változata szerinti gyógyszerkészítmény előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az opioid analgetikumnak vagy sójának analgetikailag hatásos mennyiségét tartalmazó egységnyi dózist állítunk elő kis szilárd részecskék sokaságából, amely részecskék átmérője 0,1 mm és 3 mm közötti, oly módon, hogy

i) gyógyszerészetileg elfogadható szilárd magokat beburkolunk az opioid analgetikumnak vagy sójának analgetikailag hatásos mennyiségével, és

ii) a kapott részecskéket a magra számított 2–30 tömeg% tömegnövekedés eléréséig nyújtott felszabadítású borítással látjuk el, amely a következő hidrofób anyagok valamelyikét tartalmazza: akrilpolimer, alkil-cellulóz, sellak, zein, hidrogénezett növényi olaj és/vagy hidrogénezett ricinusolaj.

12. A 11. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a hidrofób anyagot vizes diszperzióban alkalmazzuk.

13. Eljárás az 1. igénypont b) változata szerinti gyógyszerkészítmény előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az opioid analgetikumnak vagy sójának analgetikailag hatásos mennyiségét tartalmazó egységnyi dózist állítunk elő kis szilárd részecskék sokaságából, amely részecskék átmérője 0,1 mm és 3 mm közötti, oly módon, hogy a részecskéket egy olyan mátrixból képezzük, amely az opioid analgetikumnak vagy sójának lényegében egyenletes keverékét tartalmazza a következőkkel:

i) 1–80 tömeg% hatóanyag-leadást szabályozó anyag, amely lehet mézga, cellulóz-éter, akrilgyanta és/vagy protein eredetű anyag és

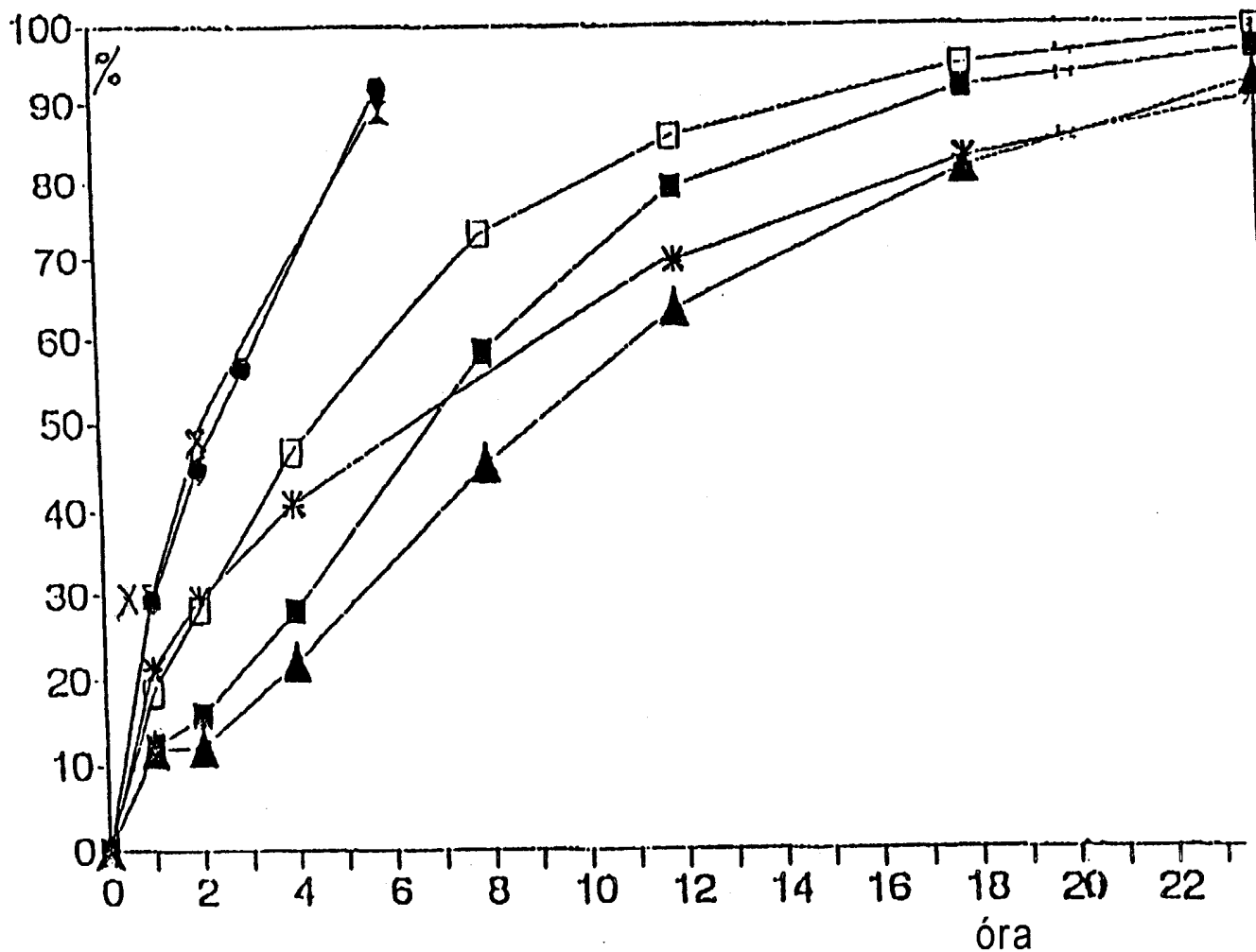
ii) 0–60 tömeg% emészthető, helyettesített vagy helyettesítetlen hosszú láncú szénhidrogén; és

iii) 0–60 tömeg% polialkilénlikol.

14. A 11. vagy 13. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a készítményhez valamely, a hatóanyag felszabadítását módosító hidrofil polimert, előnyösen hidroxipropilmetilcellulózt adunk.

15. A 11–14. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy olyan szilárd magokat alkalmazunk, amelyek szteroidokból, pelletekből, mikrogömböcskékből, kristálymagokból, szemcsékből, pasztillákból és/vagy granulákból állnak.

16. A 11–15. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az opioid analgetikum egy terápiás dóziségségét keményszselatin kapszulába töltjük.



1. ÁBRA