

109/90

50.704/SZE

NYOMDAPÉLDÁNY

Kivonat

Liotróp folyadékkristályokkal működtetett szabályozott hatóanyagleadású készítmények

PFIZER INC., NEW YORK, N. Y.

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1990. 01. 11.

Elsőbbsége: 1989. 01. 12. /296,458 sz./

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A találmány liotróp folyadékkristályokkal működtetett szabályozott hatóanyagleadású készítményekre vonatkozik

A találmány szerinti szabályozott hatóanyagleadású készítmények

a/ egy vagy több hasznos anyag vagy szer és liotróp folyadékkristályok elegyéből, és

b/ egy bevonatból állnak, amely nagy számú pórust tartalmaz és körülveszi az elegyet.

A találmány szerinti szabályozott hatóanyagleadású készítményeket úgy alkalmazzák, hogy behelyezik az alkalmazási környezetbe.

17054

109/90

50.704/SZE

S.B.G & K.
Budapesti Nemzetközi Ügyvédi
és Szabványozási Iroda
1061 Budapest, Dalgó utca 10.
Telefon: 183-3733, 184-4200

54888

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

A

NSZD⁵, AGIK 9/22
~~9/28~~

AGIK 47/44

Liotróp folyadékkristályokkal működtetett szabályozott hatóanyag-
leadású készítmények

PFIZER INC., NEW YORK, N.Y.

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

Feltalálói: CURATOLO William John, NANTIC,

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1990. 01. 11.

Elsőbbsége: 1989. 01. 12. /296,458 sz./

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A találmány liotróp folyadékkristályokkal működtetett szabá-
lyozott hatóanyagleadású készítményekre vonatkozik.

A találmény tárgya különösen olyan készítmény, amelyet liotrop folyadékkristályok működtetnek. Az ilyen liotrop folyadékkristályokkal működtetett hatóanyagot szolgáltató készítmények egy vagy több hasznos szert vagy anyagot adnak le az alkalmazási környezetnek. Ezek a készítmények egy vagy több hasznos szert visznek be az állatok, elsősorban emlősök, így az emberi lények élettani /fiziológiai/ folyadékaiba.

Hasznos anyagok szabályozott leadásának és az állatok, főként az emlősök, köztük az emberek, élettani folyadékaiba való juttatásának a kívánsága jól ismert a vonatkozó szakterületen. Hasznos anyagok, így gyógyszerek, szabályozott leadása például azt eredményezheti, hogy viszonylag állandó lesz ilyen anyagoknak a koncentrációja az állatok élettani folyadékaiban ahelyett, hogy hirtelen megnőne és ezt követően gyorsan lecsökkenne az ilyen anyagok koncentrációja, amely szabályos időközökben való adagolás esetén szokásosan történik. Ezen túlmenően a gyógyszerek szabályozott leadása gyakran megszüntethet bizonyos káros hatásokat, amelyek szokásosan azt eredményezik, hogy hirtelen és jelentős mértékben megnő bizonyos gyógyszerek koncentrációja.

Számos készítményt írtak már le hasznos anyagok szabályozott kibocsátására. Az ilyen készítmények a diffúzió fizikai jelenségét használják fel a működésükhöz. Ilyen diffúzióval működő készítmények vannak leírva a 4 217 898. számú USA-beli szabadalmi leírásban. Más készítmények, amelyek kolloidális ozmózis nyomás elvén működnek, szintén ismertek a szakterületen. Az ozmózis nyomással működő készítményeket például a 3 945 770., a

- 3 -

3 995 631., a 4 111 202., a 4 160 020., a 4 439 196. és a 4 615 698. számú USA-beli szabadalmi leírásokban ismertetik. Olyan készítmények, amelyek duzzadóképes hidrofil polimert tartalmaznak, amely polimerek nyomást gyakorolnak az azokat tartalmazó tartályra és eközben a gyógyszert kihajtják belőle, a 4 180 073. számú USA-beli szabadalmi leírásban vannak leírva. A 4 327 725. számú USA-beli szabadalmi leírásban olyan készítményeket ismertetnek, amelyek folyékony duzzadóképes hidrogélt tartalmaznak arra a célra, hogy kihajtsák a hasznos anyagokat a készítményből különleges és meghatározott járatokon. Más hidrogéllal működtetett készítményeket, amelyek ilyen járatokat tartalmaznak a hasznos anyagok leadására, a 2 140 687A. számú brit szabadalmi leírásban ismertetnek.

A 296 464, számú USA-beli /109/90. alapszámú magyar/ találmányi bejelentésünkben leírt "Hidrogéllal működtetett szabályozott hatóanyagleadású készítmények" tárgyú találmányunkban olyan hatóanyagot leadó készítményeket ismertetünk, amelyeket hidrogél működtet hasznos anyagoknak az alkalmazási környezetbe való szabályozott leadására.

A találmány tehát olyan készítményekre vonatkozik, amelyek szabályozottan adnak le egy vagy több hasznos anyagot az alkalmazási környezetbe, amely készítményeket liotróp folyadékkristályok működtetnek, és ezek hatására egy vagy több hasznos anyag kerül valamely vízes alkalmazási környezetbe. A találmány körébe tartoznak olyan liotróp folyadékkristályok által működtetett készítmények is, amelyek egy vagy több hasznos anyagot adnak le állatok, különösen emberek vagy emlős állatok élettani folyadé-

kaiba. A találmány kiterjed olyan tároló készítményekre is, amelyek szabályozottan szolgáltatnak egy vagy több olyan hasznos anyagot vagy szerezket, amelyek oldhatatlanok vagy lényegében oldhatatlanok vízben vagy élettani folyadékokban. A találmány körébe tartoznak olyan liotróp folyadék-kristályokkal működtetett készítmények is, amelyek nem kívánnak féligáteresztő bevonatot, de ehelyett olyan bevonatokkal rendelkezhetnek, amelyek áteresztők a hasznos anyagok számára. A találmány kiterjed továbbá olyan különböző alakú és méretű, liotróp folyadék-kristályokkal működtetett, készítményekre is, amelyek hatóanyagot adnak le az alkalmazási környezetbe és kapszula alakban léteznek.

A találmány jellemzői a továbbiakban részletesen megismerhetők a leírásból és a példákból.

A találmány tehát olyan készítményekre vonatkozik, amelyek szabályozottan adnak le egy vagy több hasznos anyagot az alkalmazási környezetbe. Ezek a készítmények egy vagy több hasznos anyag vagy szer és liotróp folyadék-kristályok elegyét foglalják magukban, amelyek olyan bevonattal vannak körülvéve, amelyek áteresztők a víz és/vagy vízes közeg, így valamely élettani folyadék számára és a bevonat egy vagy több nyílást és/vagy számos pórust tartalmaz.

A találmány kiterjed olyan készítményekre is, amelyek szabályozottan adnak le egy vagy több hasznos anyagot valamely alkalmazási környezetbe. A készítmények két szomszédos réteget foglalnak magukban, amelyek közül az első réteg egy vagy több hasznos anyag és liotróp folyadék-kristályok elegye, míg a második réteg olyan liotróp folyadék-kristályokat tartalmaz, amelyeknek

- 5 -

az összetétele megegyezik az első réteg liotróp folyadék-kristályáival vagy különbözik azoktól. Az ilyen készítmények olyan bevonattal rendelkeznek, amely átteresztő a víz és/vagy vízes közeg számára és egy vagy több nyílást és/vagy számos pórust foglal magában, mint a fent említett készítmények.

A találmány szerinti készítmények mindegyike adott esetben egy vagy több töltőanyagot és/vagy ozmózisos hatású oldott anyagot tartalmaz.

A találmány egy előnyös változata szerint a liotróp folyadék-kristályok foszfolipideket és/vagy zsírsavsókat és olyan bevonóanyagot foglalnak magukban, amelyek cellulóz-acetátot tartalmaznak.

A találmány kiterjed kapszulákra is, amelyek egy vagy több fenti készítményt tartalmaznak.

A találmány vonatkozik még olyan módszerekre is, amelyek alkalmazásával a készítmények szabályozottan adnak le egy vagy több hasznos anyagot valamely vízes környezetbe. Egy ilyen módszer abban áll, hogy a találmány szerinti készítményeket és/vagy kapszulákat beadjuk vagy valamilyen módon behelyezzük az alkalmazási környezetbe.

A mellékelt ábrák közül az

1. ábra az 1 találmány szerinti készítmény egy változatának, amely tablettá alakú, a távlati képe; a

2. ábra az 1. ábrán bemutatott 1 találmány szerinti készítménynek a 2-2 vonal menti keresztmetszeti képe; a

3. ábra az 1 találmány szerinti készítmény egy más változatának a tengelyén átmenő keresztmetszeti képe, ahol az 1 készítmény

- 6 -

mény tabletta alakú és a bevonat 9 nyílást tartalmaz a bevonat egyik homloklfelületén; a

4. ábra az 1. találmány szerinti készítmény egy más változatának a tengelyén átmenő keresztmetszeti képe, ahol az 1 készítmény tabletta alakú és a készítmény 9 nyílást tartalmaz az egész készítményen keresztül; az

5. ábra az 1. találmány szerinti készítmény egy más változatának a tengelyen átmenő keresztmetszeti képe, ahol az 1 készítmény gömb alakú vagy lényegében gömb alakú és két 6 és 7 réteget foglal magában az 1 készítményt körbezáró 3 bevonaton belül; a

6. ábra az 1 készítmény más változatának a keresztmetszeti képe az 1. ábrán bemutatott 1 készítmény 2-2 vonala mentén, amely két 6 és 7 réteget foglal magában az 1 készítményt körbezáró 3 bevonaton belül; a

7. ábra az 1 készítmény más változatának a keresztmetszeti képe tabletta alakban, amely két 6 és 7 réteget foglal magában az 1 készítményt körbezáró bevonaton belül és amely egy nyílást tartalmaz a 3 bevonatban és azon keresztül a 6 réteg szomszédságában és nagy számú 2 póruval rendelkezik; és a

8. ábra a találmány szerinti 1 készítmény más változatának a tengelyén átmenő keresztmetszeti képe, amelyben a készítmény gömb alakú vagy lényegében gömb alakú.

Az 1 - 8. ábrák a találmány szerinti készítmények bizonyos változatait mutatják be, és ezek a találmány szerinti formák jobb megértését segítik elő, de a találmány köre nem korlátozódik az ábrákon bemutatott formákra és a készítmény komponensei csak irányadó jellegűek.

- 7 -

Az 1. ábra az 1 találmány szerinti készítmény egy változatát mutatja, amely tablettá alakú és nagy számú 2 pórust tartalmaz.

A 2. ábra az 1. ábrán bemutatott készítmény 2-2 vonal menti keresztmetszeti képét szemlélteti, ai 1 készítmény 3 bevonattal van ellátva, amely nagy számú 2 pórust tartalmaz a 3 bevonatban és azon keresztül. A 3 bevonat 4 pontok által ábrázolt egy vagy több hasznos szer és 5 hullámos vonalakkal jelölt liotróp folyadékkristályok 6 elegyét veszi körül.

A 3. ábra az 1 találmány szerinti készítmény egy más változatának a tengelyén átmenő keresztmetszeti képét mutatja, ahol az 1 készítmény tablettá alakú. Az 1 készítmény egy 9 nyílást tartalmaz a 3 bevonaton keresztül az 1 készítmény egyik homlokfelületén. A 3 bevonat a 4 pontok által jelölt egy vagy több hasznos szer és az 5 hullámos vonalakkal ábrázolt liotróp folyadékkristályok 6 elegyét veszi körül.

A 4. ábra az 1 találmány szerinti készítmény egy más változatának a tengelyén átmenő keresztmetszeti képe, ahol az 1 készítmény tablettá alakú. Az 1 készítmény egy 9 nyílást foglal magában, amely átmege teljesen az 1 készítményen. A 3 bevonat a 4 pontokkal jelölt egy vagy több hasznos szer és az 5 hullámos vonalakkal ábrázolt liotróp folyadékkristályok elegyét veszi körül.

Az 5. ábra az 1 találmány szerinti készítmény egy más változatának a tengelyén átmenő keresztmetszeti képe, ahol az 1 készítmény gömb alakú vagy lényegében gömb alakú. Az 1 készítmény számos 2 pórust tartalmaz a 3 bevonatban és azon keresztül. A 3 bevonaton belül két , 6 és 7 réteg van elhelyezve. A 6 külső réteg a 4 pontokkal jelölt egy vagy több hasznos szer és az 5 hullámos vonalakkal ábrázolt liotróp folyadékkristályok elegyét,

míg a 7 belső réteg a 8 hullámos vonalakkal jelölt liofil folyadék-kristályokat foglalja magában, amely megegyezhet a 6 külső réteg 5 liotróp folyadék-kristályáival vagy különbözik azoktól.

A 6. ábra az 1 készítmény más változatának a keresztmetszeti képe az 1. ábrán bemutatott készítmény 2-2 vonala mentén. Az 1 készítmény két 6 és 7 réteget foglal magában a készítményt körbezáró 3 bevonaton belül. A 3 bevonat nagy számú 2 pórust tartalmaz a 3 bevonatban és azon keresztül. A készítményt körülvevő bevonaton belül lévő legkülső 6 réteg a 4 pontok által képviselt egy vagy több hasznos szer és az 5 hullámos vonalakkal jelölt liotróp folyadék-kristályok elegyét és a 8 hullámos vonalak által ábrázolt liotróp folyadék-kristályokat foglalja magában, amelyek megegyezhetnek az 5 liotróp folyadék-kristályokkal vagy különböznek azoktól a 6 legkülső rétegen belül.

A 7. ábra Az 1 készítmény más változatának a keresztmetszeti képe a tengelyen át, ahol az 1 készítmény alakja tabletta. Az 1 készítmény egy 9 nyílást tartalmaz a 3 bevonaton keresztül a 6 réteggel szomszédos homlokzati felületen, ahol ez a réteg a 4 pontokkal jelölt egy vagy több hasznos szer és az 5 hullámos vonalakkal ábrázolt liotróp folyadék-kristályok elegyét foglalja magában. A 3 bevonat nagy számú 2 pórust is tartalmaz. A 6 réteg szomszédságában és ezzel felületileg érintkezve egy másik 7 réteg helyezkedik el, amely a 8 hullámos vonalak által képviselt liotróp folyadék-kristályokat foglalja magában. Ezek a kristályok megegyeznek a 6 réteg összetételével vagy különböznek attól. A 3 bevonat körbefogja a 6 és 7 rétegeket.

A 8. ábra a találmány szerinti készítmény más változatának

a tengelyén átmenő keresztmetszeti képe, ahol a készítmény gömb alakú vagy lényegében gömb alakú. Az 1 készítmény nagy számú 2 pórust tartalmaz a 3 bevonatban és azon keresztül. A 3 bevonat a 4 pontokkal jelölt egy vagy több hasznos anyagnak és az 5 hullámos vonalakkal ábrázolt liotróp folyadékkristályok 6 elegyét foglalja magában.

A találmány - ahogy már említettük - liotróp folyadékkristályokkal működtetett készítményekre vonatkozik, amelyek egy vagy több hasznos anyagot adnak az alkalmazási környezetbe.

A találmány szerinti készítmények különböző változataiban alkalmazott liotróp folyadékkristályok olyan nem-polimer vegyületeket foglalnak magukban, amelyeknek a megközelítő molekula-tömeg általában 200 és 1500 közötti tartományban van, amelyeket a szakterületen amfipati^kus vegyületeknek is neveznek, és amelyek mezofázisokat alkotnak, amelyek víz jelenlétében duzzadnak. Ilyen mezofázisok általában ismertek, mint lemezes, hexagonális és kocka mezofázisok. Olyan vegyületek, amelyek ilyen liotróp folyadékkristályokat alkotnak, a következők lehetnek: természetes foszfatidok, így a foszfatidil-kolin /lecitin/, foszfatidil-etanolamin, foszfatidil-szerin, foszfatidil-glicerol, foszfatidil-linozitol, foszfatidsav, lizofoszfatidil-kolin, szfingomielin és hasonló. Más liotróp folyadékkristályképző vegyületek a glikolipidek, így a monoglukozil-diglicerid, a diglukozil-diglicerid, monogalaktozidil-diglicerid, digalaktozidil-diglicerid, glukozil-ceramid, galaktozil-ceramid, laktozil-ceramid és hasonló. Ismét más vegyületek, amelyek liotróp folyadékkristályokat alkotnak a

találmány körén belül, a foszfatid- és glikolipid-analógok, így az N-metil-foszfatidil-etanolamin, az N-szukcinil-foszfatidil-etanolamon, az éterkötésű szénhidrogén-láncokkal rendelkező foszfolipidek és az alkil-glikozidok.

További liotróp folyadékkristályokat képező találmány szerinti vegyületek a zsírsavsók, így a kálium- és nátriumsók, félig ionizált zsírsavsók, valamint a szintetikus detergensok, így a nátrium-dodecyl-szulfát és hasonlóak.

A találmány körébe tartoznak azok a liotróp folyadékkristályok is, amelyek amfipatikus vegyületek elegyeit foglalják magukban. Ilyen elegyek alkalmazása esetén a duzzadó liotróp folyadékkristály-fázis további optimalizálása válik lehetővé valamely különleges amfipatikus vegyület megválasztásával elért hatáshoz viszonyítva. Így például, ha terhelt zsírsavakat kebelezünk be zwitterionos foszfatidil-kolin kettős rétegbe, akkor megnövekszik a duzzadókéesség, ahogy ezt Gulik-Krzywicki et al. leírják a Mol. Cryst. Liq. Cryst. 8: 285 - 291 /1969/ irodalomban. Ezenkívül zsírsavsók és zsíralkoholok, így kálium-oleát és dekanol képezhetnek duzzadó liotróp folyadékkristály-fázisokat. Más ilyen elegyeket ír le D. M. Small a The Physical Chemistry of Lipids, Handbook of Lipid Research, Vol. 4, Plenum Press, 1986, irodalomban, amelyek alkalmasak erre a célra.

A találmány szerinti készítmények két rétegű változataiban, amelyeket az 5, 6. és 7. ábrák szemléltetnek, mindegyik réteg liotróp folyadékkristályai ugyanazok vagy különbözők lehetnek. A találmány szerinti készítmények két rétegű változatainál azonban, amelyeknél a bevonat egy vagy több nyílás mellett vagy azok

helyett nagy számú pórust tartalmaznak, ahogy a 7. ábra szerinti készítmény mutatja, akkor előnyös, ha a 7 réteg 8 litrúp folyadék-kristályainak a molekulatömege nagyobb, mint a 6 réteg 5 litrúp-folyadékkristályainak a molekulatömege. Még előnyösebb az, ha egy ilyen változat 8 litrúp folyadékkristályainak a molekulatömege elég nagy ahhoz, hogy a 8 litrúp folyadékkristályok lényegében egyike se legyen képes arra, hogy elhagyja az 1 készítményt a 2 pórusokon keresztül. Mivel bizonyos litrúp folyadék-kristályok viszkozitása növekszik a molekulatömeg növekedésének a függvényében, az 5 és 8 litrúp folyadékkristályokat úgy kell megválasztani vagy keverni, hogy ezek elegendő duzzadási tulajdonságokat biztosítsanak, de ne okozzák a készítmény szétrepedését. A megfelelő 8 litrúp folyadékkristályok megválasztása a készítmények számára a szakterületen járatos szakembereknek nem okoz nehézséget.

A litrúp folyadékkristályokon kívül a találmány szerinti készítmények adott esetben tartalmazhatnak ozmózisosan hatásos oldott anyagot azzal a céllal, hogy kolloid ozmózisos nyomást létesítsen, amely hozzájárul a litrúp folyadékkristályok duzzadása által létrejött nyomás növeléséhez. Ozmózisosan hatásos oldott anyagok szervesetlen és szervegy sók vagy cukrok lehetnek. Egy előnyös kompozíció tartomány a találmány szerinti készítmények esetében az oldott anyagokra nézve 0 - 30 tömeg % ozmózisosan hatásos oldott anyag. Olyan találmány szerinti készítmények számára természetesen, amelyeknek gyógyszerként kell szolgáltatniuk emlősöknek, az ilyen oldott anyagoknak gyógyszerészeti-leg elfogadhatóknak kell lenniük.

- 12 -

A találmány szerinti készítmények a fent leírt liotróp folyadékkristályok és adott esetben ozmózisosan hatásos oldott anyag mellett egy vagy több hasznos anyagot tartalmaznak. A hasznos anyagok vagy szerek, amelyeket a leírásban, a példákban és az igénypontokban említünk vagy megnevezünk, csak bemutatásra szolgálnak és a találmány köre nem korlátozódik csak azokra, hanem bármely fiziológiailag vagy farmakológiailag hatásos anyagot használhatunk, amelyek helyileg vagy szisztémiasan kedvező hatást fejtenek ki az emlősökben. Az emlősökön kívül más állatok is számításba jönnek. A fiziológiailag vagy farmakológiailag hatásos találmány szerinti anyagoknak nem kell feltétlenül oldódniuk vízben. A találmány szerinti készítmények nagy előnye az, hogy oldhatatlan vagy részben oldhatatlan anyagok, valamint oldható anyagok egyaránt bejuttathatók az alkalmazási környezetbe szabályozott módon a találmány szerinti készítményekből.

A találmány szerinti készítményekben alkalmazható hatóanyagokként - korlátozás nélkül - a következőket említjük meg: szeretlen és szerves vegyületek, így olyan gyógyszerek, amelyek hatnak a perifériás idegekre, adrenergiás receptorra, cholinergikus receptorokra, az idegrendszerre, a vázizomzatra, a szív- és érrendszeri sima izmokra, a vérkeringési rendszerre, a synapticus helyekre, az idegszerv csatlakozási pontokra, az endokrin- és hormon-rendszerre, az immunológiai rendszerre, a reprodukció rendszerre, az autocoid rendszerekre, táplálkozási és kiválasztó rendszerekre, autocoid- és histamin-rendszer gátlókra. Azok a gyógyszerek, amelyeket szolgáltatniok kell a találmány szerinti készítményeknek, hogy hassanak ezekre a rendszerekre, a követ-

- 13 -

kezők lehetnek: depresszióellenes szerek, altatók, nyugtatók, pszihés stimulálók, nyugtatók, görcsoldók, izomlazító szerek, Parkinsonkór ellenes szerek, fájdalomcsillapítók, gyulladásgátló szerek, helyi érzéstelenítők, izomösszehúzó szerek, antibiotikumok, mikrobaellenes szerek, féregellenes szerek, maláriaellenes szerek, hormonális anyagok, fogamzásgátlók, hisztaminok, antihisztaminok, adrenergiás szerek, vizelethajtók, rühellenes szerek, tetűellenes szerek, parazitaellenes szerek, daganatellenes szerek, alacsony vércukorszintű /hypoglykaemiás/ szerek, elektrolitok, vitaminok, diagnosztikai /kórmegeállapító/ szerek és szív- és érrendszeri keringés-szabályozó gyógyszerek. Az ilyen hatóanyagokba beletartoznak a fent leírt gyógyszerek elővegyületei is. Az ilyen gyógyszerek és elővegyületeik különböző és változatos formákban létezhetnek, így gyógyszerészetileg elfogadható sókként. A találmány szerinti készítmények különleges előnye az, hogy az ilyen hasznos szerek, így a gyógyszerek és elővegyületeik, amelyeket fent leírtunk, akkor is szabályozott módon kerülnek leadásra az alkalmazási környezetbe, ha nem oldhatók is vízben. A találmány szerinti készítmények egynél több hasznos anyagot is tartalmazhatnak.

A találmány szerinti készítmények különösen előnyösek két vagy több gyógyszer egyidejű adagolására. A gyógyszerkibocsátás mértékét elsődlegesen a liotróp folyadék-kristályok kiperéselési sebességével szabályozzuk és ez független viszonylagosan a készítményben lévő gyógyszerek oldhatóságától. Így két vagy több gyógyszer, amelyet a készítmény tartalmaz, abszolút mértékben szabadul fel, amely a készítményben lévő egyes gyógyszerek mennyi-

ségétől függ. Így például a találmány szerinti készítmények felhasználhatók valamely α -blokkoló, így prazozin, és egy vizelet-hajtó szer, így politiazid, elnyújtott együttes felszabadítására magasvérnyomás kezelése céljából. A meghűléses tünetek kezelésére a találmány szerinti készítmények szintén felhasználhatók valamely pangáscsökkentő, így pszeudfedrin-hidroklorid, és antihisztamin, így klórfeniramin-maleát, kombinációjának az adagolása útján. A köhögés/meghűléses tünetek kezelésére három vagy több gyógyszer is felszabadítható szabályozott formában valamely találmány szerinti készítményből, például fájdalomcsillapító, pangáscsökkentő és antihisztamin kombinációjából, amely még egy köhögéscsillapítót is tartalmaz. Az elmondottakból a szakember világosan látja, hogy a találmány szerinti készítmények jól használhatók a gyógyszerek széles kombinációjának nyújtott idejű felszabadítására és adagolására.

A találmány szerinti hasznos anyagok az elmondottakon kívül más anyagok is lehetnek, amelyeknél kívánatos és/vagy előnyös az alkalmazási környezetbe való szabályozott adagolása és juttatása. Ilyen anyagok például a műtrágyák, algicidek, reakció-katalizátorok és az enzimek.

A találmány szerinti készítmények szintén tartalmaznak egy 3 bevonatot, amely egy vagy több 4 hasznos anyag és 5 liotróp folyadék-kristályok 6 elegyét veszi körül, vagy ennek a kétréteges változata esetén, amelynél a bevonat körülveszi mindkét, 6 és 7 réteget kivéve e két réteg közötti érintkezési felületet. A 3 bevonat magában foglal legalább egy vízáteresztő polimert, de kifejezetten és a szakterületen ismert számos készítménnyel ellen-

- 15 -

tétben a bevonatnak nem kell féligáteresztőnek lennie. Ennélfogva a 3 bevonat szabadon áteresztő lehet a kis molekulatömegű vegyületek számára. Ilyen polimerek például, de minden korlátozás nélkül, a 3 bevonat számára a következők lehetnek: cellulóz-acetát, etil-cellulóz, szilikongumi, cellulóz-nitrát, polivinil-alkoholok, cellulóz-acetát-butirát, cellulóz-szukcinát, cellulóz-laurát, cellulóz-palmitát és hasonlók. Így például megfelelő bevonatokat kapunk olyan cellulóz-acetáttal, amelynek az átlagos molekulatömege 40K vagy 60K. Ugyancsak alkalmasak a találmány szerinti készítmények 3 bevonata számára a biológiailag lebontható olyan polimerek, amelyek a hatóanyagleadás folyamán nem bomlanak le nagy mértékben, például nem töredeznék vagy nem hasadoznak. Ilyen biológiailag lebontható polimerek a politejsav, a poliglikolsav és a poli/laktid-koglikolid/. Az előnyös polimer a 3 bevonat számára a cellulóz-acetát.

A 3 bevonat tartalmazhat egy vagy több olyan pórusképző anyagot, amely akkor, ha a találmány szerinti készítményeket az alkalmazási környezetbe helyezzük, feloldódik és nagy számban alakít ki 2 pórusokat a 3 bevonatban és azon keresztül.

Ahogy már említettük, a pórusképző anyagokat alkalmazhatjuk egymagukban vagy kombinációban annak érdekében, hogy 2 pórusokat alakítsanak ki a 3 bevonatban vagy azon keresztül. A pórusképző anyag vagy anyagok aránya a bevonó polimerhez változhat a felhasználásra kerülő pórusképző anyag vagy anyagok megválasztásától. Ilyen változások ismertek a szakterületen és olyan tényezők határozzák meg, mint a hasznos anyagok oldhatósága, ezeknek az

- 16 -

anyagoknak a részecskemérete, a liotrop folyadékkristályok molekulatömege és a kívánt kibocsátási sebesség. Azok a pórusképző anyagok, amelyek a 2 pórusokat alakítják ki a 3 bevonatban vagy azon keresztül, szervesetlen sók, így nátrium-klorid, kálium-klorid, kálium-foszfát és hasonlóak lehetnek. Más hatásos pórusképző anyagok bizonyos szemcsés szerves vegyületek és ezek sói lehetnek. Ilyen anyagok például a glukóz, szukróz, laktóz, szukcinsav, nátrium-szukcinát, nátrium-karbonát és hasonlóak. Hatásos pórusképző anyagok például a vízoldható polimerek, így a polietilén-glikol /PEG/, metil-cellulóz, hidroxipropilmetilcellulóz, hidroxipropilcellulóz /HPC/, polietilén-oxid /PEO/ és hasonlóak. Ilyen pórusképző polimereknek olyan képességgel kell rendelkezniük, hogy fázis-szétválasztó réteget alakítsanak ki akkor, ha összekeverjük a találmány szerinti bevonatképző polimerrel. Egyszóval a pórusképző polimer és a bevonat-polimer nem lehet teljesen összekeverhető. Pórusképző anyagok, így szemcsés szerves vegyületek és sók szervesetlen sókkal és/vagy vízoldható polimerekkel alkotott kombinációi használhatók és a találmány körébe tartoznak. Hasonló módon szervesetlen sók vízoldható polimerekkel ugyancsak használhatók pórusképző anyagokként a találmány szerinti készítményekben. Abban az esetben, ha a találmány szerinti készítményeket arra használjuk, hogy hasznos anyagokat vagy szereket szolgáltatassanak az állatoknak, akkor az alkalmazásra kerülő pórusképző anyagoknak gyógyszerészetileg elfogadhatóknak kell lenniük.

Amellett, hogy a 2 pórusokat úgy képezzük, hogy a találmány szerinti készítményeket az alkalmazási környezetbe helyezzük, ahol

- 18 -

egy vagy több pórusképző anyag feloldódik és kialakítja a pórusokat, ezeket a 2 pórusokat elő is formálhatjuk. Ilyen előformált pórusokat a szakterületen jól ismert módon készíthetünk, például úgy, hogy gázt fejlesztünk a 3 bevonatban a 3 bevonat kialakítása közben, továbbá maratással, lézerrel, szónikus vagy mechanikus fúrással, vagy elektromos kisüléssel. A legelőnyösebb azonban, ha a pórusokat a pórusképző anyag vagy anyagok oldódása útján képezzük, amelyeket az előzőekben leírtunk.

A fent leírt pórusok mellett vagy azok helyett a bevonat tartalmazhat egy vagy több nyílást is. Előnyös az, hogy a találmány szerinti készítmények kétréteges változataiban, amelyeket a 7. ábra szemléltet, az ilyen nyílások nem terjednek, illetve nyúlnak át az egész készítményen, hanem csak a hasznos anyagot tartalmazó réteggel szomszédos bevonaton. Ilyen nyílásokat a szakterületen ismert szabványos módszerekkel készítenek, így mechanikus, szónikus vagy lézeres fúrással.

A találmány szerinti készítmények fent említett alkotóin kívül más szokásos gyógyszerészeti töltőanyagok is lehetnek jelen a készítményekben. Ilyen töltőanyagok például a kötőanyagok, így a mikrokristályos cellulóz, a plasztifikáló anyagok, így a polietilén-glikol-600, és pufferek, így nátrium-foszfát.

A találmány szerinti készítmények különböző méretekben és alakokban készülhetnek. A készítmény különleges méretét és formáját elsősorban az határozza meg, hogy mire és hol kerül felhasználásra. Így például valamely gyógyszer orális beadására a találmány szerinti készítményeket tabletták vagy kapszulákt formájában állítjuk elő. Ezek a formák különösen alkalmasak a kívánt

gyógyszeradag befogadására és orális beadására. A találmány szerinti készítmények más alakjai például a hengeres vagy kúpos formák, amelyek alkalmasak a gyógyszerek intravaginális és/vagy rektális beadására, de lehetnek konkáv vagy konvex alakúak a gyógyszerek okuláris beadására.

A találmány szerinti készítményeket beadhatjuk olyan kapszulákban is, amelyek vízoldható fallal rendelkeznek. A találmány szerinti készítményeket például előállíthatjuk olyan formákban, amelyek bevihetők egymagukban vagy többmagukkal valamely zselatinkapszulába, így amikor a kapszula feloldódik, a készítményforma vagy formák felszabadulnak és bejutnak az alkalmazási környezetbe. Az előállított, kapszulákba töltendő készítmények különböző alakúak lehetnek, az előnyös forma az ilyen készítményekre a gömb vagy lényegében gömb forma. Az ilyen készítményformák pontos számát és méretét a szakterületen jól ismert különböző tényezők határozzák meg, így például az alkalmazási környezet, a hasznos anyag vagy anyagok, a hasznos anyag mennyisége és a felszabadítási sebessége. Ezek olyan tényezők, amelyeket figyelembe kell venni az ilyen kapszulákba töltendő készítmények méretének és alakjának a meghatározásánál, de tekintetbe kell venni a kapszulák összetételét is.

A találmány szerinti készítmények előállításánál alkalmazott folyamatok változók lehetnek, de egy előnyös változatot a következőkben leírunk.

A kívánt liotróp folyadékkristályokat a szakterületen jól ismert módon egy vagy több 4 hasznos anyaggal előre meghatározott arányban /például tömegszázalékban/ összekeverjük megfelelő

töltőanyaggal és/vagy ozmózisosan hatásos oldott anyaggal vagy anyagokkal. Az alkalmazott arány változhat többé-kevésbé a különleges liotróp folyadékkristályoktól, a választott hasznos anyagok vagy szerek fajtájától és az elérendő adagolás mértékétől függően. A találmány szerinti készítmények azonban általában olyan mértékben tartalmazznak liotróp folyadékkristályokat, amely körülbelül 50 - 95 tömegszázalék tartományban van az 5 liotróp folyadékkristályok és a 4 hasznos anyagok 6 elegyének a teljes tömegére számítva. A készítmények tartalmazznak továbbá valamilyen alkalmas töltőanyagot és/vagy ozmózisosan hatásos oldott anyagot. Az 5 liotróp folyadékkristályok egy vagy több amfipatikus vegyületet foglalhatnak magukban és ebben az esetben az ilyen amfipatikus vegyületeket jól összekeverjük a 4 hasznos anyagokkal vagy szerekkel és bármely megfelelő töltőanyaggal és/vagy ozmózisosan hatásos oldott anyaggal vagy anyagokkal akár egymást követően, akár egyidejűleg. Adott esetben és előnyösen a liotróp folyadékkristályokat a kívánt szemcseméretű szitán átengedjük a keverés előtt. Abban az esetben, ha a kívánt készítmény a 6 elegy egy rétegét tartalmazza, ahogy a 2. ábra mutatja, akkor a keletkező 6 kevert elegyet a kívánt alakká sajtoljuk, így tablettákká préseljük hagyományos tablettapréselő gépen, például egy Kilian LX-21 forgó tablettaprésen, a szakterületen ismert módon.

Gömbalakú vagy lényegében gömbalakú találmány szerinti készítményeket, amelyeket a 4. és a 8. ábra szemléltet, a szakterületen jól ismert különböző módszerekkel állíthatunk elő. Egy előnyös módszerrel Fuji extruderrel / gömbalak formálására alkalmas szerszámmal/ alakítjuk ki ezeket a formákat a szakterületen

ismert módon. Abban az esetben, ha koncentrikusan elrendezett változatot kívánunk készíteni, akkor először liotróp folyadék-kristály maggömböket készítünk. Ezeket a liotróp folyadékkristályból álló gömböket ezután bevonjuk liotróp folyadékkristályból és gyógyszerből álló keverékkel, amelyhez Freund CF-granulátort használunk vagy egy Glatt GPCG bevonókészüléket alkalmazunk.

A kívánt formának a présben történt kialakítását követően egy 3 bevonatot viszünk rá a 6 elegy egész felületére, vagy a 6 és 7 rétegek felületére, amelyek nem érintkeznek egymással, vagy a koncentrikus változat 6 legkülső rétegének a külső felületére, ahogy az 5. ábra mutatja. A 3 bevonatot, amely pórusképző anyagot vagy anyagokat is tartalmazhat, a 6 elegyre vagy a legkülső rétegre vagy a 6 és 7 rétegekre visszük rá a szakterületen jól ismert módszerekkel. Azokra a készítményekre, amelyek gömbalakúak vagy lényegében gömbalakúak, előnyösen szórással visszük rá a bevonatot, amelyhez például egy Freund Model HCT-30 H₁ bevonót használunk. Olyan készítményekre, amelyek gömbalakúak vagy lényegében gömbalakúak, az ilyen bevonat felvitelére például Freund CF-granulátort vagy Glatt GPCG bevonókészüléket használunk. Így például, ha cellulóz-acetátot használunk bevonáshoz, akkor ezt 5 tömeg %-os acetonos oldatként vagy más olyan acetonos-metanolos oldatként, amelyben az aceton/metanol arány 9:1, porlasztjuk rá a felületre. Az olyan cellulóz-acetát bevonatok, amelyek aceton/metanol-oldatból való felvitellel készültek, opálosabb bevonatot eredményeznek, de alig vagy nem észlelhető hatást gyakorolnak a találmány szerinti készítmények működésére. Az alkalmazásra kerülő 3 bevonat mennyisége változhat a készítmények el-

érmi kívánt felszabadító hatásától függően, de általában körülbelül 4 - 50 tömegszázalék tartományban van a készítmény egész tömegére vonatkoztatva. Az előnyös tartomány 6 - 50 tömegszázalék az olyan bevonatok esetében, amelyek pórusképző anyagot vagy anyagokat tartalmaznak.

A találmány szerinti 1 készítmények számára, amelyek olyan 3 bevonatot tartalmaznak, amelyekben a 2 pórusok legtöbbjét pórusképző anyagok oldásától eltérően alakítottuk ki, a 3 bevonat előnyös mennyisége körülbelül 6 - 25 tömegszázalék tartományban, különösen pedig körülbelül 8 és 20 tömegszázalék közötti tartományban van. Abban az esetben, ha a 3 bevonat pórusképző anyagot vagy anyagokat tartalmaz, akkor a 3 bevonat előnyös mennyisége a találmány szerinti készítményekre 8 - 30 tömegszázalék, különösen pedig körülbelül 10 - 25 tömegszázalék nagyságrendben van.

Abban az esetben, ha a 3 bevonat egy vagy több pórusképző anyagot tartalmaz, akkor a 2 pórusokat in situ formálhatjuk akkor, ha az 1 készítményt az alkalmazási környezetbe helyezzük. Emellett természetesen az ilyen készítmények 2 pórusait előképezhetjük oly módon, hogy a készítményt először megfelelő vízes környezetbe helyezzük, majd a pórusképző anyag teljes vagy részleges oldódása után átvisszük az alkalmazási környezetbe.

Abban az esetben, ha a 3 bevonat nem tartalmaz semmiféle pórusképző anyagot, akkor a 2 pórusokat más módon alakíthatjuk ki, amelyek ismertek a szakterületen. Így például úgy alakíthatunk ki 2 pórusokat a 3 bevonatban, hogy gázt fejlesztünk a 3 bevonat képzése közben és ezt követően rávisszük a bevonatkeveréket a készítményre. Más módszerek 2 pórusoknak a 3 bevonatban történő

kialakítására a maratás, a lézeres, szónikus vagy mechanikus furás, valamint az elektromos kisülésses módszer. Ezenkívül pórusképző anyagok nélküli bevonatokban pórusokat képezhetünk az alkalmazási környezetben is oly módon, hogy szétszakítjuk a membrán gyenge részeit olyan belső nyomás segítségével, amelyet a belső duzzadó liotróp folyadékkristályok gerjesztésével létesítettünk.

A fent leírt módszerek kombinációját szintén alkalmazhatjuk 2 pórusoknak a 3 bevonatban való kialakítására a szakterületen ismert módon, ezért itt nem ismertetjük. Az ilyen készítmények szintén a találmány körébe tartoznak.

Abban az esetben, ha pórusképző anyagokat használunk a 2 pórusoknak a 3 bevonatban való kialakítására, akkor különösen számításba kell vennünk azokat a hasznos anyagokat vagy szereket, amelyeket az 1 készítmények leadnak. Abban az esetben, ha a hasznos anyagok oldhatók, akkor a pórusméretnek nincs döntő jelentősége olyan mértékben, mint olyan esetben, ha oldhatatlan hasznos anyagokat alkalmazunk. Valójában a találmány szerinti készítményeknek az a feladatuk, hogy szabályozhatóan adjanak le bizonyos anyagokat vagy szereket annak ellenére, hogy a pórusméret 0,1 mikronnál kisebb, ahol ilyen anyag oldható. Abban az esetben azonban, ha valamely oldhatatlan anyagot, így például glipizid gyógyszert, akarunk bevinni szabályozott leadással az alkalmazási környezetbe, olyan pórusképző anyagot kell használnunk, amely oldódás után olyan 2 pórusokat alakít ki, amelyeknek az átmérője nagyobb, mint a hasznos anyag részecskemérete, a 3

bevonatban vagy azon keresztül. Így például megfelelő szemcseméretű szukrózt használhatunk cellulóz-acetátot tartalmazó szuszpenzióban 3 bevonat kialakítása érdekében, amely a szukróz ezt követő oldódása után előre megválasztott méretű 2 pórusokat létesít. Hasonló módon alkalmazhatunk kereskedelmi forgalomban lévő szukróz-gömböket is. Bizonyos hasznos anyagok és/vagy alkalmazási környezet esetén előnyös vagy fontos egynél több pórusképző anyag használata. Olyan bevonóelegyeket például, amelyek bevonó polimert, vízdoldható polimert és szukrózt, így 1:1 arányú cellulóz-acetát/polietilén-glikol-600 elegyet tartalmaznak, 50 % szemcsés szukrózzal együtt jól alkalmazhatunk. A pórusképző anyagot vagy anyagokat, valamint ezek alkalmazásra kerülő mennyiségét könnyen megválaszthatjuk, illetve meghatározhatjuk a szakterületen ismert módon.

Hasonló módon, ha a 2 pórusokat a 3 bevonatban pórusképző anyag vagy anyagok oldódása nélkül képezzük, akkor az 1 készítmények által kibocsátásra kerülő hasznos anyagok természetét figyelembe kell vennünk annak érdekében, hogy megfelelő átmérőjű 2 pórusokat alakítsunk ki, ahogy az előzőekben leírtuk. A fent leírt módszerek, amelyeket a különböző átmérőjű 2 pórusok formálására használunk, jól ismertek a szakterületen.

Abban az esetben, ha a találmány szerinti készítmények egy vagy több nyílást tartalmaznak a 3 bevonatban vagy azon átmenően, akkor az ilyen készítmények fent leírt módon való bevonása után, akkor a kívánt számi és méretű nyílásokat fúrással alakítjuk ki a bevonaton és a készítményen át szabványos módszerekkel, így mechanikus, szónikus vagy lézeres fúrással.

A találmány szerinti készítmények alkalmazási módszerei abban állnak, hogy a megfelelő készítményeket orálisan beadjuk az állatoknak vagy a megfelelő készítményeket behelyezzük az állatok testüregeibe. A találmány szerinti készítményeket úgy is használhatjuk a hasznos anyagoknak az alkalmazási környezetbe juttatására, hogy ehhez haltárolókat, talajt és vizes vegyi és/vagy enzimes reakciórendszereket alkalmazunk. Ilyen esetekben a készítményeket behelyezzük a kívánt alkalmazási környezetbe. A találmány szerinti készítmények megkívánják, hogy bármelyik alkalmazási környezet vizes legyen vagy tegye lehetővé, hogy a készítmény érintkezhesse vízzel vagy valamely vizes közeggel.

A következő példák arra szolgálnak, hogy a találmány szerinti készítményeket bemutassák, a találmány oltalmi köre azonban nem korlátozódik csupán a példákban ismertetésre kerülő megoldásokra. A százalékok, részek és arányok tömegeket jelentenek.

1. példa

Finomra őrölt /megközelítően 100/200 mesh/ Alcolac lecitint /FF-100/, szójabab-foszfolipidek elegyét, 5 százalék oldhatatlan glipizid gyógyszert és 2 százalék szilícium-dioxidot /CAB-O-SIL/, összesülést gátló anyagot, összekeverünk egymással. A keverékből 500 mg-os tablettákat préselünk közvetlen kompresszióval egy Carfer-présen 1 tonna erővel 2 másodperc alatt. A tablettákat szabványos porlasztásos módszerrel bevonjuk 1:1 arányú cellulóz-acetát/PEG-600 acetonos oldattal 12,7 százalék végső bevonatréteg eléréséig. Ezután egyetlen /1,07 mm átmérőjű/ nyílást

furunk a bevonaton keresztül a tabletták egyik homlokfelének a közepén megfelelő fúróval.

2. példa

Az 1. példában leírt módon járunk el és 500 mg-os tablettákat készítünk, amelyeket 4:1 arányú cellulóz-acetát/PEG-600 oldattal vonjuk be 11,3 százalék végső bevonatréteg eléréséig. Ezután egyetlen /1,07 mm átmérőjű/ nyílást furunk a bevonaton keresztül a tabletták egyik homlokfelének a közepén az 1. példában megadott módon.

3. példa

A 2. példában leírt módon járunk el és bevont lecitin/glipizid tablettákat készítünk, amelyek szintén 500 mg súlyúak. Ezután egy, három vagy hat /1,07 mm átmérőjű/ nyílást furunk a bevonaton keresztül a tabletták egyik homlokfelületén. A tabletták bevonórétegének a szintje 11,9 százalék.

4. példa

A 2. példában leírt módon járunk el és 500 mg súlyú lecitin/glipizid tablettákat készítünk, amelyeket bevonattal látunk el azzal az eltéréssel, hogy különböző vastagságú bevonatokat készítünk. A bevonást szabványos porlasztásos bevonómódszerrel véghezvük, a tablettákon sorra 7,7, 11,9, 15,5 vagy 19,1 százalék bevonatszinteket alakítunk ki. Ezután egy nyílást furunk a tablet-

- 27 -

lették bevonatán keresztül az egyik homlokfelület közepén.

5. példa

Keveréket készítünk, amely 73 % finomra őrölt /körülbelül 100/200 mesh/ Alcolec lecitint /FF-100/, 20 % szukrózt, 5 % glipizidet és 2 % szilícium-dioxidot foglal magában. A keverékből 500 mg-os tablettákat készítünk közvetlen préseléssel Carver prés segítségével 1 tonnás erővel 2 mp alatt. A tablettákat porlasztásos módszerrel bevonjuk és 11,7 - 11,9 % bevonatszintet alakítunk ki 1:1 arányú cellulóz-acetát/PEG-600 acetonos oldatból. Ezután egy /1,07 mm átmérőjű/ nyílást furunk a bevonaton át a tabletták egyik homlokfelületének a közepén.

6. példa

Finomra őrölt /körülbelül 100/200 mesh/ Alcolec lecitint /FF-100/ összekeverünk 2 % szilícium-dioxiddal /CAB-C-SIL/ és 250 mg-os tablettákat préselünk a keverékből kis nyomáson egy alsó 13/32 inch szabványos konkáv nyomófej és egy 13/32 inch lapos felső nyomófej segítségével miközben a felső nyomófejet kapcsolócsatl megütjük. Ezután anélkül, hogy a tablettát kivennénk, a felső nyomófejet levesszük és 250 mg olyan keveréket adunk a présbe, amely 88 % Alcolec lecitint, 10 % glipizidet és 2 % szilícium-dioxidot foglal magában. Utána egy 13/32 inch szabványos felső nyomófej felhasználásával 1 tonna erő alkalmazása mellett 2 mp-ig préseljük a tablettákat. A keletkező 500 mg-os két rétegű

tablettákat porlasztásos módszerrel bevonjuk 12,7 % bevonatszint eléréséig 1:1 arányú cellulóz-acetát/PEG-600 acetonos oldattal. Ezután egy /1,07 mm átmérőjű/ nyílást furunk a bevonaton keresztül a glipizidet tartalmazó réteghez legközelebbi tablettafelület közepén megfelelő fúró segítségével.

7. példa

A 6. példa szerint járunk el, így két rétegű tablettákat készítünk, amelyeket ezután bevonunk 11,1 % bevonatszint eléréséig 4:1 arányú cellulóz-acetát/PEG-600 acetonos oldattal. Ezt követően /1,07 mm átmérőjű/ egyetlen nyílást furunk a bevonaton keresztül a glipizidet tartalmazó réteghez legközelebbi tablettafelület közepén megfelelő fúró segítségével.

8. példa

Az 1 - 7. példákban leírt készítményekből felszabaduló hasznos anyag százalékos arányát a következő módon határozzuk meg:

A vizsgálandó készítményt egy USP oldókészülék tartályába helyezzük, amely 1000 ml 0,025 mólos trisz.HCl-t tartalmaz felszabadító közegként, amelynek a pH-ja 7,5. A tartályt 100 ford/perc sebességgel keverjük. A felszabadító közegből egyenlő mennyiségeket veszünk ki különböző időpontokban és mindegyik egyenlő adagot 1:1 /tf/tf/ arányban hígítjuk metanollal annak érdekében, hogy szolubilizáljuk a lecitint. Megvizsgáljuk egy HPLC próbával a glipizid-mennyiséget, amelyhez egy 3,9 mm x 15 cm méretű Novapack C₁₈ oszlopot használunk. Mobil fázisként 50 tér-

fogatszázalék 0,05 mólos nátrium-foszfátból, amelynek a pH-ja 5, és 50 térfogatszázalék metanolból álló elegyet használunk 1,0 ml/perc áramlási sebesség mellett 227 nm-nél. A fenti vizsgálati módszerek felhasználásával megvizsgáltuk az 1 - 7. példák szerinti készítményeket arra vonatkozóan, hogy mennyi hasznos anyagot szabadítottak fel és a kapott eredményeket az I - V. táblázatokban adjuk meg.

I. táblázat

Felszabadított glipizid százalékban megadva az 1. és 2. példa szerinti készítményekből meghatározott idő alatt

| Idő /óra/ | Felszabadított glipizid százalékban | |
|-----------|-------------------------------------|------------------------------|
| | 1. példa szerinti készítmény | 2. példa szerinti készítmény |
| 0,00 | 0 | 0 |
| 0,07 | 0 | 0 |
| 1,63 | 9,2 | 3,6 |
| 3,17 | 18,3 | 8,6 |
| 4,70 | 22,4 | 13,4 |
| 6,23 | 28,3 | 17,8 |
| 7,77 | 32,0 | 22,4 |
| 9,30 | 36,9 | 26,1 |
| 10,83 | 40,4 | 29,4 |
| 12,37 | 42,8 | 30,2 |

- 30 -

I. táblázat /folytatás/

| Idő /óra/ | Felszabadított glipizis százalékban | |
|-----------|-------------------------------------|------------------------------|
| | 1. példa szerinti készítmény | 2. példa szerinti készítmény |
| 13,90 | 49,1 | 31,0 |
| 15,43 | 50,4 | 32,2 |
| 18,16 | 56,8 | 34,6 |
| 19,75 | 56,2 | 35,0 |
| 21,25 | 56,4 | 35,9 |

Az I. táblázat adatai azt mutatják az 1:1 arányú cellulóz-acetát/PEG-600-al bevont /1. példa szerinti/ készítmények egy oldhatatlan gyógyszer, a glipizidet nagyobb mennyiségben szabadítják fel, mint a 4:1 arányú cellulóz-acetát/PEG-600 eleggyel bevont /2. példa szerinti/ készítmények.

II. táblázat

Felszabadított glipizid százalékban megadva a 3. példa szerinti készítményekből meghatározott idő alatt

| Idő /óra/ | Felszabadított glipizid százalékban | | |
|-----------|-------------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| | készítmény 1 nyílással | készítmény 3 nyílással | készítmény 6 nyílással |
| 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1,0 | 0,95 | 1,25 | 1,45 |
| 2,0 | 3,96 | 5,34 | 5,23 |

- 31 -

II. táblázat /folytatás/

| Idő /óra/ | Felszabadított glipizid százalékban | | |
|-----------|-------------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| | készítmény 1 nyílással | készítmény 3 nyílással | készítmény 6 nyílással |
| 3,0 | 6,99 | 8,27 | 10,43 |
| 4,0 | 10,09 | 11,16 | 14,54 |
| 5,0 | 13,36 | 13,81 | 18,12 |
| 6,0 | 16,28 | 16,06 | 20,87 |
| 7,0 | 18,28 | 18,27 | 22,27 |
| 8,0 | 20,18 | 20,75 | 24,24 |
| 9,5 | 24,36 | 23,78 | 25,03 |
| 11,0 | 27,45 | 27,01 | 30,16 |
| 12,5 | 28,64 | 29,00 | -- |
| 14,0 | 28,53 | 31,19 | 32,76 |
| 15,5 | 31,40 | 32,54 | -- |
| 17,0 | 31,52 | 33,51 | 38,75 |
| 17,67 | 31,88 | 33,89 | 38,85 |
| 19,16 | 33,02 | 34,42 | 40,64 |
| 21,16 | 34,58 | 35,57 | 42,8 |
| 23,16 | 36,09 | 37,26 | 45,1 |

A II. táblázat adatai azt mutatják, hogy a glipizid felszabadítása a 3. példa szerinti készítményekből a készítmény bevonatában lévő nyílások függvénye.

III. táblázat

Felszabadított glipizid százalékban megadva a 4. példa szerinti készítményekből meghatározott idő alatt

| Idő /óra/ | Felszabadított glipizid százalékban | | | |
|-----------|-------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | 7,7 % bevonat | 11,9 % bevonat | 15,5 % bevonat | 19,1 % bevonat |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1 | 1,29 | 0,95 | 0,92 | 0,74 |
| 2 | 5,34 | 3,96 | 3,20 | 2,98 |
| 3 | 8,27 | 6,99 | 6,23 | 5,93 |
| 4 | 11,16 | 10,09 | 9,39 | 8,30 |
| 5 | 13,81 | 13,36 | 12,16 | 10,68 |
| 6 | 16,06 | 16,28 | 14,40 | 12,70 |
| 7 | 18,27 | 18,28 | 16,44 | 14,94 |
| 8 | 20,75 | 20,18 | 18,90 | 16,94 |
| 9,5 | 23,78 | 24,36 | 21,88 | 19,82 |
| 11 | 27,01 | 27,45 | 24,63 | 23,33 |
| 12,5 | 29,00 | 28,64 | 27,37 | 25,90 |
| 14 | 31,19 | 28,53 | 27,82 | 28,32 |
| 15,5 | 32,54 | 31,40 | 29,47 | 29,65 |
| 17,0 | 33,51 | 31,52 | 30,49 | 30,81 |
| 17,67 | 33,89 | 31,88 | 30,84 | 30,99 |
| 19,16 | 34,42 | 33,02 | 32,12 | 33,14 |
| 21,16 | 35,57 | 34,58 | 32,81 | 33,68 |
| 23,16 | 37,26 | 36,09 | 34,25 | 34,28 |

- 33 -

A III. táblázat adatai azt mutatják, hogy minimális hatás mutatkozik glipizidnek a 4. példa szerinti készítményekből való felszabadítására, amely annak köszönhető, hogy változnak a bevo-natszintek a vizsgált szintek között.

IV. táblázat

Felszabadított glipizid százalékban megadva az 1. és 5. példák szerinti készítményekből meghatározott idő alatt

| Idő /óra/ | Felszabadított glipizid százalékban | |
|-----------|-------------------------------------|------------------------------|
| | 1. példa szerinti készítmény | 5. példa szerinti készítmény |
| 0 | 0 | 0 |
| 0,07 | 0 | -- |
| 1,0 | -- | 9,96 |
| 1,63 | 9,2 | -- |
| 2,0 | -- | 20,31 |
| 3,0 | -- | 29,40 |
| 3,17 | 18,3 | -- |
| 4,0 | -- | 38,1 |
| 4,7 | 22,4 | -- |
| 5,0 | -- | 42,60 |
| 6,0 | -- | 47,92 |
| 6,23 | 28,3 | -- |
| 7,0 | -- | 50,74 |

- 34 -

IV. táblázat /folytatás/

| Idő /óra/ | Felszabadított glipizid százalékban | |
|-----------|-------------------------------------|------------------------------|
| | 1. példa szerinti készítmény | 5. példa szerinti készítmény |
| 7,77 | 32,0 | -- |
| 8,0 | -- | 55,66 |
| 9,0 | -- | 58,92 |
| 9,30 | 36,9 | -- |
| 10,0 | -- | 62,36 |
| 10,83 | 40,4 | -- |
| 11,0 | -- | 62,53 |
| 12,37 | 42,8 | -- |
| 12,5 | -- | 64,30 |
| 13,9 | 49,1 | -- |
| 14,0 | -- | 63,54 |
| 15,43 | 50,4 | -- |
| 18,16 | 56,8 | -- |
| 19,75 | 56,2 | -- |
| 21,25 | 56,4 | -- |

A IV. táblázat adatai azt mutatják, hogy a glipizid-felszabadítás mennyisége és aránya növekszik akkor, ha az ozmózisosan hatásos oldott szukrózt hozzáadjuk az 1. példa szerinti készítményhez.

- 35 -

V. táblázat

Felszabadított glipizid százalékban megadva a 6. és 7. példák szerinti készítményekből meghatározott idő alatt

| Idő /óra/ | Felszabadított glipizid százalékban | |
|-----------|-------------------------------------|------------------------------|
| | 6. példa szerinti készítmény | 7. példa szerinti készítmény |
| 0 | 0 | 0 |
| 0,07 | 0,3 | 0,1 |
| 1,63 | 17,1 | 5,4 |
| 3,17 | 33,3 | 15,8 |
| 4,70 | 49,1 | 25,8 |
| 6,23 | 58,2 | 33,4 |
| 7,77 | 60,4 | 41,0 |
| 9,30 | 63,7 | 49,0 |
| 10,83 | 71,6 | 49,8 |
| 12,37 | 71,6 | 51,3 |
| 13,90 | 70,8 | 53,6 |
| 14,43 | 72,3 | 55,6 |
| 18,16 | 74,8 | 56,3 |
| 19,75 | 74,9 | 57,1 |
| 21,25 | 75,5 | 60,9 |

Az V. táblázat adatai azt mutatják, hogy az 1:1 arányú cellulóz-acetát/PEG-600 eleggyel bevont két bevonóréteggel ellátott 6. példa szerinti készítmények nagyobb sebességgel szabadítanak

- 36 -

fel glipizidet, mint a 4:1 arányú cellulóz-acetát/PEG-600 elegy-
gyel bevont két réteggel ellátott 7. példa szerinti készítmények.
Az I. és V. táblázatok összehasonlítása esetén látható, hogy a
6. és 7. példák szerinti két bevonóréteggel ellátott készítmények
nagyobb sebességgel szabadítanak fel glipizidet, mint az 1. és 2.
példák szerinti egy bevonóréteggel rendelkező készítmények.

Szabadalmi igénypontok

1. Szabályozott hatóanyagleadású készítmény, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy
 - a/ egy vagy több hasznos anyag vagy szer és liotróp folyadék-kristályok elegyéből; és
 - b/ egy bevonatból áll, amely nagy számú pórust tartalmaz és körülveszi az elegyet.
2. Az 1. igénypont szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy a hasznos anyag valamely gyógyszer, a liotróp folyadék-kristályok foszfolipidek és a bevonat cellulóz-acetátot foglal magában.
3. Az 1. igénypont szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy a hasznos anyag valamely gyógyszer és a liotróp folyadék-kristályok zsírsavak közül kerülnek ki.
4. Az 1. igénypont szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy a liotróp folyadék-kristályok foszfolipidek és egy vagy több zsírsavó elegyét foglalják magukban, a hasznos anyag pedig valamely gyógyszer.
5. Az 1 - 4. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy az elegy még ozmózis hatású oldott

anyagot tartalmaz.

6. Az 1 - 5. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy a készítmény még legalább egy nyílást tartalmaz.

7. Szabályozott hatóanyagleadású készítmény, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy

a/ egy vagy több hasznos anyag vagy szer és liotróp folyadékkristályok elegyéből; és

b/ egy bevonatból áll, amely körülveszi az elegyet és valamely polimert és egy vagy több pórusos anyagot foglal magában.

8. A 7. igénypont szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy a hasznos anyag valamely gyógyszer, a liotróp folyadékkristályok foszfolipidek, a bevonó polimer cellulóz-acetát és a pórusos anyag egy vagy több vízdoldható polimer.

9. A 8. igénypont szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy a vízdoldható polimer hidroxipropil-cellulóz, polietilén-glikol vagy polietilén-oxid.

10. A 7. igénypont szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy a hasznos anyag valamely gyógyszer, a liotróp folyadékkristályok foszfolipidek, a bevonó polimer cellulóz-acetát és a pórusos anyag egy vagy több vízdoldható polimer és egy vagy több

szervetlen só.

11. A 7. igénypont szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy a hasznos anyag valamely gyógyszer, a liotróp folyadékkristályok foszfolipidek, a bevonó polimer cellulóz-acetát és a pórusos anyag egy vagy több vízdoldható polimer és egy vagy több vízdoldható szemcsés szerves vegyület és ezek sói.

12. A 11. igénypont szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy a vízdoldható polimer polietilén-glikol-600 és a vízdoldható szemcsés szerves vegyület szukróz.

13. A 7. igénypont szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy a hasznos anyag valamely gyógyszer, a liofil folyadékkristályok foszfolipidek, a bevonó polimer cellulóz-acetát és a pórusos anyag egy vagy több szervetlen só vagy egy vagy több vízdoldható szemcsés szerves vegyület és ezek sói.

14. A 7. igénypont szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy a hasznos anyag valamely gyógyszer és a liotróp folyadékkristályok a zsírsavak közül kerülnek ki.

15. A 7. igénypont szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy a hasznos anyag valamely gyógyszer és a liotróp folyadékkristályok folyfolipidek és egy vagy több zsírsavó elegyét foglalják magukban.

16. A 7 - 15. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy az elegy még ozmózisos hatású oldott anyagot tartalmaz.

17. A 7 - 16. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy a bevonat legalább még egy nyílást is tartalmaz.

18. Szabályozott hatóanyagleadású készítmény, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy

a/ egy vagy több hasznos anyag és liotróp folyadékkristályok elegyét magában foglaló első rétegből;

b/ liotróp folyadékkristályokat magában foglaló második rétegből, amely második réteg szomszédos az első réteggel és olyan felülettel rendelkezik, amely érintkezik az első réteggel; és

c/ egy bevonatból áll, amely legalább egy nyílást tartalmaz az első réteg szomszédságában, és a bevonat körülveszi az első és második réteget az érintkezési felület kivételével.

19. A 18. igénypont szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy az első réteg vagy a második réteg még egy ozmózisos hatású oldott anyagot is tartalmaz.

20. A 18. igénypont szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy az első és második réteg mindegyike még egy ozmózisos hatású oldott anyagot is tartalmaz.

- 41 -

21. A 18 - 20. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy a bevonat még nagy számú pórust is tartalmaz.

22. A 18 - 21. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy a bevonat legalább egy nyílást tartalmaz, valamint egy polimert és egy vagy több pórusos anyagot foglal magában.

23. Szabályozott hatóanyagleadású készítmény, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy

a/ egy legbelső rétegből, amely liotróp folyadékkristályokat foglal magában;

b/ egy legkülső rétegből, amely szomszédos a legbelső réteggel és körülveszi azt, és egy vagy több hasznos anyag és liotróp folyadékkristályok elegyét foglalja magában; és

c/ egy bevonórétegből áll, amely nagy számú pórust tartalmaz és körülveszi a legkülső réteget.

24. A 23. igénypont szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy a legbelső réteg vagy a legkülső réteg még egy ozmózis hatású oldott anyagot is tartalmaz.

25. A 23. igénypont szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy a legbelső réteg és a legkülső réteg mindegyike tartalmaz még ozmózis hatású oldott anyagot is.

- 42 -

26. A 23 - 25. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy a bevonat legalább még egy nyílást is tartalmaz.

27. Szabályozott hatóanyagleadású készítmény, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy

a/ egy legbelső rétegből, amely liotróp folyadékkristályokat foglal magában;

b/ egy legkülső rétegből, amely szomszédos a legbelső réteggel és körülveszi azt, és egy vagy több hasznos anyag és liotróp folyadékkristályok elegyét foglalja magában; és

c/ egy bevonórétegből áll, amely körülveszi a legkülső réteget és egy polimert, valamint egy vagy több pórusos anyagot tartalmaz.

28. A 27. igénypont szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy a legbelső réteg vagy a legkülső réteg még egy ozmózisos hatású oldott anyagot is tartalmaz.

29. A 27. igénypont szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy a legbelső réteg és a legkülső réteg mindegyike tartalmaz még ozmózisos hatású oldott anyagot is.

30. A 27 - 29. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy a bevonat legalább még egy nyílást is tartalmaz.

31. Szabályozott hatóanyagleadású készítmény, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy

a/ egy vagy több hasznos anyag és liotróp folyadék-kristályok elegyéből; és

b/ egy bevonatból áll, amely legalább egy nyílást tartalmaz és körülveszi az elegyet.

32. A 31. igénypont szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy a hasznos anyag valamely gyógyszer, a liotróp folyadék-kristályok foszfolipidek és a bevonat cellulóz-acetátot foglal magában.

33. A 31 - 32. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy még egy ozmózisos hatású oldott anyagot is tartalmaz.

34. A 31 - 33. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy legalább egy olyan nyílást tartalmaz, amely átmegy a készítményen.

35. Szabályozott hatóanyagleadású készítmény, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy

a/ egy legbelső rétegből, amely liotróp folyadék-kristályokat foglal magában;

b/ egy legkülső rétegből, amely szomszédos a legbelső réteggel és körülveszi azt, és egy vagy több hasznos anyag és liotróp

folyadékkristályok elegyét foglalja magában; és

c/ egy bevonatból áll, amely legalább egy nyílást tartalmaz és körülveszi a legkülső réteget.

36. A 35. igénypont szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy a legbelső réteg vagy a legkülső réteg még egy ozmózis hatású oldott anyagot is tartalmaz,

37. A 35. igénypont szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy a legbelső és a legkülső rétegek mindegyike tartalmaz még ozmózis hatású oldott anyagot is.

38. Szabályozott hatóanyagleadású készítmény, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy

a/ egy vagy több hasznos anyag és liotróp folyadékkristályok elegyét magában foglaló első rétegből;

b/ liotróp folyadékkristályokat magában foglaló második rétegből, amely második réteg szomszédos az első réteggel és olyan felülettel rendelkezik, amely érintkezik az első réteggel; és

c/ egy bevonatból áll, amely nagy számú pórust tartalmaz, és a bevonat körülveszi az első és második réteget az érintkezési felület kivételével.

39. A 38. igénypont szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy az első vagy a második réteg még egy ozmózis hatású oldott anyagot is tartalmaz.

40. A 38. igénypont szerinti készítmény, azzal jellemez-

ve, hogy az első és második réteg mindegyike még egy ozmózisos hatású oldott anyagot is tartalmaz.

41. Szabályozott hatóanyagleadású készítmény, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy

a/ egy vagy több hasznos anyag és liotróp folyadékkristályok elegyét magában foglaló első rétegből;

b/ liotróp folyadékkristályokat magában foglaló második rétegből, amely második réteg szomszédos az első réteggel és olyan felülettel rendelkezik, amely érintkezik az első réteggel; és

c/ egy bevonatból áll, amely körülveszi az első és második réteget az érintkezési felület kivételével, és amely valamely polimert és egy vagy több pórusos anyagot foglal magában.

42. A 41. igénypont szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy az első réteg vagy a második réteg még egy ozmózisos hatású oldott anyagot is tartalmaz.

43. A 41. igénypont szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy az első és második réteg mindegyike még egy ozmózisos hatású oldott anyagot is tartalmaz.

44. Eljárás egy vagy több hasznos anyag szabályozott leadására valamely alkalmazási környezetbe, azzal jellemezve, hogy az 1 - 43. igénypontok bármelyike szerinti készítményt behelyezzük az alkalmazási környezetbe.

45. Eljárás valamely gyógyszer szabályozott leadására ál-

- 46 -

latoknak, azzal jellemezve, hogy az 1, 7, 8, 23, 27, 31, 35, 38. vagy 41. igénypont szerinti készítményt, amelyekben a hasznos anyag gyógyszer, beadjuk az állatoknak.

46. Kapszula, azzal jellemezve, hogy vízzoldható falat és egy vagy több 27. igénypont szerinti készítményt tartalmaz.

47. Eljárás valamely gyógyszer szabályozott leadására állatoknak, azzal jellemezve, hogy a 46. igénypont szerinti készítményt, amelyben a hasznos anyag valamely gyógyszer, beadjuk az állatoknak.

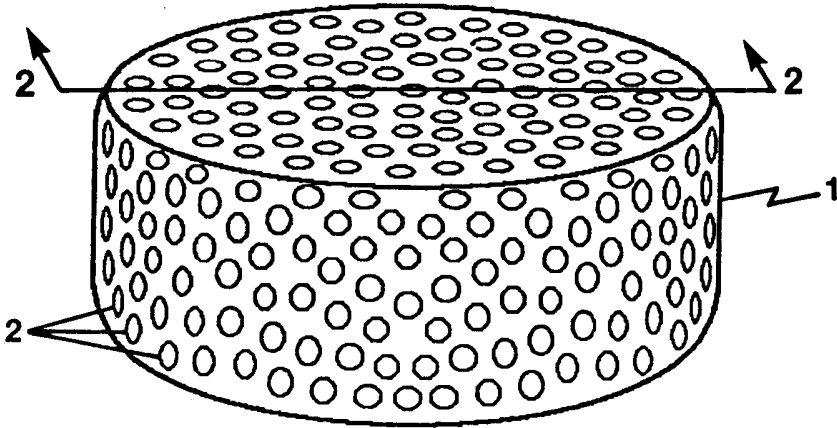
A meghatalmazott:

S.S.G. & K.
Budapesti Nemzeti Ügyvédi
és Szabotéchnai Iroda
1051 Budapest, Szabotéchnai u. 10.
Telefon: 188-5732, 187-6200

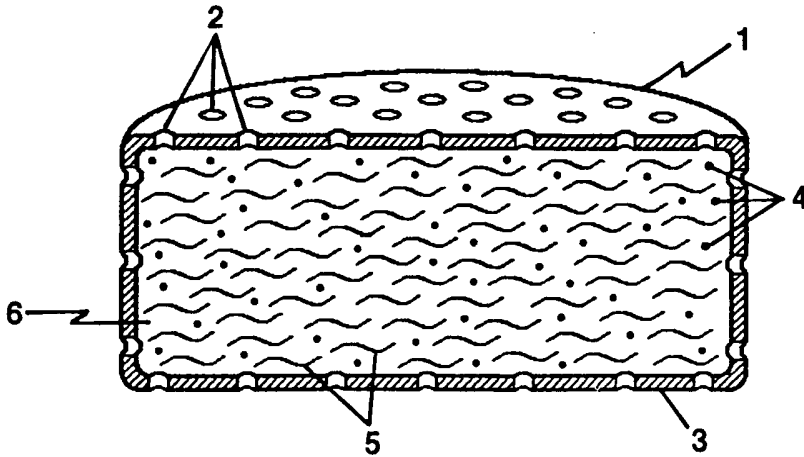
3 lap rajz

Ueszáros M.

1. Ábra



2. Ábra



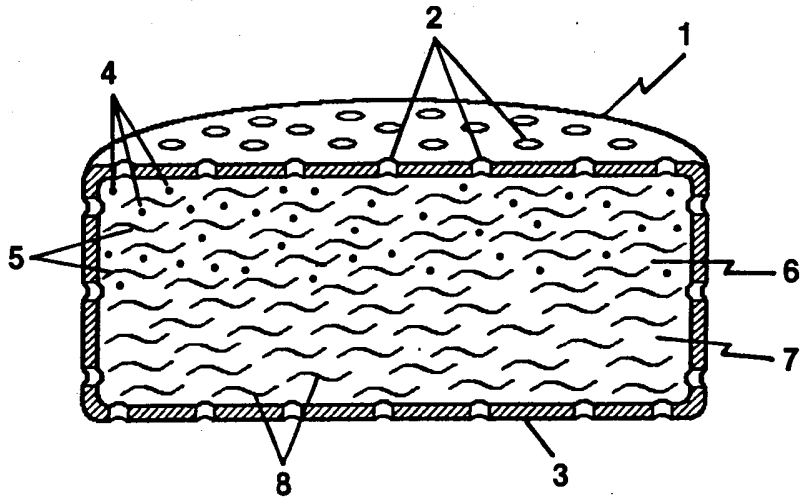
S.B.G. & K.
Budapesti Nemzetközi Ügyvédi
és Szabadalmi Iroda
101 Budapest, Deáksház u. 10.
Telefon: 153-3731, 151-4900

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

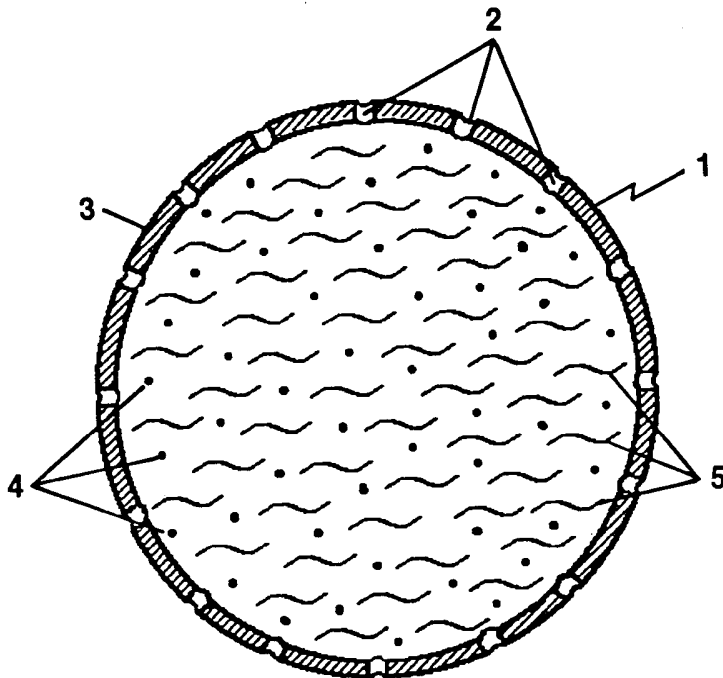
NYOMDAPÉLDÁNY

3. Ábra



934

4. Ábra



S.B.G & K.
Budapesti Nemzetközi Ügyvédi
és Szabadalmi Iroda
1000 Budapest, Dalmánház u. 10.
Telefon: 193-3733, 131-4900

Handwritten signature and initials

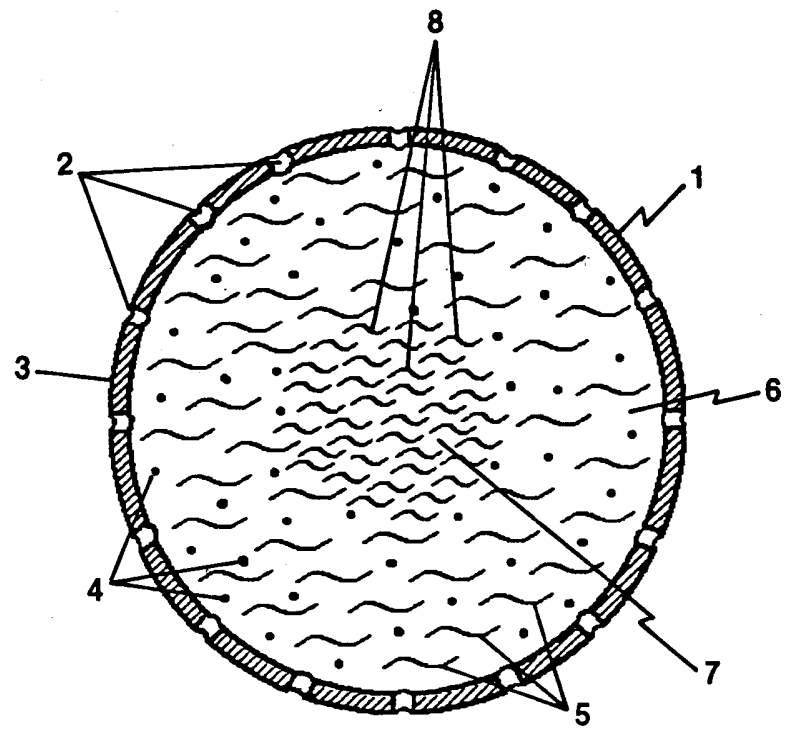
109/90

NYOMDAPÉLDÁNY

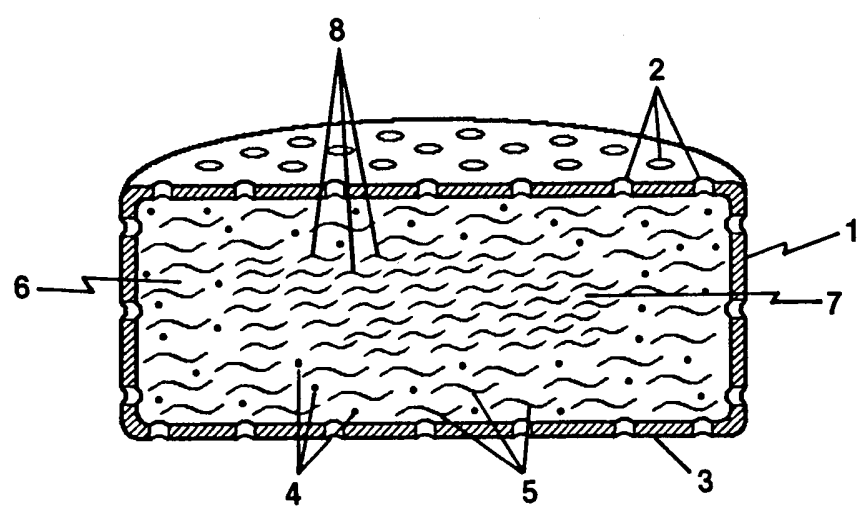
5. Ábra

3/3

934



6. Ábra



S.B.G. & K.
Budapesti Nemzetközi Ügyvédi
& Szabadalmi Iroda
1071 Budapest, Dalszínház u. 10.
Telefon (1) 151-8733, 151-4300

Handwritten signature