



61.264/BE

K I V O N A T

Szilárd oldat formájú készítmények

BASF Aktiengesellschaft, LUDWIGSHAFEN, DE

A bejelentés napja: 1994. 05. 09.

Elsőbbsége: 1993. 05. 18. (P 43 16 537.0) DE

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP94/01489

A nemzetközi közzététel száma: WO 94/26267

A találmány tárgyát szilárd oldat formájú készítmények képezik, amelyek

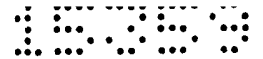
- a) hatóanyagként a heterociklusos csoporttal szubsztituált alkoxi-kumarinok vagy szulfonsavval észterezett hidroxikumarinok csoportjából 1 és 90 tömeg% közötti mennyiségben egy A kumarin-származékot; és
- b) hordozóként 10 és 99 tömeg% közötti mennyiségben legalább egy vízoldható B polimert tartalmaznak.

A kumarinszármazékként különösen 3,4-dimetil-7-(2-izopropil-1,3,4-tia-diazol-5-il)-metoxi-kumarint vagy 7-hidroxi-3,4-dimetil-kumarin-etánszulfonsav-észtert, B polimerként különösen poli(vinil-pirrolidont) és/vagy N-vinil-pirrolidon -vinil-acetát kopolimert használnak.

A találmány tárgyát képezi még a fenti szilárd oldat formájú készítmények előállítására szolgáló eljárás is, amelynél az A kumarinszármazékot a B polimer olvadékával vagy oldatával összekeverik, és az olvadékot vagy az oldószer eltávolítása után kapott maradékot formázással részecskékké tovább feldolgozzák.

3296/95

S.B.G. & K.
Nemzetközi
Szabadalmi Iroda
H-1062 Budapest, Andrásy út 113.
Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-323



A

61.264/BE

KÖZZÉTÉTELI
HÍRDÉNY

LUMARINSETEK M. ALÉKOLAT TARTAL. M. H. Z.

Szilárd oldat formájú készítmények

BASF AKTIENGESELLSCHAFT, LUDWIGSHAFEN, DE

Feltalálók:

| | | |
|-------------------|---------------|----|
| GRABOWSKI Sven, | LUDWIGSHAFEN, | DE |
| MUELLER Winfried, | MANNHEIM, | DE |
| ROSENBERG Joerg, | ELLERSTADT, | DE |
| BINDER Rudolf, | WORMS, | DE |
| SANNER Axel, | FRANKENTHAL, | DE |

A bejelentés napja: 1994.05.09.

Elsőbbsége: 1993.05.18. (P 43 16 537.0) DE

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP94/01489

A nemzetközi közzététel száma: WO 94/26267

A találmány tárgyát olyan új, szilárd oldat formájú készítmények képezik, amelyek

- a) hatóanyagként tartalmaznak a valamilyen heterociklusos csoporttal szubsztituált alkoxi-kumarinok vagy valamilyen szulfonsavval észterezett hidroxikumarinok csoportjából 1-90 tömeg% A kumarinszármazékot; és
- b) hordozóként legalább egy vízoldható B polimerből 10-99 tömeg%-ot.

A találmány tárgyát képezi ezenkívül az ezeknek a készítményeknek az előállítására szolgáló eljárás, valamint gyógyszerként való alkalmazásuk.

Számtalan változatban ismeretesek az olyan készítmények, amelyekben a hatóanyag valamilyen vízoldható polimerben homogénen eloszlatva fordul elő. Példaként megemlítjük, hogy az EP-A 240 773, EP-A 462 066, EP-A 521 310 számú nyilvánosságra hozott európai szabadalmi bejelentésekben, valamint a Drug Development and Industrial Pharmacy, 6(27), 137-160 (1980) alatt leírnak hordozóként (hidroxipropil)-metilcellulózt, illetve poli(vinilpirrolidon)-t tartalmazó készítményeket.

A heterociklusos csoporttal szubsztituált (A) általános képletű alkoxikumarinok, amelyek képletében R^I , R^{II} , R^{III} és R^{IV} különböző szubsztituenseket jelentenek; Het jelentése nitrogén-, kén- vagy oxigénatomot tartalmazó heterociklusos csoport; és a (B) általános képletű hidroxikumarin-szulfonsav-észterek, amelyek képletében R^I , R^{II} és R^{III} különböző szubsztituenseket jelentenek, valamint a hatóanyagként ezeket az anyagokat tartalmazó gyógy-

szerkészítmények ismertesek, és az US-A 5 073 563 számú nyilvánosságra hozott amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentés szerint azokat a központi idegrendszer megbetegedéseinek, különösen a neurodegeneratív megbetegedéseknek és a parkinsonizmusnak a kezelésére, illetve az EP-B 111 746 számú európai szabadalmi leírás szerint pszichikus zavarok, különösen depressziók kezelésére javasolják. Hátrányuk ezeknek a hatóanyagoknak és az ott leírt galenusi készítményeknek az, hogy csekély vízoldhatóságuk miatt biológiai felhasználhatóság tekintetében kívánni valókat hagynak maguk után. Ezért ezek a kristályos formában lévő kumarinszármazékok bevitel után nem tökéletesen és csak nagyon lassan szívódnak fel.

A találmány célkitűzése ezért az volt, hogy jól oldódó és jó biológiai felhasználhatósággal bíró, valamint az A kumarinszármazékok gyors felszívódását biztosító készítményeket bocsássunk rendelkezésre szilárd oldatok alakjában.

Ennek megfelelően találtuk a bevezetőben meghatározott készítményeket.

A találmány további tárgyát képezi az ezek előállítására szolgáló eljárás, ezek gyógyszerként való felhasználása, valamint alkalmazási formáik.

A találmány szerinti készítmények tartalmaznak

- a) hatóanyagként a heterociklusos csoporttal szubsztituált alkoxi-kumarinok vagy szulfonsavval észterezett hidroxikumarinok csoportjából 1 tömeg% és 90 tömeg% közötti, előnyösen 10 tömeg% és 40 tömeg% közötti mennyiségben egy A kumarinszármazékot; és
- b) hordozóként 10 tömeg% és 99 tömeg% közötti, előnyösen

60 tömeg% és 90 tömeg% közötti mennyiségben legalább egy vízoldható B polimert.

Heterociklusos csoporttal szubsztituált A' alkoxi-kumarinokként az US-A 5 073 563 számú nyilvánosságra hozott amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentésben említett vegyületek jönnek tekintetbe, amelyek közül itt előnyösen azok alkalmasak, amelyek heterociklusos szubsztituensként tia-diazol-csoportot tartalmaznak, és amelyek az idézett irat igénypontjaiban szerepelnek. Különösen alkalmasak a következők:

4-(trifluor-metil)-7-(2-metil-1,3,3-tia-diazol-5-il)-metoxi-kumarin;
3,4-dimetil-7-(2-izopropil-1,3,4-tia-diazol-5-il)-metoxi-kumarin;
3,6-diklór-4-metil-7-(2-ciklopropil-tiazol-4-il)-metoxi-kumarin;
3,4-dimetil-7-(2-metil-tiazol-4-il)-metoxi-kumarin;
3,4-dimetil-7-(2-fenil-tiazol-4-il)-metoxi-kumarin;
3,4-dimetil-7-(2-benzil-tiazol-4-il)-metoxi-kumarin;
3,4-dimetil-7-(2-izopropil-tiazol-4-il)-metoxi-kumarin;
3,4-dimetil-7-(2-ciklopropil-tiazol-4-il)-metoxi-kumarin;
3,6-diklór-4-metil-7-(2-izopropil-tiazol-4-il)-metoxi-kumarin;
6-bróm-3-klór-4-metil-7-(2-izopropil-tiazol-4-il)-metoxi-kumarin.

Szulfonsavval észterezett A" hidroxikumarinokként az EP-B 111 746 számú európai szabadalmi leírásban szereplő vegyületek jönnek számításba.

Egészen különlegesen alkalmazható a találmány szerinti elv a hatóanyagként a heterociklusos csoporttal szubsztituált A'

alkoxi-kumarinok csoportjából az (A'/1) képletű 3,4-dimetil-7-(2-izopropil-1,3,4-tia-diazol-5-il)-metoxi-kumarint és a szulfonsavval észterezett A" hidroxikumarinok csoportjából az (A"/1) képletű 7-hidroxi-3,4-dimetil-kumarin-etánszulfonsav-észtert tartalmazó készítményekhez.

Vízoldható B polimerként megemlítjük a következőket:

- alkil-cellulózok, így metil-cellulóz;
- (hidroxialkil)-cellulózok, így (hidroximetil)-, (hidroxietil)-, hidroxipropil- és (hidroxibutil)-cellulóz;
- (hidroxialkil)-alkil-cellulózok, így (hidroxietil)-metil- és (hidroxipropil)-metil-cellulóz;
- (karboxialkil)-cellulózok, így (karboximetil)-cellulóz;
- (karboxialkil)-cellulózok alkálifémsói, így (karboximetil)-cellulóz-nátriumsó;
- (karboxialkil)-cellulóz-észterek;
- N-vinil-pirrolidon - vinil-acetát kopolimerek;
- poli(vinil-pirrolidon);
- poli(vinil-alkohol);
- poliakrilsavak és azok sói;
- polimetakrilsavak és azok sói;
- poli(alkilén-oxidok), így poli(etilén-oxid) és poli(propilén-oxid), valamint etilén- és propilén-oxid kopolimerjei;
- poliszacharidok, így alginsav és alkálifém- és ammóniumsói, carrageenanok, galaktomannánok, tragantmézga, agar-agar, gumiarábikum, guargumi és xantángumi;
- kitinszármazékok, így kitozán;
- pektinek, így nátrium-(karboximetil)-pentil-pektin;
- keményítők;

valamint ezeknek a vízoldható polimereknek keverékei.

B polimerként előnyösek a metil-cellulózok, (hidroxipropil)-metil-cellulózok, (hidroxipropil)-cellulóz, poli(vinil-pirrolidon) és N-vinil-pirrolidon - (vinil-acetát) kopolimerek, különösen a poli(vinil-pirrolidon) és a 40-70 tömeg% N-vinil-pirrolidon és 30 - 60 tömeg% vinil-acetát kopolimerje.

A vízoldható kifejezés alatt azt értjük, hogy 20 °C-on 100 g vízben legalább 0,5 g, előnyösen 2 g polimer, adott esetben kolloidálisan, illetve gélképződés közben oldódik.

Szilárd oldatról akkor beszélünk, ha a hatóanyag lényegileg molekuladiszperz formában van elosztva a polimer-mátrixban [lásd J. Pharm. Sci., 60, 1281-1302 (1971)].

A találmány szerinti készítmények előállításához az A kumarinszármazékokat vagy a B polimerrel képezett fizikai keverék formájában közvetlenül megolvasztjuk, vagy a már meglévő polimerolvadékkal összekeverjük.

Az A kumarinszármazéknak az olvadékkal való elegyítését önmagában ismert módon, extruderekben, előnyösen egy- vagy kétcsigás extruderekben, 50 °C és 200 °C közötti hőmérséklettartományban hajtjuk végre. A kumarinszármazékot tartalmazó polimerolvadéknak a találmány szerinti készítményekké való formázását például az EP-A 240 906 számú nyilvánosságra hozott európai szabadalmi bejelentésben leírt módszerrel, az extrudátum kalanderezésével, valamint a DE-A 38 30 355 számú német szövetségi köztársaságbeli közzétételi iratból ismert feldolgozási eljárással, az extrudátumnak forgó késekkel azonos térfogatú — még formázható — megdermedt felüle-



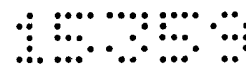
tű darabokra való aprításával és azt követően a szokásos tabletázógépekben tablettákká való préselésével hajthatjuk végre.

A hatóanyagnak az olvadékkal való összekeverését más, ilyen célra alkalmas készülékekben is elvégezhetjük, amelyekben szokásosan műanyagokat dolgoznak fel, így például kalanderekben és fröccsöntőgépekben.

A találmány szerinti készítmények előállításához az A kumarinszármazékot valamilyen illó oldószerben feloldva is elegyíthetjük a polimerolvadékkal. A kumarinszármazékból és B polimerből álló keveréket kaphatunk továbbá azoknak valamilyen illékony oldószerben való közös feloldásával és az oldószernek azután való elpárologtatásával. A lehűlt maradékot az olvadéknál alkalmazott eljáráshoz hasonlóan, a szokásos készülékekben végrehajtott formázással szilárd alkalmazási formákká tovább feldolgozzuk.

Egyes esetekben a formázás előtt célszerű lehet A-nak és B-nek mind az olvadék, mind az oldat formájú keverékét például finom eloszlású, porózus hordozóra, így szilikagélre felvinni, valamint zárványvegyületeket képezni ciklo-dextrinekkal és azok származékaival.

Tartalmazhatnak ezenkívül a találmány szerinti készítmények szokásos gyógyszerészeti segédanyagokat, így töltőanyagokat, kenőanyagokat, formaelválasztó-anyagokat, a folyékonyságot szabályozó anyagokat, lágyítókat, színezékeket és stabilizátorokat 60 tömeg%-ig terjedő mennyiségben. Ezeket és a továbbiakban megadott mennyiségeket mindenkor a készítmény teljes tömegére (=100 %) vonatkoz-



tatjuk.

Töltőanyagként megemlítjük például a magnézium, alumínium, szilícium és titán oxidjait, valamint a laktózt, mannitot, szorbitot, xilitet, pentaeritritet és ezek származékait, amikor is a töltőanyag mennyisége körülbelül 0,02 tömeg% és 50 tömeg% között, előnyösen 0,2 tömeg% és 20 tömeg% között van.

A folyékonyságot szabályozó anyagok közül megemlítjük például a hosszú szénláncú, így a 12, 14, 16 és 18 szénatomos zsírsavak mono-, di- és trigliceridjeit; a viaszokat, így a karnaubaviaszt; valamint a lecitineket, amelyek mennyisége körülbelül 0,1 tömeg% és 30 tömeg% között, előnyösen 0,1 tömeg% és 5 tömeg% között van.

Lágyítószerekként megemlítjük például a kis molekula-tömegű poli(alkilén-oxidok), így a poli(etilén-glikol), poli(propilén-glikol) és poli(etilén-propilén-glikol) mellett a többértékű alkoholokat, így a propilénglikolt, glicerint, pentaeritritet és szorbitot, valamint a nátrium-dietil-szulfoszukcinátot, a glicerín mono-, di- és triacetátját és a poli(etilén-glikol)-sztearinsav-észtert. A lágyítók mennyisége körülbelül 0,5 tömeg% és 15 tömeg% között, előnyösen 0,5 tömeg% és 5 tömeg% között van.

Kenőanyagként megemlíthetjük például az alumínium- vagy kalcium-sztearátot, valamint a talkumot és a szilikonokat, amelyek mennyisége körülbelül 0,1 tömeg% és 5 tömeg% között, előnyösen 0,1 és 3 tömeg% között van.

Stabilizátorokként megemlítjük például a fényhatás elleni stabilizátorokat, az antioxidánsokat, gyökfogókat és a



mikrobiális fertőzöttség elleni stabilizátorokat, amelyek mennyisége előnyösen körülbelül 0,01 tömeg% és 0,05 tömeg% között van.

A segédanyagokat belekeverhetjük az A kumarinszármazék és B polimer olvadékába vagy oldatába. A segédanyagokat továbbá beledolgozhatjuk az A kumarinszármazékkal együtt a polimerolvadékba vagy a B polimer oldatába. Ezenkívül segédanyagokból, A kumarinszármazékból és B polimerből álló keverékeket közvetlenül is megolvaszthatunk, vagy valamilyen oldószerben együttesen feloldhatunk. Általában a segédanyagokból, A kumarinszármazékból és B polimerből álló fizikai keveréket szokásos együttesen megolvasztani.

A találmány szerinti készítményeket gyógyszerként alkalmazzuk és porok, granulátumok, tabletták, szemcsék, kúpok vagy kapszulák formájában használjuk fel azokat.

A perorális alkalmazáshoz ajánlatos a készítményeket a külső megjelenés javítása érdekében ismert módon valamilyen színező bevonattal, így titán-dioxidból és színes pigmentekből álló bevonattal bevonni. Az íz javítása érdekében alkalmasak például a glükózt, szacharózt, xilitet és mannitot tartalmazó bevonatok.

A szilárd oldatok formájában lévő új készítmények a technika jelenlegi állásához képest előnyökkel járnak, amennyiben az A kumarinszármazéknak a B polimer hordozóban való közel homogén eloszlása által a kristályos A kumarinszármazékhoz képest az oldékonyság javulását érjük el.

1-9. példák:

A találmány szerinti készítmények előállításához az (A"/1) képletű 3,4-dimetil-7-(2-izopropil-1,3,4-tia-diazol-5-il)-metoxi-kumarin és az (A"/1) képletű 7-hidroxi-3,4-dimetil-kumarin-etánszulfonsav-észter hatóanyagokat használjuk. Szintézisük az US-A 5 073 563 számú nyilvánosságra hozott amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentésben és az EP-B 111 746 számú európai szabadalmi leírásban megadottak szerint történik.

A következő, a kereskedelemben kapható B polimereket alkalmazzuk [a relatív viszkozitásokat az ASTM D 2365-72 (Europäisches Arzneibuch, Bd. III., S. 37) alatt leírtak szerint határozzuk meg].

B/1 60 tömeg% N-vinil-pirrolidon (NVP) és 40 tömeg% vinil-acetát kopolimerizátuma; $V = 1,18 - 1,31$ cP (1 %-os vizes oldat, 25 °C-on), (a BASF AG cég Kollidon [®] VA64 nevű terméke);

B/2 Poli(vinil-pirrolidon); $V = 1,430 - 1,585$ cP (5 %-os vizes oldat, 25 °C-on), (a BASF AG cég Kollidon [®] 17PF nevű terméke);

B/3 Poli(vinil-pirrolidon); $V = 1,201 - 1,276$ cP (1 %-os vizes oldat, 25 °C-on), (a BASF AG cég Kollidon [®] 30 nevű terméke;
($V =$ viszkozitás)

C segédanyagokként a következő anyagokat használjuk:

C/1 Poli(etilén-oxid); $\bar{M}_W = 6000$ (a BASF AG cég Lutrol [®] E6000 nevű terméke);

C/2 Poli(etilén-oxid); $\bar{M}_W = 1500$ (a BASF AG cég Lutrol (R) E1500 nevű terméke);

C/3/ Finoman elporított laktóz-monohidrát; a DAB, Ph Eur, BP, USP szerint (a Meggle cég terméke).

(\bar{M}_W = átlagos molekulatömeg; tömeg szerinti).

Az 1-6. és a 9. példában megadott A kumarinszármazék, B polimer és részben C segédanyag mennyiségeket összekeverjük, azután kétcsigás extruderbe visszük, és 60 °C-tól 130 °C-ig terjedő hőmérséklet-tartományban, 5 hőmérsékleti zónán át extrudáljuk. A kilépő polimerszálat kalanderben egymással szemben fekvő, befelé domborodó mélyedéseken át a hengerköpenybe vezetjük, és 1000 mg-os tablettákká sajtoljuk. Így világossárga, áttetsző tablettákat kapunk.

Az 1-6. példákban a hatóanyag szabaddá válását a keverőlapátos módszerrel (az USP XXI. paddle-módszerével) mérjük. Ez az in vitro vizsgálati módszer a hatóanyagtartalmú idomdarabok (például tabletták) oldódási sebességének meghatározására szolgál.

Ehhez egy 1 literes gömbölyű fenekű edényben 0,1 M sósav és 0,05 mol/liter nátrium-lauril-szulfát elegyéből 900 ml-t 37 °C-on temperálunk. A vizsgálati eljárás folyamán a vizsgálandó 1000 mg-os tablettát az edény gömbölyű fenekén, közepén, a 100 fordulat/perc forgási sebességgel forgó keverőlapát alatt van elhelyezve. A mindenkor 1 órás kísérleti idő eltelte után a szabaddá vált hatóanyag mennyiségét UV-spektroszkópiával határozzuk meg.

A 7-9. példákban az F abszolút biológiai felhasználhatóságot egy in vivo vizsgálati módszerrel határozzuk meg.

Egy gyógyszer biológiai felhasználhatósága alatt azt a gyorsaságot és mértéket értjük, amellyel a terápiásan hatékony komponens a gyógyszerből szabaddá válik, felszívódik, és végül a hatás helyén rendelkezésre áll. Intravénás alkalmazásnál a biológiai felhasználhatóság 100 %.

Az F abszolút biológiai felhasználhatóságot a következő egyenlettel állapítjuk meg:

$$F = \frac{AUC_x \cdot adag_{i.v.}}{AUC_{i.v.} \cdot adag_x} \cdot 100 \%$$

ahol

AUC = (area under the curve) = a koncentráció — idő görbe alatti terület (plazmakoncentráció-görbe)

AUC_x = a görbe alatti terület tetszés szerinti alkalmazásánál

$AUC_{i.v.}$ = a görbe alatti terület intravénás alkalmazásnál.

Az in vivo vizsgálati módszernél egy vadászkopó (beagle) kutyának mindenkor egyszeri egy 300 mg hatóanyagtartalmú tablettát adunk. 24 órás időszak alatt meghatározott időközönként vérmintát veszünk, és a hatóanyag koncentrációját a vérben meghatározzuk.

Ezeknek a vizsgálatoknak a részleteit, valamint azok eredményeit az 1. táblázatban láthatjuk.

1. táblázat

| A példa száma | A-kumarinszármazék tömeg% | B polimer tömeg% | C segédanyag tömeg% | A hatóanyag fel- szabadulása 1 óra elteltevel** (%) | Abszolút biológiai felhasználhatóság F (%) | | |
|---------------|---------------------------|------------------|---------------------|---|--|-----|----|
| 1 | 20 | A"/1 | 80 | B/1 | - | 6 | |
| 2 | 20 | A"/1 | 80 | B/2 | - | 77 | |
| 3 | 20 | A"/1 | 60 | B/1 | 20 | C/1 | 37 |
| 4 | 20 | A"/1 | 60 | B/2 | 20 | C/3 | 78 |
| 5 | 19,5 | A"/1 | 40,5 | B/1 | 40 | C/3 | 22 |
| 6 | 20 | A"/1 | 40 | B/2 | 40 | C/3 | 44 |
| 7 (a)* | 50 | A'/1 | - | - | 50 | C/3 | - |
| 8 (b)* | 10 | A'/1 | - | - | 90 | C/2 | - |
| 9 | 10 | A'/1 | 90 | B/1 | - | - | - |

} nem vizsgálva

1,00 (c)
0,17 (d)
3,05 (d)

a) (A'/1) képletű vegyület megdörzsölve laktózzal (összehasonlító példa)

b) Beágyazás megolvastással (összehasonlító példa)

c) F egy kutyán meghatározva

d) 4 kutyán meghatározott F átlagértéke (közéértékkel számolva)

* Összehasonlító példa

** Valamennyi forma legkésőbb 8 óra elteltevel 100 % hatóanyag-felszabadulást ér el.



10. példa

Egy további példában az (A"/1) képletű hatóanyag biológiai felhasználhatóságát vizsgáljuk a találmány szerinti készítményekben. Ehhez egy extrudátum-készítmény (szilárd oldat; a hatóanyag amorf alakban van jelen) farmakokinetikáját kutyánál (vadászkopónál) vizsgáljuk. Az elért plazmakoncentrációk a 2. táblázatban láthatók. Összehasonlítás céljából megadtuk egy granulátummal (amelynél a hatóanyag meg van őrölve, de kristályos) elért értékeket is.

Az extrudátum összetétele (a tablettá körülbelül 1 g):

| | |
|---|--------------|
| (A"/1) képletű vegyület | 18,87 tömeg% |
| Vinil-pirrolidon - vinil-acetát kopolimer (60:40), (Kollidon ^(R) VA-64) | 41,13 tömeg% |
| Laktóz | 40,00 tömeg% |

A granulátum összetétele (0-méretű kapszulák):

| | |
|--------------------------------------|--------------|
| (A"/1) képletű vegyület | 77,55 tömeg% |
| Laktóz | 11,64 tömeg% |
| Mikrokristályos cellulóz | 7,75 tömeg% |
| Poli(vinil-pirrolidon), K-érték = 30 | 2,58 tömeg% |
| Magnézium-sztearát | 0,48 tömeg%. |

Az eredmények a 2. táblázatban láthatók.

2. táblázat

Az (A"/1) képletű vegyület (Esupron) plazmakoncentrációi vadászkopónál (beagle) 400 mg Esupron/testtömeg kg naponta peroralisan adva 14 napig

| Idő az alkalmazás után [óra] | 3. sz. állat 400 mg/test- tömeg kg granulátum [ng/ml] | 4. sz. állat 400 mg/test- tömeg kg granulátum [ng/ml] | 5. sz. állat 400 mg/test- tömeg kg extrudátum [ng/ml] | 6. sz. állat 400 mg/test- tömeg kg extrudátum [ng/ml] |
|---------------------------------|---|---|---|---|
| 1. alkalmazás beadás előtt *) | 2,68 | 11,38 | 1,73 | |
| 1 | 28,56 | 1,72 | 1245,92 | 2558,33 |
| 2 | 10,64 | 2,88 | 6907,77 | 8097,63 |
| 3 | 11,52 | 2,62 | 7307,85 | 12625,00 |
| 4 | 7,81 | 1,81 | 4653,01 | 5178,90 |
| 6 | 4,18 | 1,14 | 1011,11 | 1497,21 |
| 8 | 2,70 | 0,78 | 339,09 | 776,71 |
| 24 | 9,17 | 3,29 | 14,13 | 53,98 |
| 24 | 7,16 | 9,31 | 17,87 | 54,34 |
| 13. alkalmazás | | | | |
| 1 | 6,76 | 9,97 | 178,59 | 4795,10 |
| 2 | 16,48 | 0,66 | 263,98 | 12257,10 |
| 3 | 7,45 | 9,42 | 461,53 | 6466,05 |
| 4 | 4,70 | 7,15 | 542,59 | 3096,27 |
| 6 | 5,22 | 6,66 | 3503,58 | 1086,55 |
| 8 | 7,56 | 5,99 | 1242,95 | 714,03 |
| 24 | 1,63 | 3,33 | 7,48 | 36,62 |

*) Az érték a 0,2 ng/ml kimutatási határ alatt van.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Készítmények szilárd oldat formájában, azzal jellemezve, hogy

- a) hatóanyagként a heterociklusos csoporttal szubsztituált alkoxi-kumarinok vagy valamilyen szulfonsavval észterezett hidroxikumarinok csoportjából 1 tömeg% és 90 tömeg% közötti mennyiségben egy A kumarinszármazékot; és
- b) hordozóként 10 tömeg% és 99 tömeg% közötti mennyiségben legalább egy vízoldható B polimert tartalmaznak.

2. Az 1. igénypont szerinti készítmények, azzal jellemezve, hogy tartalmazzák

- a) 10 tömeg% és 40 tömeg% közötti mennyiségben az A kumarinszármazékot; és
- b) 60 tömeg% és 90 tömeg% közötti mennyiségben a vízoldható B polimert.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti készítmények, azzal jellemezve, hogy A kumarinszármazékként 3,4-dimetil-7-(2-izopropil-1,3,4-tia-diazol-5-il)-metoxi-kumarint vagy 7-hidroxi-3,4-dimetil-kumarin-etánszulfonsav-észtert tartalmaznak.

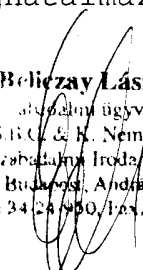
4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti készítmények, azzal jellemezve, hogy B polimerként poli(vinil-pirrolidont) és/vagy N-vinil-pirrolidon - vinil-acetát kopolimert tartalmaznak.

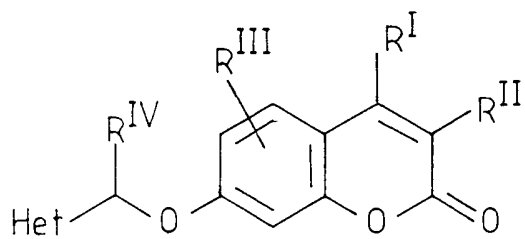
5. Eljárás az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti készítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy az A kumarinszármazékot a B polimer olvadékával vagy oldatával ösz-

szekeverjük, és az olvadékot vagy az oldószer eltávolítása után visszamaradó maradékot formázással részecskékké tovább feldolgozzuk.

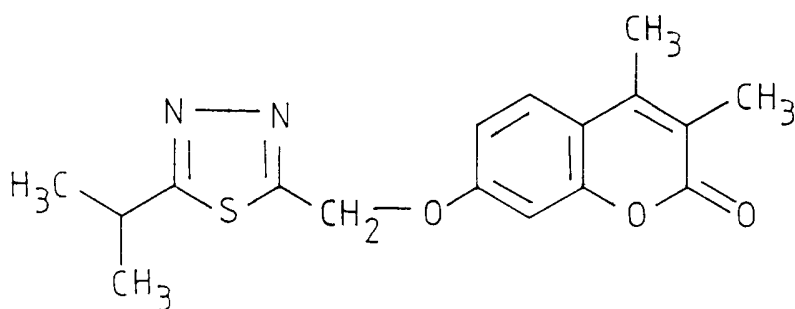
6. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti készítményekből előállított porok, granulátumok, tabletták, szemcsék, kúpok és injekciós célra szolgáló oldatok.

A meghatalmazott:

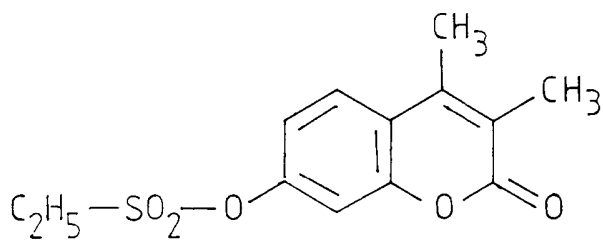

Béliczay László
alvállaló ügyvivő
az S.B.C. & K. Nemzetközi
Szabványi Iroda tagja
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 34-24-980, fax: 34-24-323



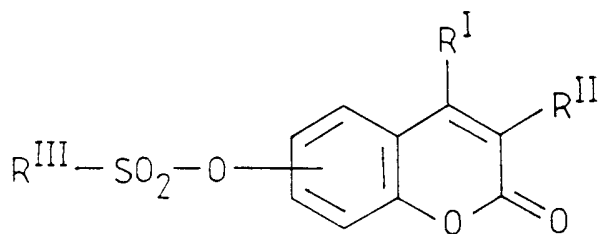
(A)



(A'/1)



(A''/1)



(B)