

4092/92

KÖZZÉTÉTELI  
PÉLDÁNY

64214

BIOKERÁMIAI RENDSZER BIOAKTÍV VEGYÜLET LEADÁSÁRA, ILYEN  
RENDSZERT TARTALMAZÓ GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNY, ELJÁRÁS A  
BIOKERÁMIAI RENDSZER, VALAMINT A GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNY  
ELŐÁLLÍTÁSÁRA

ORION-YHTYMÄ OY, Espoo,

FINNORSZÁG

A nemzetközi bejelentés napja: 1991. 06. 24.

Elsőbbsége: 1990. 06. 25. (9014052.6)

FINNORSZÁG

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/FI91/00196

A nemzetközi közzététel száma: WO 92/00109

K I V O N A T

A találmány szerinti biokerámiai rendszer bioaktív  
vegyület leadására szolgál, ehhez

- i) hidroxapatitot és
- ii) bioaktív üveget, bioaktív üvegkerámiát vagy  
bioaktív kerámiát

tartalmaz.

A találmány tárgyköréhez tartozik a fenti biokerá-  
miai rendszerrel kombináltan legalább egy bioaktív vegyüle-  
tet tartalmazó gyógyászati készítmény, továbbá eljárás a  
biokerámiai rendszer, valamint a gyógyászati készítmény  
előállítására.

U. A.

4092/92

KÖZZÉTÉTELI  
PÉLDÁNY

64214.

1992

Képviselő:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

B u d a p e s t

A

USZOF: AGIK 8/22

**BIOKERÁMIAI RENDSZER BIOAKTÍV VEGYÜLET LEADÁSÁRA, ILYEN  
RENDSZERT TARTALMAZÓ GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNY, ELJÁRÁS A  
BIOKERÁMIAI RENDSZER, VALAMINT A GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNY  
ELŐÁLLÍTÁSÁRA**

ORION-YHTYMÄ OY, Espoo,

FINNORSZÁG

Feltalálók:

YLI-URPO Antti Uno Uolevi, Littoinen,

JALONEN Harry, Gösta, Turku,

KURKELA Kauko Oiva Antero, Turku,

FINNORSZÁG

A nemzetközi bejelentés napja: 1991. 06. 24.

Elsőbbsége: 1990. 06. 25. (9014052.6)

NAGY-BRITANNIA

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/FI91/00196

A nemzetközi közzététel száma: WO 92/00109

A találmány tárgya biokerámiai rendszer bioaktív vegyület leadására. A bioaktív vegyületek közelebbről lehetnek gyógyászati hatóanyagok, proteinek, hormonok és hasonlók. A találmány vonatkozik ilyen biokerámiai rendszereket tartalmazó gyógyászati készítményekre, továbbá a biokerámiai rendszer, valamint a gyógyászati készítmények előállítására szolgáló eljárásra is. A biokerámiai rendszer teljesen vagy részben bioaktív üveg, bioaktív üvegkerámia vagy bioaktív kerámia és hidroxapatit egyesítéséből áll. Hidroxapatiton kívül a rendszer egy vagy több egyéb kalcium-foszfát-vegyületet, így renanitot vagy trikálcium-foszfátot tartalmazhat. A rendszer mátrixot is tartalmazhat.

Bioaktív üveg, üvegkerámia vagy kerámia  $\text{SiO}_2$ ,  $\text{Na}_2\text{O}$  és  $\text{CaO}$  termék elegye, amely üveggé, üvegkerámiává vagy kerámiává szinterereződik. Ezen három komponens olyan viszonylagos arányait, amelyek bioaktív keveréket eredményeznek, az 1. ábrán feltüntetett bioaktív tartomány foglalja magában. Az 1. ábrán feltüntetett területek jelentése a következő:

A = bioaktív tartomány (bioaktív üveg, bioaktív üvegkerámia és bioaktív kerámia)

B = inert tartomány

C = oldható üveg

D = nincs üvegképződés.

A  $\text{SiO}_2$ ,  $\text{Na}_2\text{O}$  és  $\text{CaO}$  komponensek képezik a bioaktív üveg, üvegkerámia vagy kerámia bázisát. Az elegy tartalmazhat egyéb komponenseket is, amelyek lehetnek  $\text{P}_2\text{O}_5$ ,  $\text{Al}_2\text{O}_3$  vagy  $\text{B}_2\text{O}_3$ , vagy egyéb fémes vagy nemfémes oxidok. Bioaktív üveg,

üvegkerámia vagy kerámia vízzel vagy szövetnedvvel reakcióképes szilícium-dioxidban dús réteg és kalciumban - és jelenléte esetén foszforban - dús réteg keletkezése közben reagál. Ez a reakció nem irritálja azt a szövetet, amelybe a biokerámiai rendszer be van ültetve, így nem fejlődik ki gyulladásos reakció. A bioaktív üveg amorf, a bioaktív üvegkerámiában kristályos vagy kerámiarészecskék találhatók az amorf üvegben, míg a bioaktív kerámia kristályos.

Teljesen vízoldható üvegekészítményből álló biokerámiai anyagok ismertek például olyan implantátumok és orális készítmények alakjában, amelyek meghatározott sebességgel teszik szabaddá a hatóanyagokat [147 932 számú európai szabadalmi leírás]. Hidroxiapatitból készült, hatóanyagok leadására használt implantátumok is ismertek [101 145/1984 számú japán nyilvánosságra hozatali irat]. Megállapították, hogy izomszövet szilárdan kötődik hidroxiapatithoz egymáshoz szorosan tapadó szálak szövet útján [S. Negami és munkatársai: Abstract World Congress of High Tech Ceramics, Milan, 1986]. Ez azt jelenti, hogy hidroxiapatit implantátumok nem tűnnek el lágy szövetekből.

Megállapítottuk, hogy hidroxiapatitnak szabályozható aktivitású bioaktív üveggel, üvegkerámiával vagy kerámiával egyesítése útján olyan biokerámiai rendszert állítunk elő, amelynek reszorpciós sebessége szabályozható, és különbözik tiszta bioaktív üveg, üvegkerámia vagy kerámiakomponens reszorpciós sebességétől.

A találmány lényege biokerámiai rendszer bioaktív vegyület leadására, ahol a rendszer



- i) hidroxapatitot és
- ii) bioaktív üveget, bioaktív üvegkerámiát vagy bioaktív kerámiát

tartalmaz.

A találmány szerinti biokerámiai rendszer teljesen reszorbeálódik, és akkor is eltűnik lágy szövetekből, ha hidroxapatitot tartalmaz. Ha hidroxapatitot bioaktív üveggel, üvegkerámiával vagy kerámiával egyesítünk, fázishatár-reakció indul meg, és reakcióképes közbülső fázisok képződnek. A biokerámiai rendszert előállíthatjuk az egyesített alkotórészek szinterezésével vagy az alkotórészek formába sajtolásával. A fázishatár-reakciót aktiválja a szinterezés során alkalmazott magas hőmérséklet vagy elektrolit, így víz, amelyet tabletták szobahőmérsékletű sajtolása során alkalmazhatunk. A reakcióképes közbülső fázisokat szabályozhatjuk a hidroxapatit mennyiségének változtatásával. A reakcióképes közbülső fázisok nem képződnek, ha a fenti egyesítést nem végezzük el, az előzőekben említett biokerámiai rendszer sajátos tulajdonságai viszont ezen közbülső fázisok jelenlétének következményei.

A biokerámiai rendszer egy vagy több egyéb kalcium-foszfát-vegyületet, így renanitot vagy trikálcium-foszfátot is tartalmazhat.

A biokerámiai rendszer állhat teljesen vagy részben hidroxapatit és két vagy több bioaktív üveg, bioaktív üvegkerámia és bioaktív kerámia elegyéből is.

A tárgyalt rendszerben használható bioaktív üveg, üvegkerámia vagy kerámia lehet bármilyen elegy, amely a

$\text{SiO}_2$ ,  $\text{Na}_2\text{O}$  és  $\text{CaO}$  komponenseket az 1. ábrán feltüntetett A tartományon belüli viszonylagos arányokban tartalmazza, és amely üveggé, üvegkerámiává vagy kerámiává szinterezhető.

A biokerámiai rendszerben alkalmazott hidroxipatitot előállíthatjuk a technika állásából ismert eljárásokkal. Ha - amint az általában szokásos - a biokerámiai rendszeret gyógyászati készítményben használjuk fel, a hidroxipatitnak ezen célra elfogadható minőségűnek kell lennie.

A hidroxipatit és így a közbülső fázis hatása a környező folyadék pH-jától függ. A biokerámiai rendszerben alacsony pH-értékeknél általában növekvő mennyiségű hidroxipatit növeli a reszorpció sebességét. Sajtolással előállított biokerámiai rendszerben a hidroxipatit mennyiségének növelése 10 %-ról 70 %-ra növeli a reszorpció sebességét 1,2 pH-nál, és szinterézéssel előállított biokerámiai rendszerben a hidroxipatit növelése 30 %-ról 70 %-ra növeli a reszorpciós sebességet 1,2 pH-nál. Nagy pH-értékeknél a következő hatás mutatkozik meg: a biokerámiai rendszerben először növekvő mennyiségű hidroxipatit csökkenő reszorpciós sebességhez vezet, ezt követően azonban a hidroxipatit növekvő mennyisége növeli a reszorpció sebességét. Van olyan hidroxipatit-mennyiség, amelyhez a reszorpciós sebesség minimuma tartozik. Meghatározható, hogy bioaktív üvegből, hidroxipatitból és mátrixként vízből álló, sajtolással vagy szinterézéssel előállított biokerámiai rendszer reszorpciós sebessége akkor minimális, ha a rendszerben 10-50 % hidroxipatit van. Az a tartomány, amelyben minimális reszorpciós sebességet érünk el, függ a szinterezés során



használt hőmérséklettől, a rendszerben lévő pórusok számától, a mátrixtól és a bioaktív vegyület természetétől.

Orális használatra szánt gyógyászati készítmények különböző pH (pH: 1-7,5) mellett bomlanak el; implantátumok közel semleges pH-jú környezetben bomlanak el. Bioaktív üveggel, üvegkerámiával vagy kerámiával egyesített hidroxipapatit használatával olyan orális készítményeket kapunk, amelyek gyorsabban reszorbeálódnak a gyomorban, mintha bioaktív üveget, üvegkerámiát vagy kerámiát egyedül használnánk. Hidroxipapatit egyesítése bioaktív üveggel, üvegkerámiával vagy kerámiával olyan implantátumot biztosít, amely sokkal lassabban vagy sokkal gyorsabban reszorbeálódik, mintha bioaktív üveget, üvegkerámiát, vagy kerámiát egyedül használnánk.

Biokerámiai rendszerben használható mátrixanyag lehet víz, vízüveg vagy bármilyen nem-toxikus polimer vagy hasonló vegyület. A polimer lehet természetes polimer, így zselatin vagy szintetikus polimer, így poliakrilsav, polimaleinsav, politejsav, poliborkősav vagy poliglikolsav.

A biokerámiai rendszer tartalmazhat egy vagy több bioaktív vegyületet. A biokerámiai rendszer használatával leadott bioaktív vegyületek lehetnek gyógyászati hatóanyagok, proteinek vagy hormonok. Alkalmas bioaktív vegyületek többek között gyulladásgátló szert (így antibiotikumot vagy vírusellenes szert), egy vagy több fájdalomcsillapító szert, étvágycsökkentőt, bélféregajtót, parazitaölőt, köszvényellenes szert, asztmaellenes szert, görcsoldót, depressziócsökkentő szert, antidiabetikus szert, hasmenés-

csökkentőt, histamingátlót, gyulladásgátló szert, migrénel-  
lenes készítményt, hányingercsökkentőt, daganatellenes  
szert, rákellenes szert, viszketést enyhítő anyagot, pszi-  
chózisellenes szert, lázcsillapítót, görcsoldót, antikoli-  
nergiás szert, szimpatomimetikus anyagot, xantinszármazé-  
kot, kardiovaszkuláris készítményt, antiaritmikus szert,  
vérnyomáscsökkentőt, vizelethajtót, értágítót, a központi  
idegrendszert befolyásoló szert, így Parkinson-kór elleni  
szert, köhögésoldót és meghülés elleni készítményt, pangás-  
csökkentőt, ösztradiolt és egyéb szteroidokat, fogamzásgát-  
lót, profilaktikus szert, altatószert, immunitáscsökkentő  
szert, izomelernyesztőt, vagusbénító szert, pszichostimu-  
láns szert, nyugtatót, tranquilláns szert és/vagy érzék-  
szervi zavarokat csökkentő szert tartalmaznak. A bioke-  
rámiai rendszerrel leadott bioaktív vegyületek alkalmasan  
lehetnek tápanyagok, műtrágyák, herbicidek, inszekticidek,  
feromonok, puhatestűek elleni szerek, lárvaölő szerek, ne-  
matocidok, fungicidek, algaölő szerek, csiga- vagy rágcsá-  
lóirtó szerek. A rendszert használhatjuk olyan vegyületek  
leadására, amelyek egyszerű vizes oldatokban bomlékonyak  
vagy kevésbé oldhatók. A biokerámiai rendszer, előnyösen  
implantátumként használva olyan vegyületek leadására is  
alkalmazható, amelyeket csupán korlátozott területre kívá-  
natos beadni. A rendszert tervezhetjük úgy, hogy a vegyüle-  
tet lassan adja le.

A biokerámiai rendszer felülete élő szövetben, szö-  
vetnedvben vagy vizes oldatban pillanatszerűen reagál kör-  
nyezetével, ez reszorpcióhoz vezet, amelynek időtartama az

összetételétől függ. A reszorpciót szabályozhatjuk a hidroxipatit és a bioaktív üveg, üvegkerámia vagy kerámia és adott esetben egyéb kalcium-foszfát-vegyület(ek) és a mátrix arányát változtatva. A biokerámiai rendszerből a bioaktív anyag kibocsátását az előzőekben ismertetett jelenség folytán korlátozottan szabályozhatjuk. A biokerámiai rendszerben lévő hidroxipatit mennyiségének változtatásával a bioaktív vegyület leadásának időzítését kívánt módon szabályozhatjuk, de ez függ a környezeti feltételektől, a biokerámiai rendszer előállítási eljárásától, a biokerámiai rendszer összetételétől és a bioaktív vegyület anyagi minőségétől.

Bioaktív vegyületet tartalmazó biokerámiai rendszer embernek vagy állatnak beadható orálisan, különböző módon szövetbe beültetve, vagy az leadhatja a bioaktív vegyületet a nyálkahártyán keresztül. A biokerámiai rendszert különböző alakban használhatjuk, így monolit, részecskékből álló, szálszerű, tablettá, pirula, granulátum, kúp vagy szuszpenzió alakban. A biokerámiai rendszer többek között csatlakoztatható foghoz, azonban be is ültethető vagy növényi szövethez is kapcsolható.

A biokerámiai rendszer szerkezet lehet egy- vagy többretegű, lehet homogén anyag vagy különböző típusú és/vagy méretű részecskék együttese. A biokerámiai rendszert mátrixszal is bevonhatjuk.

Bioaktív vegyületet tartalmazó biokerámiai rendszer olyan mennyiségben adható be, amely biztosítja a bioaktív vegyület kívánt mennyiségének leadását megfelelő időben és

megfelelő sebességgel. Ismert gyógyászati hatóanyagok esetén a kívánt dózis kiszámítható, és előállíthatunk olyan biokerámiai rendszert, amely a kezelendő egyednek való beadásból származó környezeti körülmények között a kívánt dózist adják le.

A biokerámiai rendszert előállíthatjuk őrölt és szitált bioaktív üveg, üvegkerámia vagy kerámia, hidroxapatit és adott esetben mátrix egyesítése és sajtolása útján, így forma használatával végzett tablettasajtolás útján. A bioaktív vegyületet egyesíthetjük a biokerámiai rendszer komponenseivel a formázás előtt, a bioaktív vegyülettel azonban impregnálhatjuk a tablettát elkészülte után is. A biokerámiai rendszert előállíthatjuk bioaktív üveg, üvegkerámia vagy kerámia, hidroxapatit és adott esetben kis mennyiségű mátrix, így víz keverékének szinterezésével is. A szinterezéssel előállított biokerámiai rendszert ezután bioaktív vegyülettel impregnáljuk. A találmány szemléltetésére felhozott példákban a minták készítésére használt bioaktív üveget golyósmalomban őröltük és szitáltuk. Az 53  $\mu\text{m}$ -nél kisebb frakciót használtuk. A példákban használt bioaktív üveg (52,7 tömeg%)  $\text{SiO}_2$ , (20,75 tömeg%)  $\text{Na}_2\text{O}$ , (16,60 tömeg%)  $\text{CaO}$ , (6,8 tömeg%)  $\text{P}_2\text{O}_5$ , (0,8 tömeg%)  $\text{Al}_2\text{O}_3$  és (3,3 tömeg%)  $\text{B}_2\text{O}_3$  keveréke volt a 7. példa kivételével, ahol a bioaktív üveg (55,26 mól%)  $\text{SiO}_2$ , (26,21 mól%)  $\text{Na}_2\text{O}$ , (12,01 mól%)  $\text{CaO}$ , (2,4 mól%)  $\text{P}_2\text{O}_5$ , (1,24 mól%)  $\text{Al}_2\text{O}_3$  és (2,9 mól%)  $\text{B}_2\text{O}_3$  keveréke volt. Külön előállított és tiszta, 100  $\mu\text{m}$ -nél kisebb szemcseméretű hidroxapatitot használtunk. A használt vízüveg szokásos technikai minőségű volt.

Mátrixként száraz por vagy gél alakjában lévő zselatint használtunk.

A nedves keverék konzisztenciájától függően a minták készítéséhez két különböző tablettakészítési eljárást használtunk. A szilárdabb keverékeket az IR-elemzés során szokásosan használt tablettázópréssel sajtoltuk tablettákká. A bioaktív vegyület koncentrációja 1 tömeg% volt. A tablettákat 1 perc időtartamig állandó nyomás alatt tartottuk a présben.

Zselatint tartalmazó minták előállításánál során további két eltérő eljárást használtunk. Az első eljárás során a szilárd komponenseket szilárd zselatinnal kevertük, a kapott keveréket ezt követően a tablettaprérsben nedvesítettük meg néhány csepp vízzel. Ezzel az eljárással jó szilárdságú tablettákat kaptunk. A második eljárásban a zselatint vízzel keverve 2 %-os oldatot készítettünk. A zselatint éjszaka keresztül hagytuk feloldódni. A tabletták sajtolása során ezt az oldatot használtuk mátrixként. Alkalmazható extruderes eljárás is. A sajtoláshoz túlságosan folyékony mintákat öntéssel formáztuk, ehhez hengeres lyukakkal ellátott szilikongumi-lemezt használtunk. A keveréket a formába öntöttük. A tablettákat hagytuk megszilárdulni, mielőtt eltávolítottuk azokat a formából. Ez az eljárás valamelyest változó méretű tablettákhoz vezetett. Minthogy a bioaktív vegyületet a biokerámiai rendszer alkotórészeivel formázás előtt elkevertük, a bioaktív vegyület koncentrációja állandó volt, és a bioaktív vegyület pontos mennyiségét minden tablettára esetén kiszámíthattuk annak tömegéből.

A szinterezett mintákat először sajtoltuk, kivételt képezett a 7. kísérlet, ahol nem alkalmaztunk sajtolást a szinterezés előtt. A szinterezést 650 °C hőmérsékleten 10 perc időtartamig végeztük (a 7. kísérletben pedig 930 °C hőmérsékleten 3 percig, majd 730 °C-ot meghaladó hőmérsékleten 6 perc időtartamig).

A minták előállítására szolgáló fenti eljárások csupán szemléltető jellegűek anélkül, hogy korlátoznák az oldalmi kört. A következőkben a találmányt kísérletekkel szemléltetjük. A 7. kísérlet kivételével valamennyi kísérletet szobahőmérsékleten végeztük.

A mintákat Hewlett-Packard 1081 B típusú folyadék-kromatográfval elemeztük.

### 1. kísérlet

Az 1. táblázat adatai azt mutatják, hogy a hidroxipapatit mennyiségének növelése csökkenti az azonos idő alatt leadott szelegilin-hidroklorid mennyiségét. A kísérletet 7,4 pH-jú foszfátpufferben (USP) végeztük. Mindegyik tabletta 20 mg szelegilin-hidrokloridot tartalmazott, a tablettákat sajtolással készítettük. Az oldáshoz naponta néhány másodpercig kézzel ráztuk a mintát.

**1. táblázat**

A 15 nap alatt leadott szelegilin-hidroklorid mennyisége (a teljes mennyiség %-ában) változó mennyiségű hidroxipatit (HA) mellett

Sorszám	Bioaktív üveg (%)	HA (%)	Zselatin (%)	Leadott szelegilin (%)
1.	88	10	2	59
2.	68	30	2	37
3.	28	70	2	16

**2. kísérlet**

A szelegilin-hidroklorid oldódását 7,4 pH-jú foszfátpufferben (USP) az idő függvényében a 2. ábra mutatja. A por alakjában lévő szelegilin-hidrokloridot sajtolás előtt kevertük el a biokerámiai rendszer komponenseivel. Mind-egyik tableta 18 mg szelegilin-hidrokloridot tartalmazott. A rendszer komponenseit a 2. táblázat tünteti fel. Az oldást az 1. kísérletben leírtak szerint végeztük.

**2. táblázat**

Sorszám	Bioaktív üveg (%)	HA (%)	H <sub>2</sub> O (%)
1.	100	0	2-4 csepp
2.	95	5	2-4 csepp
3.	90	10	2-4 csepp
4.	50	50	2-4 csepp

**3. kísérlet**

Szelegilin-hidroklorid oldódását 1,2 pH-nál (0,1 mó-

los sósavban) az idő függvényében a 3. ábra mutatja. A tablettákat sajtoltuk, a biokerámiai rendszer komponenseit a 3. táblázat tünteti fel. Mindegyik tablettá 15 mg szelegilin-hidrokloridot tartalmazott. Az oldást lineáris rázóberendezésben végeztük 110/perc sebességnél.

**3. táblázat**

Sorszám	Bioaktív üveg (%)	HA (%)	Zselatin (%)	H <sub>2</sub> O (%)
1.	88	10	2	2-4 csepp
2.	68	30	2	2-4 csepp
3.	28	70	2	2-4 csepp

**4. kísérlet**

Szelegilin-hidroklorid oldódását 1,2 pH-nál (0,1 mólus sósavban) az idő függvényében a 4. ábra mutatja. A tablettákat öntöttük, a biokerámiai rendszer komponenseit a 4. táblázat tünteti fel. Mindegyik tablettá 15 mg szelegilin-hidrokloridot tartalmazott. Az oldást a 3. kísérletben leírtak szerint végeztük.

**4. táblázat**

Sorszám	Bioaktív üveg (%)	HA (%)	Vízüveg (%)
1.	80	10	10
2.	20	70	10

**5. kísérlet**

Nifedipin oldódását 1,2 pH-nál (0,1 mólos sósavban) az idő függvényében az 5. ábra mutatja. A tablettákat sajtoltuk, a biokerámiai rendszer komponenseit az 5. táblázat tünteti fel. Mindegyik tabletta 5 mg nifedipint tartalmazott. Az oldást a 3. kísérletben leírtak szerint végeztük.

**5. táblázat**

Sorszám	Bioaktív üveg (%)	HA (%)	Zselatin (%)
1.	88	10	2
2.	28	70	2

**6. kísérlet**

Nifedipin oldódását 1,2 pH-nál (0,1 mólos sósavban) az idő függvényében a 6. ábra mutatja. A tablettákat öntöttük, a biokerámiai rendszer komponenseit a 6. táblázat tünteti fel. Mindegyik tabletta 4 mg nifedipint tartalmazott. Az oldást a 3. kísérletben leírtak szerint végeztük.

**6. táblázat**

Sorszám	Bioaktív üveg (%)	HA (%)	Vízüveg (%)
1.	80	10	10
2.	20	70	10

**7. kísérlet**

Metotrexát oldódását vízben az idő függvényében a 7. ábra mutatja. Az 50 % bioaktív üveget és 50 % hidroxipatitot tartalmazó biokerámiai rendszert 930 °C hőmérsékleten 3 perc, majd 730 °C feletti hőmérsékleten 6 perc időtartamig szintereztük, majd ezután metotrexát-oldattal impregnáltuk. A tabletta 10 mg metotrexátot tartalmazott. Az oldást USP szerinti kosaras oldási módszerrel végeztük (50 fordulat/perc mellett 37 °C hőmérsékleten).

**8. kísérlet**

Szelegilin-hidroklorid oldódását 1,2 pH-nál (0,1 mólós sósavban) az idő függvényében a 8. ábra mutatja. A tablettákat sajtoltuk, majd szintereztük. A tablettákat szelegilin-hidroklorid-oldattal impregnáltuk úgy, hogy mindegyik tabletta 20 mg hatóanyagot tartalmazott. A biokerámiai rendszer komponenseit a 7. táblázat tünteti fel. Az oldást a 3. kísérletben leírtak szerint végeztük.

**7. táblázat**

Sorszám	Bioaktív üveg (%)	HA (%)
1.	0	100
2.	30	70
3.	50	50
4.	70	30
5.	90	10
6.	95	5
7.	100	0

**9. kísérlet**

Szelegilin-hidroklorid oldódását 7,4 pH-jú foszfát-

pufferben (USP) az idő függvényében a 9. ábra mutatja. A tablettákat sajtoltuk, majd szintereltük. A tablettákat szelegilin-hidroklorid-oldattal impregnáltuk úgy, hogy mindegyik tablettá 20 mg hatóanyagot tartalmazott. A biokerámiai rendszer komponenseit a 8. táblázat tünteti fel. Az oldást az 1. kísérletben leírtak szerint végeztük.

**8. táblázat**

Sorszám	Bioaktív üveg (%)	HA (%)
1.	0	100
2.	30	70
3.	50	50
4.	70	30
5.	90	10
6.	95	5
7.	100	0

**10. kísérlet**

Szelegilin-hidroklorid oldódását 1,2 pH-nál (0,1 mólós sósavban) az idő függvényében a 10. ábra mutatja. A por alakban lévő szelegilin-hidrokloridot sajtolás előtt kevertük el a biokerámiai rendszer komponenseivel. Mindegyik tablettá 20 ml szelegilin-hidrokloridot tartalmazott. A rendszer komponenseit a 9. táblázat tünteti fel. Az oldást a 3. kísérletben leírtak szerint végeztük.

**9. táblázat**

Sorszám	Bioaktív üveg (%)	HA (%)	H <sub>2</sub> O (%)
1.	0	100	2-4 csepp
2.	30	70	2-4 csepp
3.	50	50	2-4 csepp
4.	90	10	2-4 csepp
5.	95	5	2-4 csepp
6.	100	0	2-4 csepp

**11. kísérlet**

Szelegilin-hidroklorid oldódását 7,4 pH-jú foszfát-pufferben (USP) az idő függvényében a 11. ábra mutatja. A por alakban lévő szelegilin-hidrokloridot sajtolás előtt kevertük el a biokerámiai rendszer komponenseivel. Mind-egyik tablettá 20 ml szelegilin-hidrokloridot tartalmazott. A rendszer komponenseit a 10. táblázat tünteti fel. Az oldódást az 1. kísérletben leírtak szerint végeztük.

**10. táblázat**

Sorszám	Bioaktív üveg (%)	HA (%)	H <sub>2</sub> O (%)
1.	0	100	2-4 csepp
2.	30	70	2-4 csepp
3.	50	50	2-4 csepp
4.	90	10	2-4 csepp
5.	95	5	2-4 csepp
6.	100	0	2-4 csepp

**12. kísérlet**

Atipamezol leadását a biokerámiai rendszerből *in vi-*

vo vizsgáltuk két Sprague-Dawley patkányt használva. Az állatoknak 1-1 tablettát készítettünk. A tabletták 90 % bioaktív üveget, 10 % hidroxapatitot és 2-4 csepp vizet tartalmaztak, ezt a keveréket először sajtoltuk, majd 650 °C hőmérsékleten 10 percig szintereztük. A két tablettát először forró/száraz levegővel (140 °C hőmérsékleten 3 óra időtartamig) sterilizáltuk, majd tríciummal jelölt atipamezol-oldattal impregnáltuk úgy, hogy mindegyik tablettára radioaktivitása 35,6  $\mu\text{Cu}$  értékű volt. A tablettákat szubkután beültettük a patkányok hátsó részébe. A patkányok vizeletét 44 napon keresztül összegyűjtöttük, és a vizeletben lévő, tríciummal jelölt atipamezol radioaktivitását folyadékszintillációs számlálóval mértük. A vizeletben lévő atipamezol kumulált mennyiségének teljes radioaktivitását az idő függvényében a 12. ábra tünteti fel.

### SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Biokerámiai rendszer bioaktív vegyület leadására, **a z z a l j e l l e m e z v e**, hogy

- i) hidroxapatitot és
- ii) bioaktív üveget, bioaktív üvegkerámiát vagy bioaktív kerámiát

tartalmaz.

2. Az 1. igénypont szerinti rendszer, **a z z a l j e l l e m e z v e**, hogy mátrixot is tartalmaz.

3. A 2. igénypont szerinti rendszer, **a z z a l j e l l e m e z v e**, hogy mátrixként zselatint és/vagy vizet tartalmaz.

4. A 2. igénypont szerinti rendszer, **a z z a l j e l l e m e z v e**, hogy mátrixként vízüveget tartalmaz.

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti rendszer, **a z z a l j e l l e m e z v e**, hogy egy vagy több, hidroxapatittól eltérő kalcium-foszfát-vegyületet is tartalmaz.

6. Gyógyászati készítmény, **a z z a l j e l l e m e z v e**, hogy egy, az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti biokerámiai rendszerrel kombináltan legalább egy bioaktív vegyületet tartalmaz.

7. A 6. igénypont szerinti készítmény, **a z z a l j e l l e m e z v e**, hogy bioaktív vegyületként gyógyászati hatóanyagot, proteint vagy hormont tartalmaz.

8. A 7. igénypont szerinti készítmény, **a z z a l j e l l e m e z v e**, hogy hatóanyagként, proteinként vagy hormonként gyulladásgátló szert (így antibiotikumot vagy

vírusellenes szert), egy vagy több fájdalomcsillapító szert, étvágycsökkentőt, bélféreghajtót, parazitaölőt, köszvényellenes szert, asztmaellenes szert, görcsoldót, depressziócsökkentő szert, antidiabetikus szert, hasmenés-csökkentőt, histamingátlót, gyulladásgátló szert, migrénel- lenes készítményt, hányinger-csökkentőt, daganatellenes szert, rákellenes szert, viszketést enyhítő anyagot, pszic- hózisellenes szert, lázcsillapítót, görcsoldót, antikoli- nergiás szert, szimpatomimetikus anyagot, xantinszármazé- kot, kardiovaszkuláris készítményt, antiaritmikus szert, vérnyomáscsökkentőt, vizelethajtót, értágítót, a központi idegrendszer befolyásoló szert, így Parkinson-kór elleni szert, köhögéscsökkentőt és meghűlés elleni készítményt, pangás- csökkentőt, ösztradiolt és egyéb szteroidokat, fogamzásgát- lót, profilaktikus szert, altatószert, immunitáscsökkentő szert, izomelernyesztőt, vagusbénító szert, pszichostimu- láns szert, nyugtatót, tranquilláns szert és/vagy érzék- szervi zavarokat csökkentő szert tartalmaz.

9. A 7. igénypont szerinti készítmény, **a z z a l j e l l e m e z v e**, hogy hatóanyagként szelegilint tartal- maz.

10. A 7. igénypont szerinti készítmény, **a z z a l j e l l e m e z v e**, hogy hatóanyagként metotrexátot tar- talmaz.

11. A 7. igénypont szerinti készítmény, **a z z a l j e l l e m e z v e**, hogy hatóanyagként nifedipint tartal- maz.

12. A 7. igénypont szerinti készítmény, **a z z a l**

j e l l e m e z v e, hogy hatóanyagként atipamezolt tartalmaz.

13. Eljárás az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti rendszer előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy

- i) hidroxipatitot és
  - ii) legalább bioaktív üveget és/vagy bioaktív üvegkerámiát és/vagy bioaktív kerámiát és
- adott esetben mátrixot

szinterezünk.

14. Eljárás az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti rendszer előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy hidroxipatit, legalább bioaktív üveg, bioaktív üvegkerámia és/vagy bioaktív kerámia és adott esetben mátrix elegyét összesajtoljuk, majd a kapott összesajtolta elegyet szintereljük.

15. Eljárás a 6-12. igénypontok bármelyike szerinti készítmény előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy a 13. vagy 14. igénypont szerint biokerámiai rendszert állítunk elő, majd a kapott rendszert bioaktív vegyülettel impregnáljuk.

16. Eljárás a 6-12. igénypontok bármelyike szerinti készítmény előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy bioaktív vegyületet, hidroxipatitot és legalább bioaktív üveget és/vagy bioaktív üvegkerámiát és/vagy bioaktív kerámiát és adott esetben mátrixot elegyítünk, majd a kapott elegyet összesajtoljuk.

ORION-YHTYMÄ OY  
helyett a meghatalmazott:

DANUBIA  
Szabadalmi és Védjegyiroda Kft.  
9.

12 lap ról  
Urszulasz Urszulasz

4032/32

KÖZZÉTÉTELI  
PÉLDÁNY

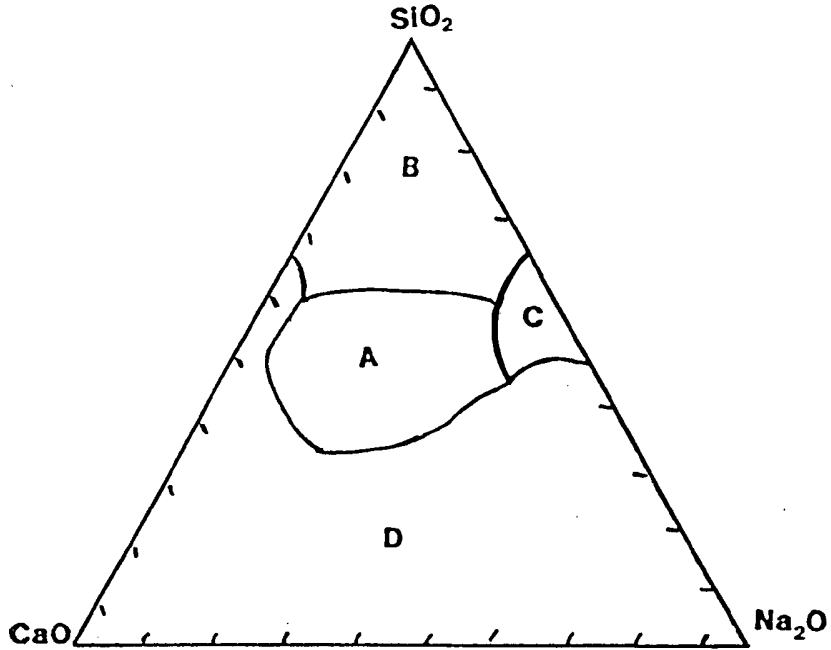
64214.

12332

1/12

1. ábra

FIG. 1



DANUBIA  
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

*[Handwritten signatures]*

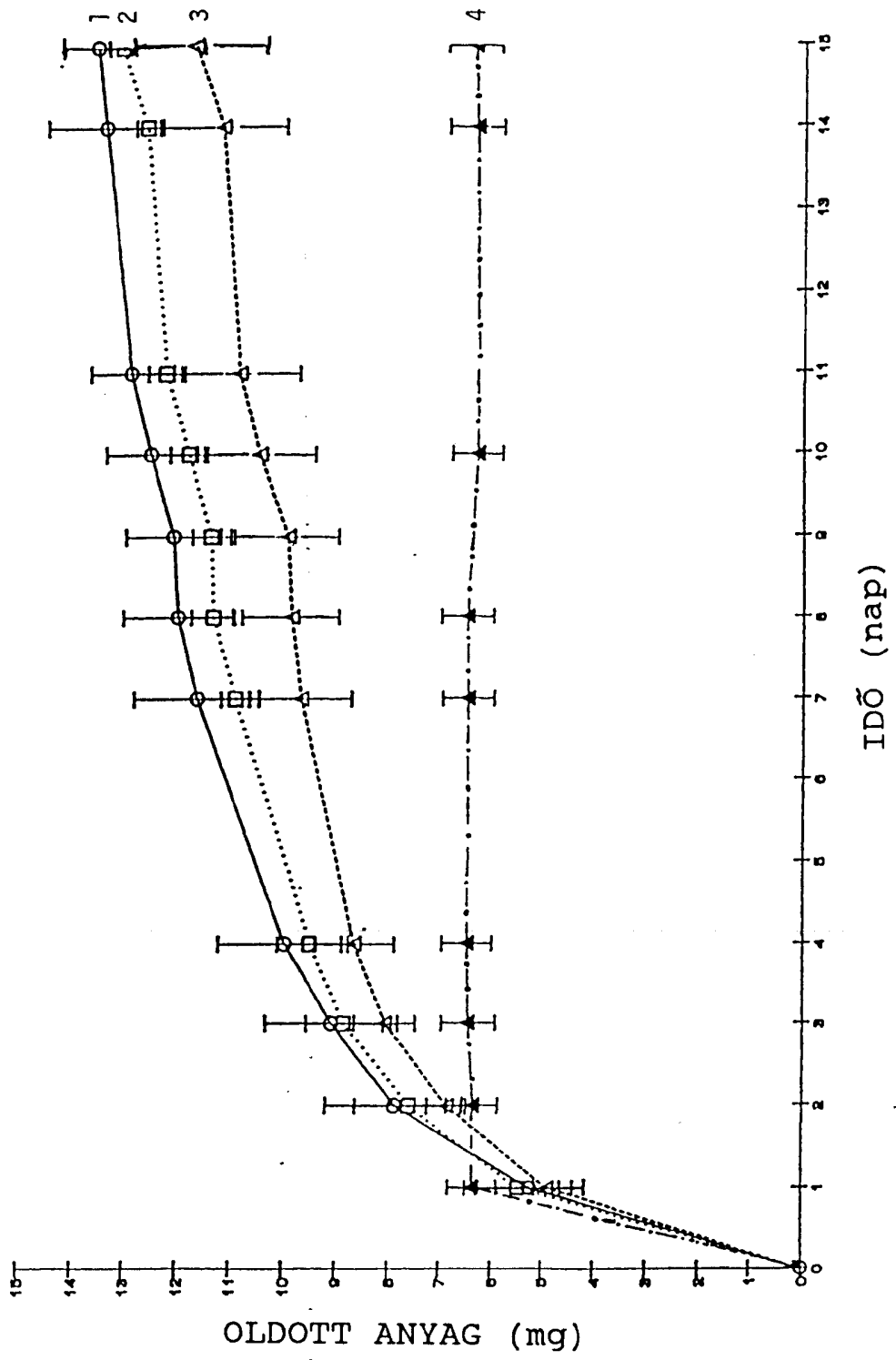
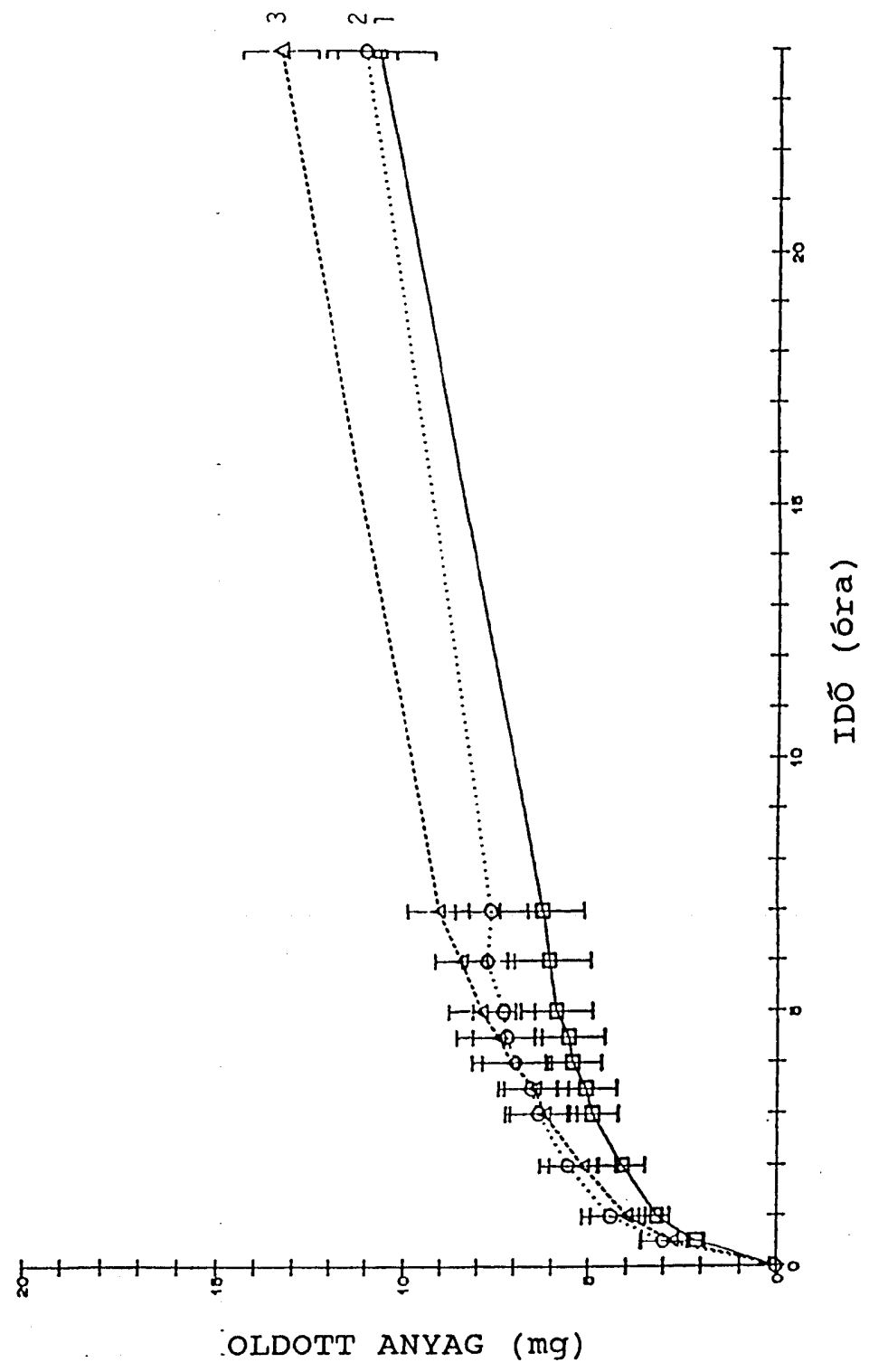


FIG. 2

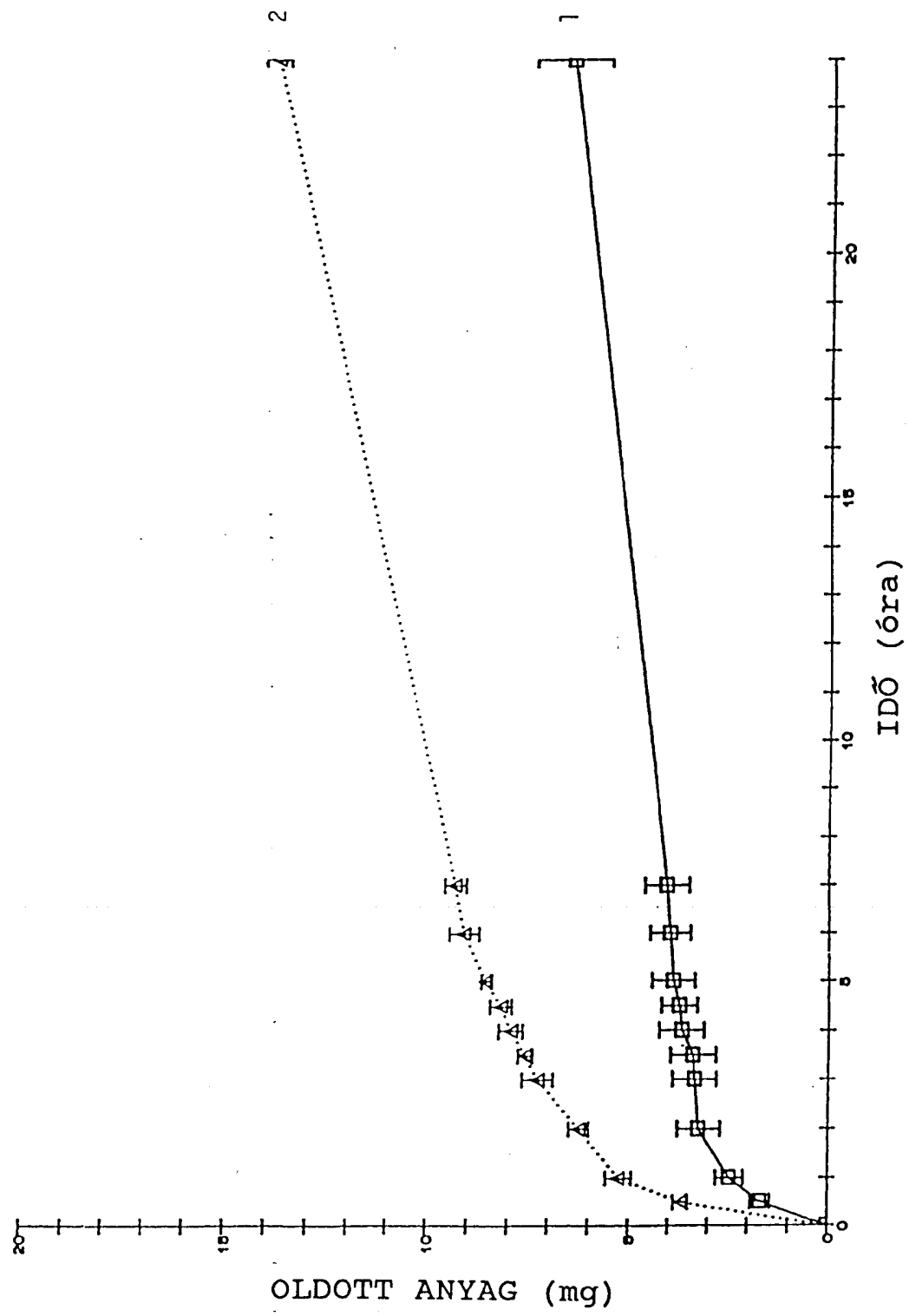
*Handwritten note:* 2. adat

S. Adria

FIG. 3



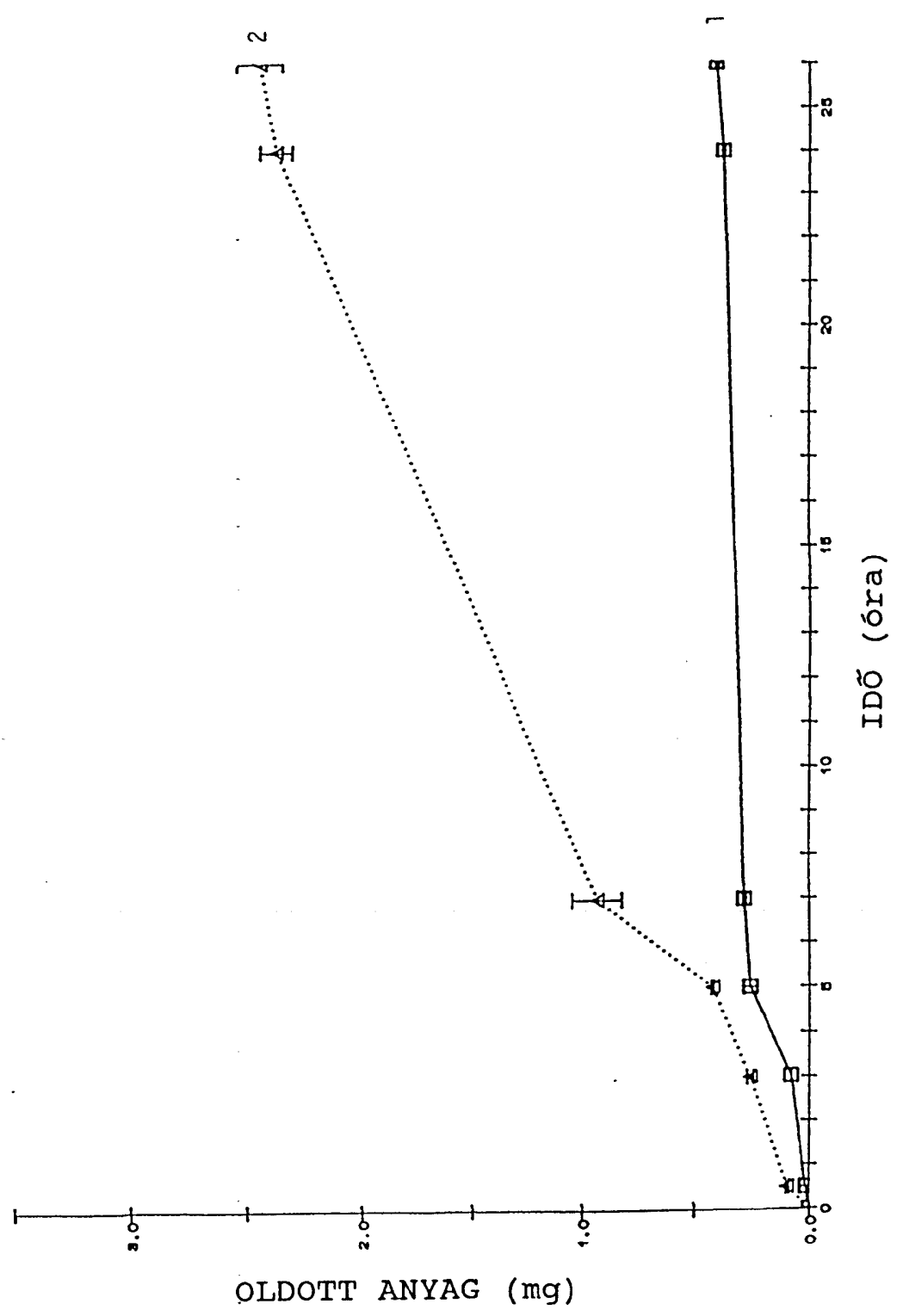
*4. tábla*  
**FIG. 4**



**DANUBIA**  
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.  
*[Signatures]*

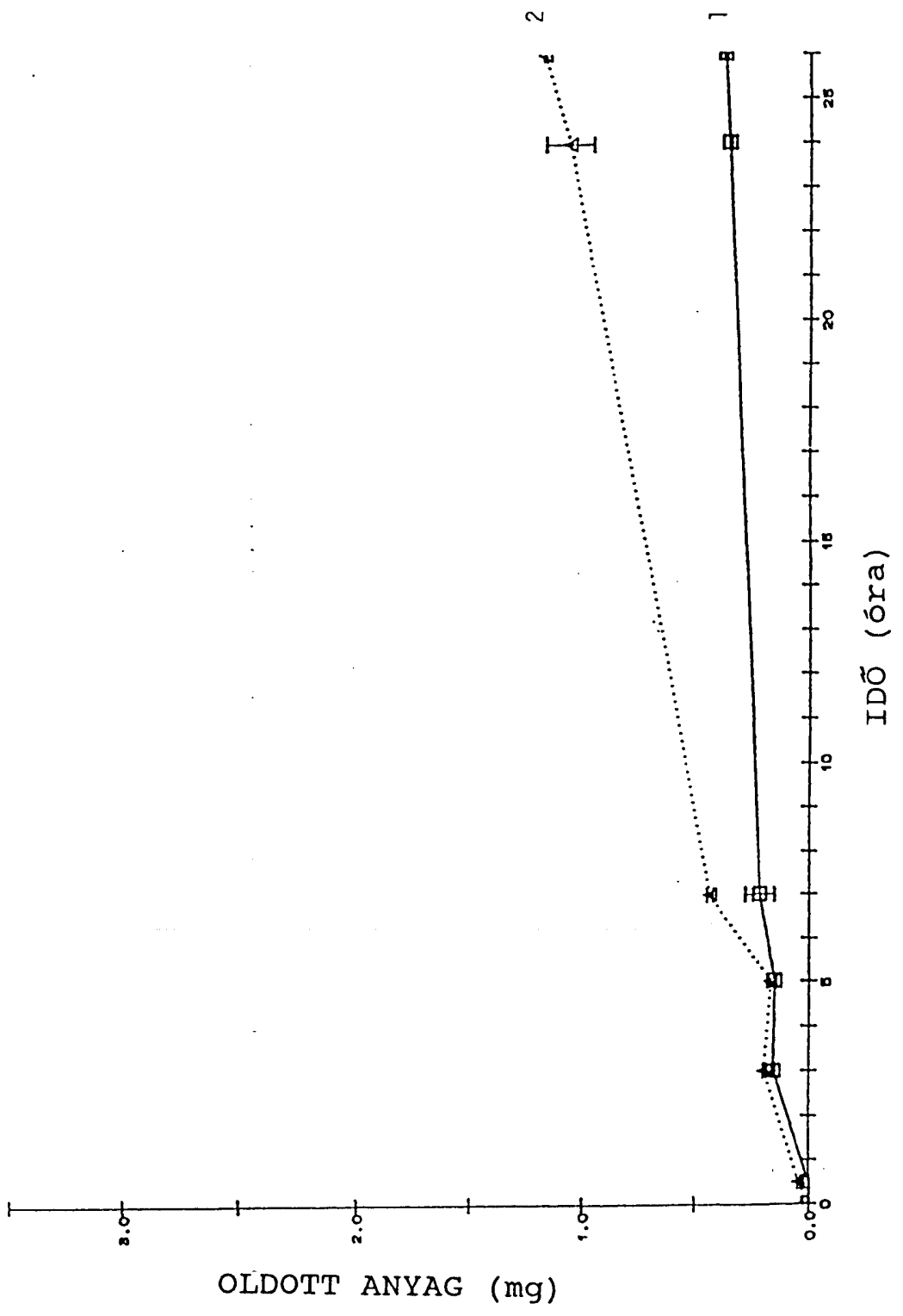
Sabina

FIG. 5



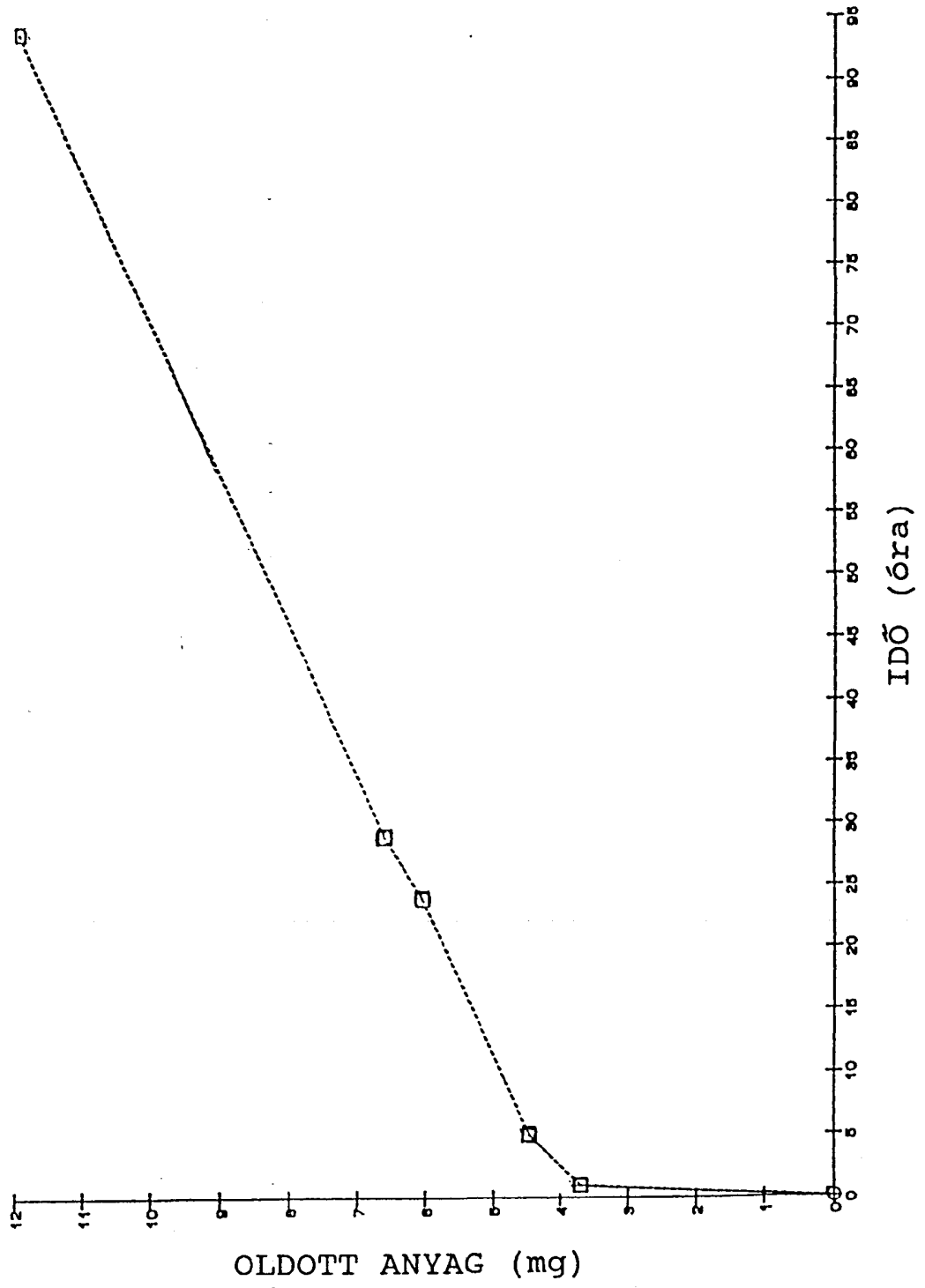
G. Lőrincz

FIG. 6



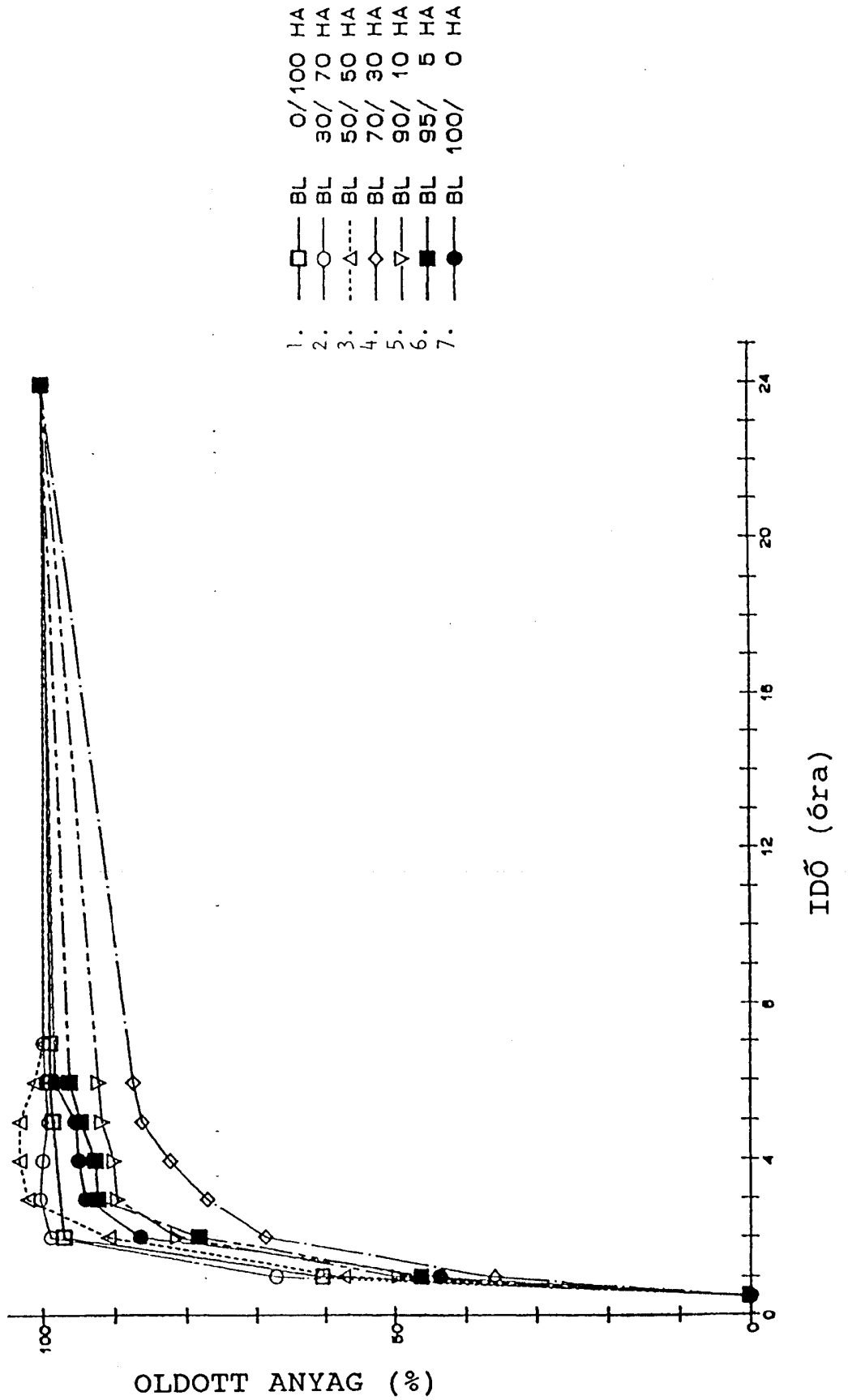
1  
Fórum

FIG. 7



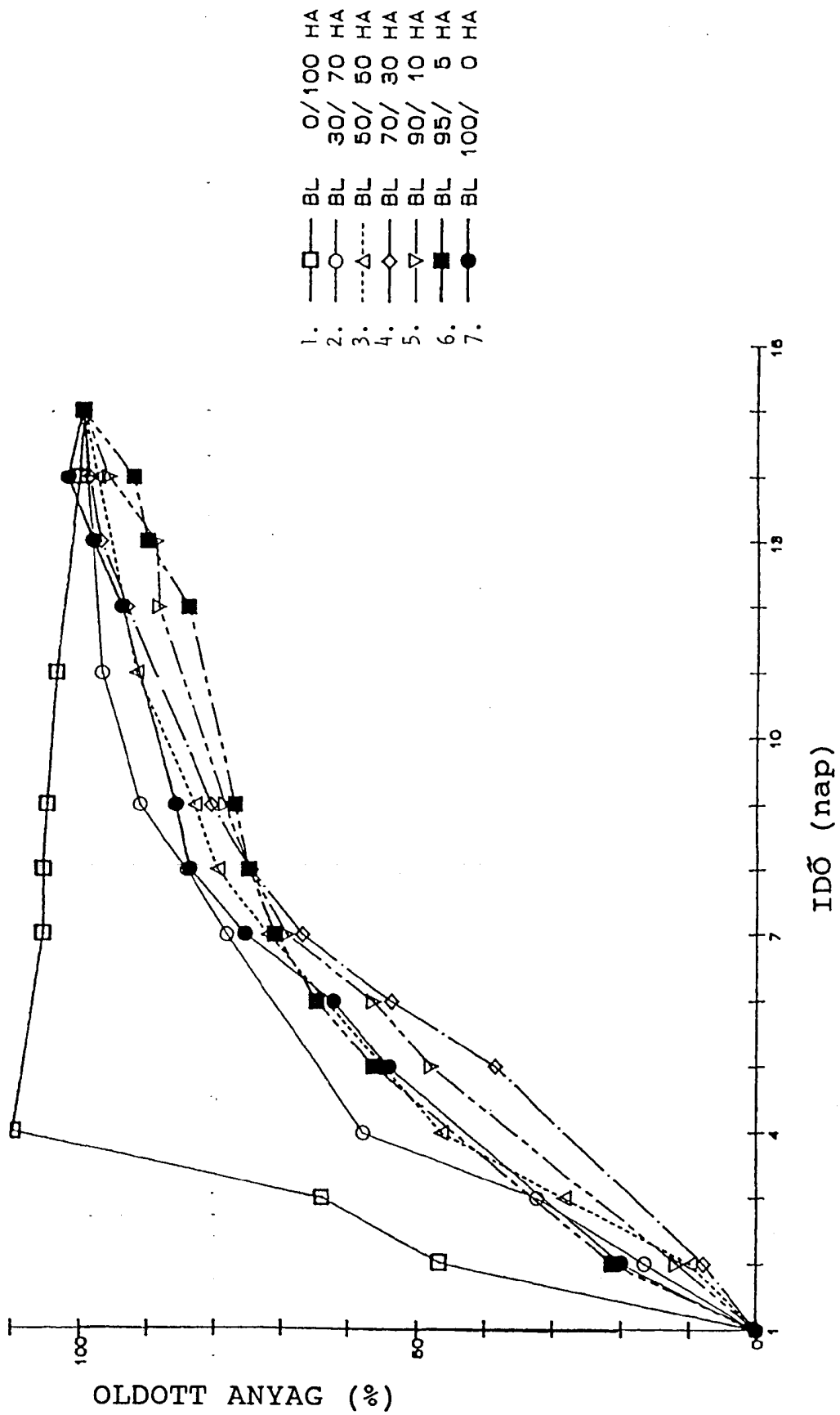
8. ábra

FIG. 8



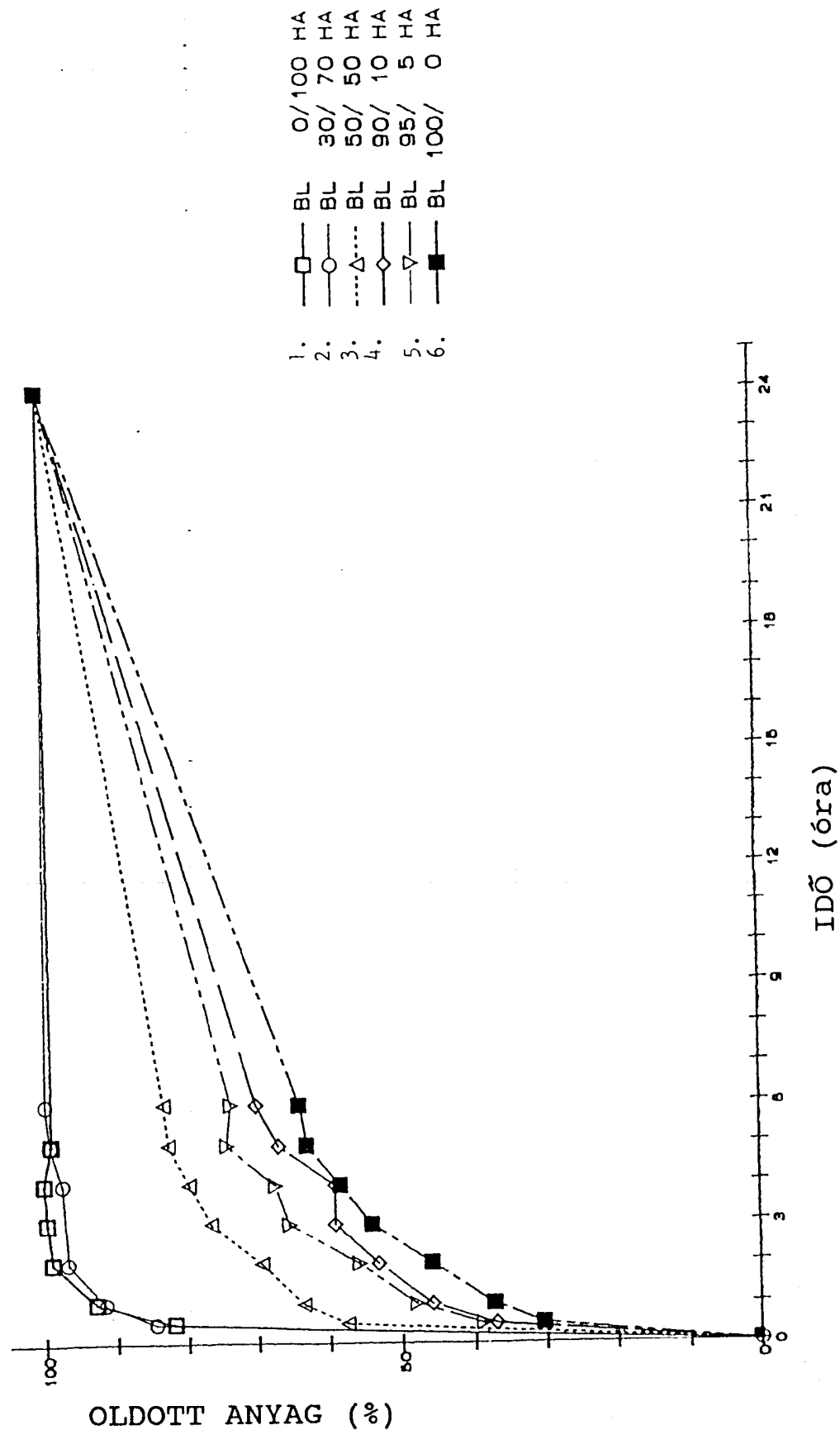
*ábra*

FIG. 9

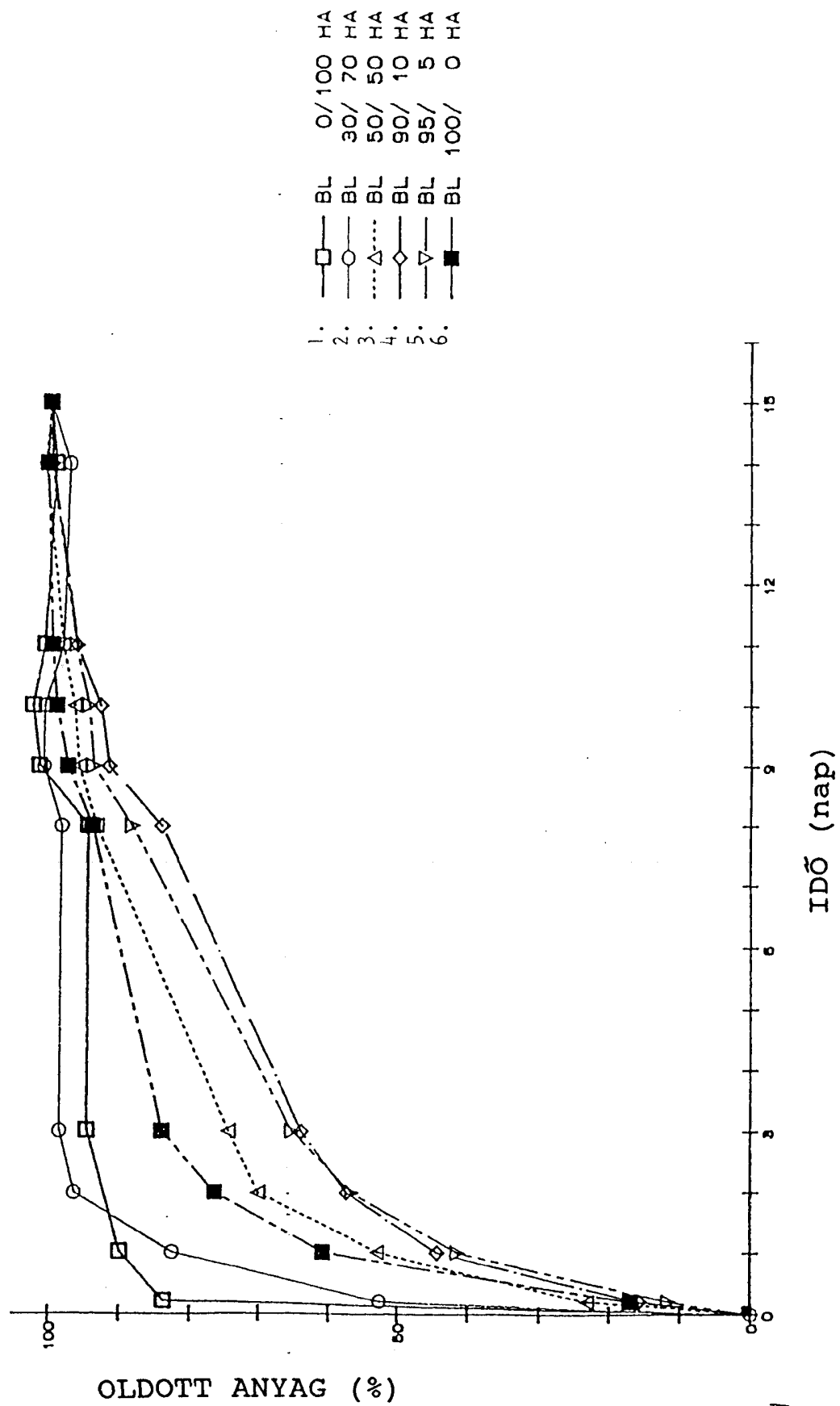


10. ábra

FIG. 10



*M. Csikri*  
**FIG. 11**



*Radon*

**FIG. 12**

