



P 0 4 0 1 0 6 6

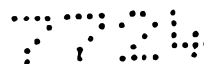
**Orális dózisforma, amely egy terápiás szert és egy ellentétes
hatású szert tartalmaz**

**NYOMDAPÉLDÁNY
MÁSOLATA**

K I V O N A T

A találmány tárgyát orális dózisforma képezi, amely tartalmaz egy első készítményt és egy második készítményt, és amelyben az első készítmény egy terápiás szer hatásos mennyiségét tartalmazza, és a második készítmény egy ellentétes hatású szer hatásos mennyiségét tartalmazza, és a második készítmény be van vonva egy belső, savban oldódó réteggel és egy külső, bázisban oldódó réteggel.

P 0 4 0 1 0 6 6



A2

Orális dózisforma, amely egy terápiás szert és egy ellentétes**hatású szert tartalmaz** és eljárás

az ellenállásra

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány általánosságban egy terápiás szert és egy ellentétes hatású szert tartalmazó orális dózisformára vonatkozik.

Számos terápiás szer igen hatásos az életminőség javítására, de a velük való visszaélés lehetősége miatt vonzóak lehetnek a gyógyszerekkel visszaélőkre. Így például az opioidok kiváló fájdalomcsillapító szerek, amelyek legyőzik a súlyos és/vagy krónikus fájdalmat, így a rákkal járó fájdalmat és a műtét utáni fájdalmat, de ki vannak téve annak, hogy a droghasználók visszaélnek velük.

Az opioidok, amelyek mind opioid agonisták is ismertek, a gyógyszereknek olyan csoportját képezik, amely opium- vagy morfin-szerű tulajdonságokat mutat. Az opioidokat elsődlegesen a túl erős fájdalomcsillapító szerek mérsékelésére alkalmazzák, de más farmakológiai hatásokat is kifejtenek.

A szakterületen már előzetesen történtek kísérletek az opioid fájdalomcsillapítókkal való visszaélés lehetőségének a megszüntetésére. Így például a késleltetett felszabadulási formák lehetővé teszik, hogy egy hatóanyag sok órán át fejtse ki a hatását, és ez a lassú felszabadulás képes meggátolni az opioidok tiltott használatát, mivel a visszaélők jobban szeretik a gyors eufórikus rohamot (rush), ami robbanás vagy durranás („burst”) néven is ismert, amit az opioidok azonnal felszabadulása ad. A drogokkal visszaélők azonban megsemmisíthetik a szabályozott felszabadulási tervezést azzal, hogy az eredeti gyógyszerformát,



például egy tablettát, összetörik vagy feloldják, s így hozzájutnak a felszívható és/vagy injektálható opioidokhoz, amelyek „durranást” okoznak. Ezért, lényeges igény áll fenn hatékonyabb módszerekre az opioidokkal való visszaélés meggátlására, miközben az orálisan beadható opioidok továbbra is rendelkezésre állnak azoknak, akik törvényesen igényelhetik ezeket.

A problémának a technika állása szerinti megoldásai magukba foglalták egy opioid kombinálását egy opioid antagonistával. Orálisan beadva, ezek a kombinációk az opioid farmakológiai hatását biztosítják az antagonista minimális hatásával. Parenterálisan beadva azonban, az antagonista alaposan antagonisztikus lehet az opioidra. Az ilyen kombinációk speciális példái azok a készítmények, amelyek a következő komponenseket tartalmazzák: naloxont és morfint vagy oximorfont [U.S.P. 3,493,657]; metadont és naloxont [U.S.P. 3,773,955]; metadolt vagy acetil-metadolt és naloxont [U.S.P. 3,966,940]; oxikodont és naloxont [U.S.P. 4,457,933]; vagy buprenorfin és naloxont [U.S.P. 4,582,835]. Az Egyesült Államokban TALWIN NX néven (Sanofi-Winthrop) forgalmazzák a pentazocin-hidroklorid és a naloxon kombinációját is; a VALORON N, a tilidin és naloxon kombinációja Németországban kapható 1978. óta, súlyos fájdalom enyhítésére; és a TEMGESIC NX, a buprenorfin és a naloxon kombinációja Új-Zéland-ban van forgalomban 1991. óta.

Az U.S.P. 6,228,863 számú szabadalmi irat ismerteti egy opioid agonista és egy opioid antagonista orális dózisformáját, amely csökkenti az opioid visszaélési lehetőségét, az agonistát és az antagonistát úgy



kombinálva, hogy legalább két művelet szükséges a szétválasztásukhoz.

Az U.S.P. 5,935,975 számú szabadalmi irat eljárást ismertet drogfüggőség kezelésére, kombinálva a gyógyszernek vagy a gyógyszer egy agonistájának és a gyógyszer egy antagonistájának a beadását.

A szakterületen megmarad azonban a nyilvánvaló igény fejlettebb orális dózisformákra, amelyek hatásosak a visszaélés megelőzésére és alkalmazhatók egy gyógyhatású szer kiszolgáltatására.

A jelen találmány orális dózisformára vonatkozik, amely tartalmaz egy első készítményt és egy második készítményt, ahol az első készítmény tartalmaz egy terápiás szert és a második készítmény tartalmaz egy ellentétes hatású szert, és ahol a második készítmény be van vonva egy belső, savban oldható réteggel és egy külső, bázisban oldható réteggel.

A találmány vonatkozik továbbá olyan orális dózisformára, amely tartalmaz egy első készítményt és egy második készítményt, ahol az első készítmény tartalmaz egy terápiás szert, és be van vonva egy belső, bázisban oldható réteggel és egy külső, savban oldható réteggel, és a második készítmény tartalmaz egy ellentétes hatású szert, és be van vonva egy belső, savban oldható réteggel és egy külső, bázisban oldható réteggel.

A találmány vonatkozik továbbá az eljárásra, fájdalom kezelésére vagy megelőzésére, oly módon, hogy az ilyen kezelést igénylő betegnek a találmány szerinti orális dózisformát beadjuk. Az eljárás egy kiviteli módja szerint a kezelést vagy megelőzést igénylő betegnek beadjuk az orális dózisformát, amely egy első készítményt és egy második készit-



ményt tartalmaz, az első készítmény egy terápiás szer hatásos mennyiségét tartalmazza; és a második készítmény egy ellentétes szer hatásos mennyiségét; a terápiás szer hatásos mennyisége felszabadul a beteg vékonybelében; és a hatásosnál kevesebb mennyiségű ellentétes hatású szer felszabadul a beteg gyomor-bél traktusában.

A találmány vonatkozik továbbá az eljárásra orális dózisforma előállítására, amely tartalmaz egy első készítményt és egy második készítményt, az első készítmény tartalmaz egy terápiás szert, és a második készítményt tartalmaz egy ellentétes hatású szert, és a második készítmény be van vonva egy belső, savban oldódó réteggel, és egy külső, bázisban oldható réteggel, az eljárás magába foglalja az orális dózisforma előállításának műveletét, az alábbiakban ismertetett módon.

A találmány vonatkozik továbbá az eljárásra orális dózisforma előállítására, amely tartalmaz egy első készítményt és egy második készítményt, az első készítmény tartalmaz egy terápiás szert és be van vonva egy belső, bázisban oldódó réteggel és egy külső savban oldódó réteggel, és a második készítmény tartalmaz egy ellentétes hatású szert, és be van vonva egy belső, savban oldódó réteggel és egy külső, bázisban oldódó réteggel, az eljárás magába foglalja az orális dózisforma előállításának műveletét, az alábbiakban ismertetett módon.

Az ábrák rövid ismertetése

Az 1. ábra a találmány szerinti orális dózisformában alkalmazott első készítmény bevonattal ellátott granulátumának keresztmetszet nézetét szemlélteti.



A 2. ábra a találmány szerinti orális dózisformában alkalmazott második készítmény bevonattal ellátott granulátumának keresztmetszeti nézetét szemlélteti.

A 3. ábra a találmány egy első kiviteli alakjának keresztmetszeti nézetét mutatja, ami egy kapszula, és az első készítmény bevonattal ellátott granulátumait és a második készítmény bevonattal ellátott granulátumait tartalmazza.

A 4. ábra a találmány egy második kiviteli alakjának keresztmetszeti nézetét mutatja, ami kétrétegű tabletta.

Az 5. ábra a találmány egy harmadik kiviteli alakjának keresztmetszeti nézetét mutatja, ami az első készítmény bevonattal ellátott granulátumait és a második készítmény bevonattal ellátott granulátumait tartalmazó tabletta.

A 6. ábra a találmány egy negyedik kiviteli alakjának keresztmetszeti nézetét mutatja, ami az első készítményt tartalmazó bevont tabletta, a bevont második készítmény granulátumaival az első készítmény minden részében diszpergálva.

A 7. ábra a találmány egy ötödik kiviteli alakjának keresztmetszeti nézetét mutatja, ami tabletta, és ebben az ellentétes hatású szer bevonattal ellátott készítménye tovább be van vonva a terápiás anyaggal, és azután a terápiás anyag is be van vonva.

A találmány szerinti orális dózisforma tartalmaz egy első készítményt és egy második készítményt. Az első készítmény egy terápiás szert tartalmaz, és a második készítmény egy ellentétes hatású anyagot.



A leírásban használt „terápiás szer” kifejezés bármilyen gyógyszer jelenthet, amelynek meg van a kívánt előnyös hatása, ha a betegnek beadjuk.

A leírásban használt „ellentétes hatású szer” olyan anyagot jelent, amely (A) csökkenti vagy eliminálja a terápiás szer egy vagy több farmakológiai hatását, így euforikus vagy toxikus hatását, vagy (B) nem kívánt fiziológiai reakciót, így hányást idéz elő.

A találmány szerinti orális dózisforma egy első kivitelezésében a második készítmény be van vonva egy olyan réteggel, ami lényegileg oldhatatlan a gyomor-bél traktusban. Így, ha a találmány szerinti orális dózisformát orálisan beadjuk egy betegnek, akkor kívánt módon csak a terápiás szer szabadul fel a beteg gyomor-bél rendszerében, és az ellentétes hatású anyag nem szabadul fel. Ha az orális dózisforma meg van változtatva úgy, hogy a második készítmény bevonata károsodik, akkor azonban nem csak a terápiás szer, hanem az ellentétes hatású szer is felszabadul beadás után.

Egy második kiviteli alakban a második készítmény be van vonva egy külső, bázisban oldódó réteggel és egy belső, savban oldódó réteggel, ami nem oldódik, ha a dózisformát orálisan adják be a betegnek.

A találmány szerinti orális dózisforma egy harmadik kiviteli alakjában mind az első készítmény, mind a második készítmény rendelkezik bevonattal, ami legalább két rétegből áll, egy savban oldódó rétegből és egy bázisban oldódó rétegből, de a rétegek rendje az első készítmény bevonatában különbözik a második készítmény bevonatában lévő rétegektől. Az első készítményt takaró bevonat egy külső, savban oldódó réteget és egy belső, bázisban oldódó réteget tartalmaz, amelyek



oldódnak, ha a dózisformát orálisan beadják egy betegnek. Másrészt, a második készítményt takaró bevonat tartalmaz egy külső, bázisban oldódó réteget, ami oldódik, ha a dózisformát orálisan beadják, és egy belső, savban oldódó réteget, ami nem oldódik ha a dózisformát orálisan beadják a betegnek.

Ha a dózisformát orálisan beadjuk egy betegnek, akkor az először áthalad a gyomron, ahol ennek savas környezete feloldja az első készítmény savban oldódó, külső rétegét, és ezután bejut a vékonybélbe, amelynek bázisos környezete feloldja az első készítmény belső, bázisban oldódó rétegét. Itt abszorbeálhatja a test a terápiás anyagot. Ezzel ellentétben, a második készítmény egy bázisban oldódó, külső réteggel van bevonva, ami a gyomor savas környezetében lényegileg oldhatatlan. Ezért, a második készítmény áthalad a gyomron, és érintetlen marad mind a bázisban oldódó külső rétege, mind a savban oldódó belső rétege. Amikor a második készítmény bejut a vékonybélbe, akkor oldódik a bázisban oldódó külső réteg szabaddá téve a savban oldódó belső réteget, ami a vékonybél bázisos környezetében lényegileg oldhatatlan, s így az ellentétes hatású anyagot a test nem tudja felszívni. Így tehát, ha a találmány szerinti orális dózisformát orálisan beadjuk egy betegnek, például embernek, akkor - ahogy tervezve van - csak a terápiás szer szabadul fel a gyomor-bél rendszerben és ezt szívja fel a beteg; az ellentétes hatású anyag nem szabadul fel, és ezért nem tud felszívódni a testbe. A terápiás szer itt tehát úgy működik, mintha egyedül lett volna beadva, az ellentétes hatású szer nélkül, mivel csak a terápiás szer tud felszívódni a testbe.



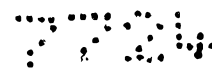
Ha azonban a találmány szerinti dózisformát valami megváltoztatja, például rágják, összetörik, elporítják vagy feloldják, elsősorban forró (például több mint körülbelül 45°C - körülbelül 50°C hőmérsékletű) oldószerben, akkor nemcsak a terápiás szer szívódik fel a testbe, hanem az ellentétes hatású anyag is. Az ellentétes hatású anyag ezután kifejtheti a hatását úgy, hogy csökkenti a terápiás szer hatását, vagy a betegben nem kívánatos hatást kelt. Így, ahol az ellentétes hatású szer a terápiás anyag antagonistája, a terápiás szer hatásai drasztikusan csökkennek, sőt ezeket az ellentétes hatású anyag hatásai eliminálják. Így például, ha a terápiás szer egy opioid agonista és az ellentétes hatású anyag egy opioid antagonist, és az orális dózisforma megváltozik, akkor az opioid antagonist biológiailag felhasználhatóvá válik, zavarva az opioid-receptor kötést és csökkentve az opioid agonista farmakológiai hatásait. Ezért, csak azok a betegek, akik a találmány szerinti dózisformát úgy veszik be ahogy kell, vagyis orálisan, mint intakt dózisformát, tapasztalhatják a terápiás szer teljes farmakológiai hatását. Ahol az ellentétes hatású anyag egy hánytatószer, és az orális dózisforma megváltozik (károsodik), a hánytatószer hányást okoz, ami elveszi a felhasználó kedvét attól, hogy a dózisformát károsítsa. Továbbá, ha az ellentétes hatású anyag hányást idéz elő, akkor a találmány szerinti dózisforma nemcsak elveszi a felhasználó kedvét attól, hogy azt károsítsa, de olyan hatása is lehet, hogy eltávolítja a terápiás szert a beteg testéből. A terápiás szerrel való visszaélés kevésbé lesz kívánatos, ha az a találmány szerinti dózisformában van jelen, mivel ha ezt károsítják, az ellentétes hatású szer kifejti nemkívánatos hatásait.



A találmány egyik kivitelezésében az első készítmény arra van szánva, hogy lassan szabaduljon fel, miután az alanynak orálisan beadták. Ez megakadályozza a durranást („burst”), amit sok visszaélő keres. Az első készítmény el lehet készítve mint lassan felszabaduló formuláció, például úgy, hogy még bevonjuk az első készítményt egy késleltetett-felszabadulású bevonattal, ami lassan oldódik, úgy, hogy nem az egész terápiás szer szabadul fel egyszerre. Azokban a kivitelezésekben, amelyeknél az első készítmény egy savban oldódó külső réteggel és egy bázisban oldódó belső réteggel van bevonva, a késleltetett felszabaduló réteg a legbelső réteg. Egy másik kivitelezésben az első készítmény úgy lehet elkészítve, mint egy lassan felszabaduló formuláció, a terápiás szert bekeverve egy mátrixba, ami lassan szabadítja fel a terápiás anyagot hosszabb időn át. A terápiás szereknek, amelyeket lassan akarunk felszabadítani, amikor orálisan adjuk be egy alanynak, mellékhatásai lehetnek, ha nem lassan, hanem az egész anyag egyszerre szabadul fel. A bevonattal ellátott második készítmény megakadályozza a károsodást, ami azt eredményezné, hogy a terápiás anyag azonnal felszabadulna.

Az 1. ábra a bevonattal ellátott 10 első készítmény egy kivitelezésének keresztmetszeti nézetét mutatja. A 14 első készítmény be van vonva a 13 legbelső, késleltetett-felszabadulású (esetleges) bevonattal, a 12 bázisban oldódó belső réteggel és a 11 savban oldódó külső réteggel.

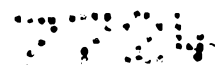
A 2. ábra a bevonattal ellátott 20 második készítmény egy kivitelezésének keresztmetszeti nézetét mutatja. A 24 második készítmény be van vonva a 23 savban oldódó belső réteggel, a 22 bázisban oldódó



külső réteggel, és a 21 legkülső (esetleges) réteggel, ami lényegileg oldhatatlan a gyomor-bél rendszerben.

A terápiás szer

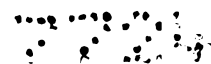
A találmány szerinti orális dózisformákban minden fajta terápiás szer használható. Egy kivitelezésben az orális dózisformát olyan helyzetekben használjuk, ahol toxicitás lehetséges vagy túladagolás a gyógyszer nem szabályozott felszabadulásával kapcsolatban, a dózisforma károsodása következtében. Az alkalmazható terápiás szerek - de ezekre nem korlátozva - a fájdalomcsillapítók, gyulladásgátló szerek, féreghajtó szerek, aritmia elleni szerek, baktériumellenes szerek, vírusellenes szerek, antikoagulánsok, depresszió elleni szerek, cukorbetegség elleni szerek, epilepszia elleni szerek, gombaellenes szerek, köszvény elleni szerek, magas vérnyomás elleni szerek, malária elleni szerek, migrén elleni szerek, muszkarin elleni szerek, daganatok elleni szerek, merevedési diszfunkciót javító szerek, immunszuppresszorok, protozoon-ellenes szerek, pajzsmirigyellenes szerek, szorongást oldó szerek, nyugtatók, altatók, neuroleptikumok, β -blokkolók, szívionotrop anyagok, kortikoszteroidok, diuretikumok, Parkinson-kór elleni szerek, a gyomor-bél rendszerre ható szerek, hisztamin receptor antagonisták, szaruoldó szerek, lipidszabályozó szerek, angina ellenes szerek, Cox-2-inhibitorok, leukotrién inhibitorok, makrolidek, izomlázítók, tápszerek, opioid analgetikumok, proteáz inhibitorok, nemi hormonok, stimulánsok, izomlázítók, osteoporosis elleni szerek, elhízás elleni szerek, a megértést elősegítő szerek, inkontinencia elleni szerek, tápolajok, jóindulatú prosztata hipertrófia elleni szerek, esszenciális



zsírsavak és nem-esszenciális zsírsavak. Az első készítmény egynél több terápiás szert is tartalmazhat.

A „terápiás szer” kifejezés magába foglalja a terápiás szer valamennyi, gyógyszerészetileg elfogadható sóját is. Gyógyszerészetileg elfogadható sók - de ezekre nem korlátozva - a fém sók, így a nátrium sók, kálium sók és lítium sók, az alkáliföldfém sók, így a kalcium sók, magnézium sók, és hasonló; a szerves amin sók, így a trietil-amin sók, piridin sók, pikolin-sók, etanolamin sók, trietanolamin sók, diciklohexilamin sók, N,N'-dibenzil-etiléndiamin sók, és hasonló; szerves savak sói, így a hidrogén-klorid sók, hidrogén-bromid sók, szulfát-sók, foszfát-sók, és hasonló; szerves savak sói, így a formiát sók, acetát sók, trifluor-acetát sók, maleát sók, tartarát sók, és hasonló; szulfonát sók, így a metánszulfonát sók, benzolszulfonát sók, p-toluolszulfonát sók, és hasonló; és az aminosavak sói, így az arginát sók, aszparaginát sók, glutamát sók, és hasonló.

Egy másik kivitelezésben a terápiás szernek lehetősége van a visszaélésre. A gyógyszer visszaélési potenciálját számos faktor alapozza meg, amelyek a következők lehetnek: (1) a gyógyszer kapacitása, hogy olyan fajta fizikai függőséget teremtsen, amelynél a gyógyszer megvonása elég szenvedést okoz, hogy gyógyszer-követelő viselkedést idézzon elő; (2) a képesség az elvonási szimptómák elnyomására, amelyeket a gyógyszer elvonása okozott; és (3) annak mértéke, amennyire a gyógyszer a morfin és más opioidok által előidézett eufóriához hasonlókat okoz. A „visszaélési potenciállal bíró terápiás szer” kifejezés a leírásban használva olyan terápiás szerre vonatkozik, amely legalább egy, a fentiekben azonosított faktortól bír. Visszaélési potenciállal bíró terápiás



szerek például - de ezekre nem korlátozva - az opioidok, benzo-diazepinek, barbiturátok és stimulánsok, így a metilfenidátok és amfetaminok.

Az „opioid” kifejezés olyan anyagra vonatkozik, amely - adott esetben sztereospecifikusan - köt az opioid receptorok néhány alfajának bármelyikéhez, és agonista akciót hoz létre. Az opioidok - de ezekre nem korlátozva - az alfentanil, allilprodin, alfaprodin, anileridin, benzilmorfin, bezitramid, buprenorfin, butorfanol, klonitazén, kodein, dezomorfin, dextromoramid, dezocin, diampromid, diamorfon, dihidrokodein, dihidromorfin, dimenoxadol, dimepheptanol, dimetiltiambutén, dioxafetil-butirát, dipipanon, eptazocin, etoheptazin, etilmetiltiambutén, etilmorfin, etonitazén, etorfin, dihidroetorfin, fentanil, hidrokodon, hidromorfon, hidromorfodon, hidroxipetidin, izometadon, ketobemidon, levorfanol, levofenacilmorfán, lofentanil, meperidin, meptazinol, metazocin, metadon, metopon, morfin, mirofin, narcein, nikomorfin, norlevorfanol, normetadon, nalorfin, nalbufén, normorfin, norpipanon, ópium, oxikodon, oximorfon, PANTOPON, papaveretum, paregorik, pentazocin, fenadoxon, fendimetrazin, fendimetrazon, fenomorfán, fenazocin, fenoperidin, piminodin, piritramid, propheptazin, promedol, properidin, propoxifén, propilhexedrin, szufentanil, tilidin, tramadol, ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói és keverékei.

Bizonyos kivitelezésekben a választott opioid agonista hidrokodon, morfin, hidromorfon, oxikodon, kodein, levorfanol, meperidin, metadon, oximorfon, buprenorfin, fentanil vagy ezek származékai; dipipanon, heroin, tramadol, etorfin, dihidroetorfin,



butorfanol, levorfanol ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói és keverékei. Egy kivitelezésben az opioid agonista oxikodon vagy hidrokodon.

A „benzodiazepinek” kifejezés olyan gyógyszerekre vonatkozik, amelyek a benzodiazepin származékai, és képesek megnyugtatni a központi idegrendszert. Benzodiazepinek - de ezekre nem korlátozva - az alprazolam, bromazepam, klórdiazepoxied, klórazepát, diazepam, esztazolam, flurazepam, halazepam, ketazolam, lorazepam, nitrazepam, oxazepam, prazepam, quazepam, temazepam, triazolam, metilfenidát, ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói és keverékei.

A barbiturátok a barbitursavból (2,4,6-trioxo-hexahidropirimidin) származó nyugtató-altató gyógyszerek. Barbiturátok - de ezekre nem korlátozva - az amobarbital, aprobarbotal, butabarbital, butalbital, metohexital, mefobarbital, metarbital, pentobarbital, fenobarbital, szekobarbital, ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói és keverékei.

A stimulánsok olyan gyógyszerek, amelyek a központi idegrendszert stimulálják. Stimulánsok - de ezekre nem korlátozva - az amfetaminok, így az amfetamin, az amfetamin-dextroamfetamin gyan-ta komplex, dextroamfetamin, metamfetamin, metilfenidát, ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói és keverékei.

A terápiás szerek más példái, amelyekkel vissza lehet élni, nem korlátozó jelleggel a dronabinol, glutetimid, metilfenidát, nabilon, anabolikus szteroidok, metilprilon, etklorovinol, etinamát, fenfluramin, meprobanát, pemolin, levometadil, benzfetamin, klórfentermin, dietilpropion, fentermin, mebutamát, klórtermin, fenilaceton,



dronabinol, nabilon, benfetamin, klorál-hidrát, etklorovinol, paraldehyd, midazolam és detropropoxifén.

A terápiás szer lehet olyan anyag is, ami arra van szánva, hogy a vastagbélhez jusson. A terápiás szerek, amelyeket arra szánunk, hogy a vastagbélhez jussanak, korlátozó jelleg nélkül olyan szerek, amelyek lokálisan hatnak a vastagbél-régióban, kezelve a vastagbél betegségeit, így az irritáló bél-szindrómát, irritáló bélbetegséget, Crohn-féle betegséget, székrekedést, műtét utáni erőtlenséget, gyomor-bél rendszeri fertőzéseket; és olyan terápiás szerek, amelyek antigén anyagot juttatnak a nyirokszövetbe. A vastagbél betegségeinek kezelésére szolgáló szerek - de ezekre nem korlátozva - az 5-ASA; szteroidok, így a hidrokortizon és a budeszonid; hashajtó szerek; oktreotid; ciszaprid; antikolinerg anyagok; opioidok; kalciumcsatorna blokkolók; DNS, a sejteknek a vastagbélhez szállításához; glukózamin; tromboxán A₂ szintetáz inhibitorok, így a Ridogrel; 5-HT₃-antagonisták, így az ondánszetron; antitestek fertőző baktériumok, így a Clostridium difficile ellen; és vírusellenes szerek, például a HIV megelőzésére.

Alternative, a terápiás szer lehet egy olyan anyag, amely szisztémásan aktív, és amelyre javul a felszívódás a vastagbél-régióból. Ilyen gyógyszerek a poláris vegyületek, így a heparinok, inzulin, kalcitoninok, humán növekedési hormon (HGH); növekedési hormont felszabadító hormon (GHRH); interferonok; szomatosztatin és analógok, így az oktreotid és vapreotid; eritropoietin (EPO); granulocita kolónia stimuláló faktor (GCSF); paratiroid hormon (PTH); luteinizáló hormont felszabadító hormon (LHRH) és ennek analógjai; atriális nátriuretikus



faktor (ANF); vazopresszin; dezmpresszin; kalcitonin génnel rokon peptid (CGRP); és analgetikumok.

Ellentétes hatású szerek

Az ellentétes hatású szer lehet egy olyan anyag, ami csökkenti vagy eliminálja a terápiás szer farmakológiai hatásait, így - de ezekre nem korlátozva -: (1) a gyógyszernek az a kapacitása, hogy olyan fajta fizikai függőséget teremtsen, amelynél a gyógyszer megvonása elég szenvedést okoz, hogy a gyógyszert követelő viselkedést idézzon elő; (2) a képesség az elvonási szimptómák elnyomására, amelyeket a gyógyszer elvonása okozott; és (3) eufória fellépése, ami hasonló ahhoz, amit a morfin és más opioidok okoznak. Ellentétes hatású anyagok, amelyek a terápiás szer farmakológiai hatásait csökkentik vagy eliminálják, nem korlátozó jelleggel a terápiás agonista szer antagonistái. Ha a találmány szerinti orális dózisformában terápiás szerként egy opioid agonistát használunk, akkor ellentétes hatású szerként egy opioid antagonistát alkalmazhatunk. Hasonlóképpen, ha a találmány szerinti orális dózisformában terápiás szerként benzodiazepint használunk, akkor ellentétes hatású szerként egy benzodiazepin antagonistát alkalmazhatunk. Ha a találmány szerinti orális dózisformában terápiás szerként egy barbiturátot használunk, akkor ellentétes hatású szerként egy barbiturát antagonistát alkalmazhatunk. Ha a találmány szerinti orális dózisformában terápiás szerként egy amfetamint használunk, akkor ellentétes hatású szerként egy amfetamin antagonistát alkalmazhatunk. Ha a terápiás szer toxikus, ha normál terápiás tartományán felül adagoljuk, vagyis lehetőség van a túladagolásra, akkor



ellentétes hatású szerként a toxikus terápiás szer egy antidotumát alkalmazhatjuk.

Az „ellentétes hatású szer” kifejezés magába foglalja az ellentétes hatású szer valamennyi gyógyszerészetileg elfogadható sóját is. A gyógyszerészetileg elfogadható sók - de ezekre nem korlátozva - a fém-sók, így nátriumsók, káliumsók, és lítiumsók; alkáliföldfém-sók, így a kalciumsók, magnéziumsók és hasonló; szerves aminsók, így trietilaminsók, piridinsók, pikolinsók, etanolaminsók, trietanolaminsók, diciklohexilaminsók, N,N'-dibenzil-etiléndiaminsók, és hasonló; szervesetlen sók, így hidroklorid sók, hidrogén-bromid sók, szulfátsók, foszfátsók, és hasonló; szerves savak sói, így formiátsók, acetátsók, trifluor-acetát sók, maleátsók, tartarátsók, és hasonló; szulfonátsók, így metánszulfonátsók, benzolszulfonátsók, p-toluolszulfonátsók és hasonló; és az aminosavak sói, így az arginátsók, aszparaginátsók, glutamátsók és hasonló.

Az opioid antagonisták, amelyek mint a találmány szerinti ellentétes hatású szerek használhatók - nem korlátozó jelleggel - a naloxon, naltrexon, nalmefén, ciklazacin, levallorfán, és ezek keverékei. Bizonyos kivitelezésekben az opioid antagonista naloxon vagy naltrexon.

Benzodiazepin antagonista, amely mint találmány szerinti ellentétes hatású szer alkalmazható - de erre nem korlátozva - a flumazenil.

A barbiturát antagonisták, amelyek mint a találmány szerinti ellentétes hatású szerek alkalmazhatók, nem korlátozó jelleggel az ismertetett amfetaminok.



Stimuláns antagonisták, amelyek mint a találmány szerinti ellentétes hatású szerek alkalmazhatók, nem korlátozó jelleggel az ismertett benzodiazepinek.

A találmány egy másik kivitelezésében az ellentétes hatású anyag olyan anyag, amely nem-kívánt fiziológiai reakciót, így hányást okoz. Az ilyen típusú ellentétes hatású szer alkalmazható bármilyen típusú terápiás szerrel, beleértve az opioidokat, benzodiazepineket, barbiturátokat és stimulánsokat. Hánytatószer például, amely alkalmas mint ellentétes hatású szer a találmányban, bármely hatóanyag, amely beadása után biztosan és hatásosan előidézi a hányást, - nem korlátozó jelleggel - az ipekakuana és az apomorfin.

Bevonatok

A gyomor-bél traktusban oldhatatlan bevonatok

A gyomor-bél traktusban lényegileg oldhatatlan, alkalmazható bevonatok például - de ezekre nem korlátozva - a hidrofób anyagokat tartalmazó bevonatok. Egy kivitelezésben a bevonat, amely lényegileg oldhatatlan a gyomor-bél rendszerben, cellulóz-polimert tartalmaz. Bizonyos kiviteli alakokban a cellulóz-polimer cellulóz-éter, cellulóz-észter vagy cellulóz-észter-éter. Egy megoldásban a cellulóz-polimerek az anhidroglükóz egységen bizonyos fokú szubsztitúcióval („degree of substitution = D.S.) rendelkeznek, zéró és 3 között. A „szubsztitúció foka” alatt a cellulóz-polimer anhidroglükóz egységen jelenlévő hidroxicsoporthok átlagos számát értjük, amelyek egy szubsztituens csoporttal vannak helyettesítve. A jellegzetes cellulóz-polimerek - de ezekre nem korlátozva - a következő polimerek: cellulóz-acilát, cellulóz-



-diacilát, cellulóz-triacilát, cellulóz-acetát, cellulóz-diacetát, cellulóz-triacetát, mono-, di- és tricellulóz-alkanilátok, mono-, di- és tricellulóz-aróilátok és mono-, di- és tricellulóz-alkenilátok. Cellulóz-polimerek például a cellulóz-acetát, amelynek acetyl tartalma legfeljebb körülbelül 21 %,; cellulóz-acetát, amelynek acetiltartalma legfeljebb körülbelül 32-39,8 %; cellulóz-acetát, amelynek D.S. értéke körülbelül 1-2, és acetiltartalma körülbelül 21-35 %; és cellulóz-acetát, amelynek D.S. értéke körülbelül 2-3, és acetiltartalma körülbelül 35-44,8 %. Egy kivételi alakban a cellulóz-polimer etil-cellulóz, cellulóz-acetát, cellulóz-propionát (alacsony, közepes és nagy molekulatömegű) cellulóz-acetát-propionát, cellulóz-acetát-butirát, cellulóz-acetát-ftalát vagy cellulóz-triacetát. Egy kivételi alakban az etil-cellulóz etoxitartalma körülbelül 44-55 %.

Specifikusabb cellulóz-polimerek a cellulóz-propionát, amelynek D.S. értéke körülbelül 1,8, propiltartalma körülbelül 39,2-45 % és hidroxitartalma körülbelül 2,8-5,4 %; a cellulóz-acetát-butirát, amelynek D.S. értéke körülbelül 1,8, acetiltartalma körülbelül 13-15 % és butiriltartalma körülbelül 34-39 %; cellulóz-acetát-butirát, amelynek acetiltartalma körülbelül 2-29 %, butiriltartalma körülbelül 17-53 % és hidroxitartalma körülbelül 0,5-4,7 %; cellulóz-triacilát, amelynek D.S. értéke körülbelül 2,9-3, ilyen a cellulóz-triacetát, cellulóz-trivalerát, cellulóz-trilaurát, cellulóz-tripalmitát, cellulóz-triszukcinát, és cellulóz-trioktanoát; a cellulóz-diacilátok, amelyek D.S. értéke körülbelül 2,2-2,6, így a cellulóz-diszukcinát, cellulóz-dipalmitát, cellulóz-dioktanoát, cellulóz-dipentanoát, és a cellulóz koészterei, így a cellulóz-acetát-butirát, cellulóz-acetát-oktanoát-butirát és cellulóz-acetát-propionát.



További cellulóz-polimerek, amelyek alkalmasak a második készítmény bevonására olyan bevonattal, amely a gyomor-bél rendszerben lényegileg oldhatatlan - nem korlátozó értelemben - a következők: acetaldehid-dimetil-cellulóz-acetát, cellulóz-acetát-etilkarbamát, cellulóz-acetát-metilkarbamát és cellulóz-acetát-dimetilamino-cellulóz-acetát.

Az akrilpolimerek szintén megfelelnek a második komponens bevonására egy olyan bevonattal, amely a gyomor-bél rendszerben lényegileg oldhatatlan. Akrilpolimerek - de ezekre nem korlátozva - az akrilgyanták, amelyek akril- és metakrilsav-észterekből szintetizált kopolimerekből állnak (például az akrilsav-rövidszénláncú alkil-észterének és a metakrilsav-rövidszénláncú alkil-észterének kopolimere), ezek körülbelül 0,02-0,03 mól tri(rövidszénláncú alkil)-ammónium csoportot tartalmaznak 1 mól akril- vagy metakril-monomerre. Egy kivitelezésben az akrilgyanta az EUDRAGIT RS 30 D, gyártója a Röhm Tech Inc. of Fitchburg, MA. Az EUDRAGIT RS 30 D az etil-akrilát (EA), metil-metakrilát (MM) és a trimetil-ammonioetil-metakrilát-klorid (TAM) vízben oldhatatlan kopolimere, amelyben a TAM molaránya a többi komponenshez (EA és MM) 1:40. Az akrilgyanták, így az EUDRAGIT RS vi-
zes szuszpenziói használhatók a találmány szerinti ellentétes hatású anyag bevonására.

A találmány bizonyos kiviteli alakjaiban az akril-polimert az akrilsav- és metakrilsav-kopolimerek, metil-metakrilát kopolimerek, etoxietil-metakrilátok, cianoetil-metakrilátok, poli(akrilsav), poli(metakrilsav), metakrilsav-alkilamid-kopolimerek, poli(metil-metakrilát), polimetakrilát, poli(metil-metakrilát)-kopolimer, poliakrilamid,



aminoalkil-metakrilát-kopolimer, poli(metakrilsavanhidrid) vagy glicidil-metakrilát-kopolimerek csoportjából választjuk.

Ha egy cellulóz-polimert vagy egy akril-polimert alkalmazunk a gyomor-bél rendszerben lényegileg oldhatatlan bevonatként, akkor megfelelő képlékenyítőket (lágyítószerket), például acetil-trietil-citrátot és/vagy acetil-tributil-citrátot is keverhetünk a polimerhez. A gyomor-bél rendszerben lényegileg oldhatatlan bevonat tartalmazhat adalékokat is, így színezékeket, talkumot és/vagy magnézium-sztearátot, amelyek a bevonatok területén jól ismertek.

A második komponens bevonására, a gyomor-bél rendszerben lényegileg oldhatatlan bevonattal, használható polimerek - nem korlátozó értelemben - a poli(tejsav/glikolsav) („PLGA”)-kopolimerek, polilaktidok, poliglikolidok, polianhidridek, poliortoészterek, polikaprolaktonok, polifoszfazének, poliszacharidok, proteines polimerek, poliészterek, polidioxanonok, poliglükonátok, politejsav-polietylénoxid-kopolimerek, poli(hidroxi-butirát), polifoszfoészterek és ezek keverékei.

Bizonyos kivitelezésekben a polimer egy poli(tejsav/glikolsav)-kopolimer, a tejsav és glikolsav kopolimere, amelynek molekulatömege körülbelül 2000 - körülbelül 500.000 dalton. A tejsav és a glikolsav aránya körülbelül 100:0 - körülbelül 25:75, egy kiviteli alakban körülbelül 65:35. Poli(tejsav/glikolsav) előállítható az U.S.P. 4,293,539 számú szabadalmi irat szerinti eljárással.

A gyomor-bél rendszerben lényegileg oldhatatlan bevonat elég vastag ahhoz, hogy megakadályozza az ellentétes hatású anyag felszabadulását a második készítményből, amíg az a gyomor-bél rendszerben van. Számos bevonat, amely a gyomor-bél rendszerben lényegileg old-



hatatlan, lassan elbomlik biológiailag vagy oldódik egy vizes környezetben, és elegendő idő múlva végül is felszabadul az ellentétes hatású szer. Ezért a bevonatnak elég vastagnak kell lenni, hogy ne tegye lehetővé az ellentétes hatású anyag felszabadulását az alatt az idő alatt, amíg az ellentétes hatású anyag a gyomor-bél traktusban van. A bevonat vastagsága a bevonat használt összetételének tulajdonságaitól függ.

Savban oldódó réteg

A találmány szerint alkalmazott bevonat különböző kiviteli alakjaiban egy savban oldódó réteget tartalmaz. A „savban oldódó réteg” kifejezés olyan rétegre utal, amely lényegileg oldódik körülbelül 5,0 pH-értéknél alacsonyabb pH-értéken, de lényegileg oldhatatlan körülbelül 5,5 pH felett. Egy kivitelezésben a savban oldódó réteg lényegileg oldódik körülbelül 4,0 alatti pH-értéken, de lényegileg oldhatatlan körülbelül 4,5 feletti pH-értéken. Egy másik kivitelezésben a savban oldódó réteg lényegileg oldódik körülbelül 3,0 alatti pH-értéken, de lényegileg oldhatatlan körülbelül 3,5 feletti pH-értéken. A savban oldódó réteg tipikusan egy savban oldódó polimer.

A leírásban használt „lényegileg oldódó” kifejezés, ha a réteg leírására alkalmazzuk, azt jelenti, hogy a réteg olyan mértékben oldódik, hogy az a rész, amit a réteg, például egy savban oldódó réteg vagy egy bázisban oldódó réteg takar, így az első készítmény vagy a második készítmény, a gyomor-bél rendszer környezetének hatásos mennyiségben rendelkezésére fog állni.



A leírásban használt „lényegileg oldhatatlan” kifejezés, ha a réteg leírására alkalmazzuk, azt jelenti, hogy a réteg nem oldódik vagy csak olyan mértékben, hogy az a rész, amit a réteg, például a savban oldódó vagy bázisban oldódó réteg takar, így az első készítmény vagy a második készítmény, a gyomor-bél rendszer környezetének nem fog rendelkezésre állni, vagy a gyomor-bél rendszer környezetének csak a hatásonál kisebb mennyiségben fog rendelkezésre állni.

Egy kivitelezésben a savban oldódó polimer dimetil-aminoetil-ammonium-csoporttal rendelkezik. Ez a polimer a kereskedelembe mint EUDRAGIT E 100 vagy EUDRAGIT E PO kapható, a Rohm Pharma GmbH, Weiterstat, Germany cégtől. Más megfelelő savban oldódó polimerek a szakirodalomban találhatók [„Materials Used in Pharmaceutical Formulations”, edited by A.T. Florence, Society of Chemical Industries, 1984.].

Bázisban oldódó réteg

Különböző kivitelezésekben a találmány szerinti bevonat bázisban oldódó réteg. A „bázisban oldódó réteg” kifejezés olyan rétegre utal, ami lényegileg oldódik körülbelül 5,5 pH-nál magasabb pH-értéken, de lényegileg oldhatatlan körülbelül 5,0 pH-nál alacsonyabb pH-értéken. Egy kiviteli alakban a bázisban oldódó réteg lényegileg oldódik körülbelül 6,5-nél magasabb pH-értéken, de lényegileg oldhatatlan körülbelül 6,0 alatti pH-értéken. Egy másik kiviteli alakban a bázisban oldódó réteg lényegileg oldódik körülbelül 7,5 pH feletti értéken, de lényegileg oldhatatlan körülbelül 7,0 alatti pH-értéken. A bázisban oldódó réteg általában bázisban oldódó polimer. Egy kivitelezésben a bázisban oldó-



dó polimer metakrilsav és metakrilátok anionos kopolimere, amely karboxicsoportokat tartalmaz. Ilyen polimerek a kereskedelemben mint EUDRAGIT L 100-55, EUDRAGIT L 30D-55, EUDRAGIT L vagy EUDRAGIT S 100 kaphatók a Rohm Pharma GmbH, Weiterstat, Germany cégtől. Más megfelelő, bázisban oldódó polimerek a szakirodalomban találhatók [„Materials Used in Pharmaceutical Formulations”, edited by A.T. Florence, Society of Chemical Industries, 1984].

Lassan felszabaduló formulációk

Egy kivitelezésben a terápiás szer lassan szabadul fel bizonyos idő alatt. A megfelelően szabályozott felszabadulású formulációk, amelyek ismertek a szakember számára, beleértve az itt leírtakat, könnyen választhatók a találmány szerinti dózisformákkal való alkalmazásra. Az egyszeri egységdózis formák, amelyek orális beadásra alkalmasak, így tabletták, kapszulák, gélkapszulák, dugós kapszulák, és hasonlóak, amelyek alkalmasak a szabályozott felszabadításra, a találmány tárgykörébe tartoznak.

A terápiás szer szabályozott felszabadulása az első készítményből stimulálható különböző indukálószerekkel, például a pH-val, hőmérséklettel, enzimekkel, vízzel, vagy más fiziológiai feltételekkel vagy vegyületekkel. A terápiás szer szabályozott felszabadulását elérhetjük például úgy, hogy a terápiás szert bevonjuk vagy keverjük a szabályozottan felszabadító komponenssel. A „szabályozottan felszabadító komponens” kifejezés a jelen találmánnyal kapcsolatban egy olyan vegyület vagy vegyületek keveréke, beleértve polimereket, polimer mátrixokat,



géleket, áteresztő membránokat, liposzómákat, mikrogömböket vagy hasonlókat vagy ezek kombinációit, amelyek megkönnyítik a terápiás szer szabályozott felszabadulását a találmány szerinti orális dózisforma első készítményéből.

Amint azt a fentiekben említettük, a találmány egy kiviteli alakjában a terápiás szert a szabályozott felszabaduláshoz úgy készítjük el, hogy a terápiás szert bevonjuk egy késleltetve felszabadító bevonattal. A „késleltetve felszabadító bevonat” kifejezés egy vagy több anyagból készített bevonatra vonatkozik, ami lehetővé teszi gyógyszer lassú felszabadulását bizonyos időn át. Egy kiviteli alakban a késleltetve felszabadító bevonat pH-értéktől független réteg, vagyis a bevonatot, amelynek meghatározott permeabilitása van, a pH-érték nem befolyásolja. A „pH-értéktől független réteg” kifejezés azt jelenti, hogy bármely adott időben a különbség a gyógyszernek például 1,6 pH-értéken felszabaduló mennyisége és bármely más, például 7,2 pH-értéken felszabaduló mennyisége között, specifikus mérési módszert használva, így például az USP Paddle Method-ot, 100 fordulat/perc sebességgel, 900 ml vizes pufferban, 10 tömeg% vagy ennél kevesebb.

A szakember részére ismert bármely késleltetett-felszabadulású bevonat alkalmazható a találmány szerinti orális dózisformában. A késleltetve felszabadító bevonatok a szakterületen jól ismertek [lásd például: Remingtons Pharamaceutical Sciences, 18th ed. Mack Publishing Co., Easton, PA, 1990, p. 1670]. A késleltetve felszabadító bevonat tipikusan egy vízben oldhatatlan anyag, így viasz vagy viaszszerű anyag, zsíralkohol, sellak, zein (kukoricaprolamin), hidrogénezett növényi olaj, vízben oldhatatlan cellulóz, akrilsav- és/vagy metakrilsav-

-polimer, vagy bármely más, a szakterületen ismert, lassan emésztődő vagy oldódó szilárd anyag. A találmány szerint használható bevonat-formulációknak erős, összefüggő filmet kell tudni képezni, ami egyenletes és sima, pigmenteket és más bevonó adalékokat tud hordozni, nem-toxikus, inert és nem ragad. A filmbevonatot az első készítményre általában akkor visszük fel, amikor tabletta vagy granulátum alakjában van és a tömegszaporulat mennyisége körülbelül 2 - körülbelül 25 %. A filmbevonat azonban többé-kevésbé a formulációba bekevert terápiás szer fizikai jellemzőitől és a kívánt felszabadulási sebességtől függ.

Egy kivitelezésben a késleltetett-felszabadulású bevonat egy hidrofób polimer. Egy másik kivitelezésben a hidrofób polimer vízben oldhatatlan cellulóz-polimer, így alkil-cellulóz, például etil-cellulóz; akrilpolimer, vagy ezek keverékei.

Egy másik kivitelezésben a késleltetve felszabadító bevonat egy akrilpolimer. Bármely, gyógyszerészetileg elfogadható akrilpolimer használható. Így például, az akrilpolimer lehet egy akrilát vagy metakrilát, egy vagy több akrilsavból, metakrilsavból, akrilsav-észterekből vagy metakrilsav-észterekből képezve. Ezek a polimerek lehetnek kationosak, anionosak vagy nemionosak, s így lehetséges előállítani olyan polimereket, amelyek széles pH-érték tartományban oldódnak vagy az oldódásnak ellenállnak. A találmány céljaira használható bizonyos akrilpolimerek azok, amelyeket az EUDRAGIT márkánévvel forgalmaznak (a kereskedelemben a Rohm Pharma GmbH, Weiterstat, Germany cég gyártja). Megfelelő akrilpolimerek például - de nem korlátozó jelleggel - az akrilsav- és metakrilsav-kopolimerek, metil-metakrilát-polimerek, metil-metakrilát-kopolimerek, etoxietil-met-



akrilát-polimerek, cianoetil-metakrilát-polimerek, aminoalkil-metakrilát-kopolimerek, poli(akrilsav), poli(metakrilsav), metakrilsav-alkilamin-kopolimerek, poli(metil-metakrilát), poli(metakrilsav)(anhidrid), polimetakrilát, poliakrilamid, poli(metakrilsavanhidrid) és glicidil-metakrilát-kopolimerek.

Az akrilpolimer lehet egy vagy több ammónio-metakrilát-kopolimere. Az ammónio-metakrilát-kopolimerek a szakterületen jól ismertek, és ezek az akrilsav- és metakrilsav-észterek teljesen polimerizált kopolimerei, kismennyiségű kvaterner ammóniumcsoporttal. Ahhoz, hogy egy adott terápiás szerre kívánatos oldódási profilt érjünk el, szükséges lehet bekeverni két vagy több, különböző fizikai jellemzőkkel rendelkező ammónio-metakrilát kopolimert. Így például, ismeretes, hogy megváltoztatva a kvaterner ammóniumcsoportok mólarányait a semleges (met)akrilsav-észterekhez viszonyítva, a kapott bevonat permeabilitási tulajdonságai módosíthatók. A szakember könnyen fel fogja ismerni, hogy kombinálja a monomereket, hogy olyan kopolimert kapjon, amely a terápiás szert a kívánt felszabadulási sebességgel szabadítja fel. Az akrilátok és metakrilátok kopolimerei, amelyek kvaterner ammóniumcsoportokat tartalmaznak, a kereskedelemben mint EUDRAGIT RS és EUDRAGIT RL a Rohm Pharma GmbH, Weiterstat, Germany cégtől kaphatók.

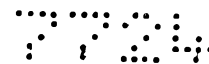
A találmányban alkalmazható más polimerek - nem korlátozó jelleggel - a hidroxil-alkil-cellulózok; poli(tejsav/glikolsav) („PLGA”); polilaktidok; poliglikolidok; polianhidridek; poliortoészterek, polikaprolaktonok; polifoszfazének; poliszacharidok; proteines polimerek; poliészterek; polidioxanonok; poliglükonátok; politejsav-polietilénoxid-



-kopolimerek; poli(hidroxi-butirát)-polifoszfoészterek; vagy ezek keverékei.

Egy lágyító hatásos mennyiségének a bekeverése a hidrofób polimer vizes diszperziójába, tovább javíthatja a film, fizikai jellemzőit. Így például, mivel az etil-cellulóz viszonylag magas üvegesedési hőmérséklettel („Tg”) rendelkezik, és nem képez flexibilis filmeket normál bevonási körülmények között, az etil-cellulózt gyakran szükséges lágyítani (képlékenyíteni), mielőtt bevonó anyagként használnánk.

A lágyító alkalmassága összefüggésben lehet a polimerhez való affinitásával vagy szolvatáló képességével, és hatékonyságával a polimer-polimer kapcsolódások megakadályozására. Ez a hatékonyság a polimernek a kívánt flexibilitást adja, csökkentve a molekuláris merevséget. Egy fontos paraméter a képlékenyítő alkalmasságának a meghatározására a polimerhez, összefügg a polimer Tg értékével. A Tg összefüggésben van azzal a hőmérséklettel vagy hőmérséklettartománnyal, amelynél a polimer fizikai jellemzőiben alapvető változás megy végbe. Ez a változás nem az állapotváltozásra utal, hanem inkább a polimer makromolekuláris mobilitásának a változására. A Tg alatt a polimerlánc mobilitása szigorúan korlátozott. Így, egy adott polimerre, ha a Tg szobahőmérséklet felett van, a polimer úgy viselkedik, mint egy üveg szobahőmérsékleten: kemény, nem hajlítható, és rideg (merev), ezek a tulajdonságok korlátozóak a filmbevonatra, mivel a bevonattal ellátott dózisforma alávethető bizonyos mértékű külső stressznek. Megfelelő képlékenyítők bekeverése a polimer mátrixba, hatékonyan csökkenti a Tg-t, úgy, hogy környezeti körülmények között a filmek lágyabbak, hajlékonyabbak és gyakran erősebbek, és így jobban ellenállnak a me-



chanikai stressznek. A megfelelő lágyítók más szempontjai az a képességük, hogy úgy hatnak mint jó „duzzasztó szerek”, elsősorban az etil-cellulózhoz, és javítják a bevonat oldhatósági profilját vízben.

Megfelelő lágyítók az etil-cellulózhoz például a dibutil-szebacát, dietil-ftalát, trietil-citrát és tributil-citrát, de más lágyítók (így acetilezett monogliceridek, ftalát-észterek és ricinusolaj) is használhatók. Egy kivitelezésben a trietil-citrát a lágyító az etil-cellulóz vizes diszperzióihoz.

A találmányban használható megfelelő lágyítók az akrilpolimerekhez például - de ezekre nem korlátozva - a citromsav-észterek, így a trietil-citrát, tributil-citrát, dibutil-ftalát és 1,2-propilénglikol. Más lágyítók, amelyek alkalmasak arra, hogy az akrilfilmekből képezett filmek elaszticitását elősegítsék, így az EUDRAGIT RL/RS lakkoldatok, polietilénglikolokat, propilénglikolt, dietil-ftalátot, ricinusolajat és triacetint tartalmaznak. A lágyítót a polimer oldatához tipikusan vizes vagy nem-vizes oldószerben adjuk, amit az első készítmény bevonásához használunk.

A lágyító mennyisége, ami a bevonó oldatban van, általában a bevonat koncentrációján alapszik. Egy kivitelezésben a lágyító mennyisége az etil-cellulóz bevonó oldatában körülbelül 1 - körülbelül 50 tömeg% az etil-cellulózra. Egy másik kivitelezésben a lágyító mennyisége egy akrilpolimer vizes diszperziójának bevonó oldatában körülbelül 20 %. A lágyító szükséges koncentrációját a szóbanforgó bevonó oldathoz, és az alkalmazási eljárást a szakember felesleges kísérletezés nélkül könnyen meghatározza.



Egy a kereskedelemben kapható vizes etil-cellulóz diszperzió, amely a találmányban alkalmazható, az AQUACOAT (gyártja az FMC Corp., Philadelphia, PA, U.S.A.). Az AQUACOAT-ot úgy állítják elő, hogy etil-cellulózt feloldanak egy vízzel nem elegyedő szerves oldószerben, és a szerves oldószert emulgeálják a vízben, egy felületaktív anyag és egy stabilizátor jelenlétében. Homogenizálás után szubmikro cseppek képződnek, a szerves oldószert vákuumban elpárologtatják, s így pszeudolatexet képeznek. A lágyítót nem keverik be a pszeudolatexba a gyártási fázisban; ezért, mielőtt a pszeudolatexet mint bevonatot használnák, az AQUACOAT-ot bensőségesen össze kell keverni a megfelelő lágyítókkal.

A találmányban használható, kereskedelmi forgalomban lévő, másik etil-cellulóz vizes diszperzió a SURELEASE (gyártja a Colorcon, Inc. West Point, PA, U.S.A.).

Egy kivitelezésben az akril-bevonat egy akrilgyanta-lakk, amit vizes diszperzió alakjában használnak, például EUDRAGIT. További kivitelezésekben az akril-bevonat két akrilgyanta-lakk keveréke, amelyek a kereskedelemben a Rohm Pharma GmbH, Weiterstat, Germany, cégnél kaphatók az EUDRAGIT RL 30 D és EUDRAGIT RS 30 D márkanévvel. Ezek az anyagok az akrilsav- és metakrilsav-észterek kopolimerei, csekély kvaterner ammóniumcsoport tartalommal, az ammóniumcsoportok molaránya a maradék semleges (met)akrilsav-észterekhez 1:20 az EUDRAGIT RL 30 D-ben, és 1:40 az EUDRAGIT RS 30 D-ben. Ezeknek az anyagoknak a közepes molekulatömege körülbelül 150.000. Az RL (nagy áteresztőképességű) és a RS (kis áteresztőképességű) kódjelzések ezeknek a szereknek a permeabilitási tulajdonságaira vonatkoznak. Az



EUDRAGIT RL/RS keverékek lényegileg oldhatatlanok vízben és az emésztőnedvekben. Az ugyanezekből készített bevonatok azonban duzzadnak és áteresztők vizes oldatokban és az emésztőnedvekben. A találmányban használt EUDRAGIT RL/RS diszperziók bármilyen kívánt arányban összekeverhetők, s így végül szabályozottan felszabaduló formulációt kapunk, a kívánt oldódási profillal. Ilyen kívánatos, szabályozottan felszabaduló formulációkat kaphatunk például egy olyan bevonatból, amely 100 % EUDRAGIT RL-ből; 50 % EUDRAGIT RL-ből és 50 % EUDRAGIT RS-ből; vagy 10 % EUDRAGIT RL-ből és 90 % EUDRAGIT RS-ből származik (a kereskedelemben valamennyi a Rohm Pharma GmbH, Weiterstat, Germany cégnél beszerezhető).

A késleltetett felszabadítású bevonat tartalmazhatja még egy hidrofób anyag és egy hidrofil anyag keverékét. A hidrofób anyag arányát a hidrofil anyaghoz egyéb faktorok mellett meghatározza a terápiás szer kívánt felszabadulási sebessége és a választott anyag oldódási tulajdonságai. Hidrofil anyagok - de ezekre nem korlátozva - a polivinilpirrolidon és a vízzoldható cellulózok, így a hidroxipropilmetilcellulóz. A késleltetett-felszabadulású bevonathoz alkalmazható hidrofób anyag és hidrofil anyag kombinációi például - korlátozó jelleg nélkül - a sellak és polivinilpirrolidon kombinációja, és az etilcellulóz és hidroxipropilmetilcellulóz kombinációja.

Alternatív, a terápiás szer lehet diszpergálva egy szabályozott-felszabadulású mátrixban. A „szabályozott-felszabadulású mátrix” kifejezés a leírásban használva olyan mátrixot jelent, amely a terápiás szert lassan, bizonyos idő alatt szabadítja fel. A találmány szerinti orális dózisformában bármely szabályozott-felszabadulású mátrix hasz-



nálható. Bizonyos szabályozott-felszabadulású mátrixok ismertek orális formulációkhoz [lásd például: Remingtons Pharmaceutical Sciences, 18th ed. Mack Publishing Co., Easton, PA, p. 1684-1685 (1990)]. Más példák a használható szabályozott-felszabadulású mátrixokra ismeretve vannak az U.S.P. 6,143,328, 6,063,405, 5,462,747, 5,451,409, 5,334,392 és 5,266,331, 5,549,912, 5,508,042, 5,656,295, 5,324,351, 5,356,467 és 5,472,712 számú szabadalmi iratokban. Kiváltképpen jól használható szabályozott-felszabadulású mátrixok vannak opioidokhoz ismertetve az U.S.P. 6,143,328, 5,266,331, 5,549,912, 5,508,042, 5,656,295, 5,324,351, 5,356,467 és 5,472,712 számú szabadalmi iratokban.

A szabályozott-felszabadulású mátrix lehet egy ömleszthető hidrofób anyag, adott esetben kombinálva egy hidrofil anyaggal. Az ömleszthető hidrofób anyag lehet például egy hidrofób polimer vagy egy természetes vagy szintetikus viasz vagy olaj, így hidrogénezett növényi olaj vagy hidrogénezett ricinusolaj, amelynek olvadáspontja az egyik kivitelben körülbelül 35-100°C, és egy másik kivitelben körülbelül 45-90°C. A hidrofil anyag lehet egy hidrofil polimer; egy vízzoldható ömleszthető anyag, így polietilén-glikol; vagy egy vízben oldódó szemcsés anyag, így dikalcium-foszfát vagy laktóz.

A szabályozott-felszabadulású mátrixban diszpergált terápiás szer elkészíthető formulázással, például száraz vagy nedves granulálást alkalmazva, vagy a terápiás szert összekeverve egy komponenssel, ami más mint az ömleszthető komponens. Megfelelő, nem-ömleszthető anyagok, amelyek a szabályozott-felszabadulású mátrixba bekeverhetők, nem korlátozó értelemben a következők.

(a) Hidrofil vagy hidrofób polimerek, így gumik, cellulóz-éterek, protein-származású anyagok, nylon, akrilgyanták, politejsav, vinilklorid, keményítők, polivinilpirrolidonok és cellulóz-acetát-ftalát. Ezek közül a polimerek közül az egyik kivitelezésben a cellulóz-étereket használjuk, például a szubsztituált cellulóz-étereket, így az alkilcellulózokat (például az etil-cellulózt), (1-6 szénatomos hidroxil-alkil)-cellulózokat (például hidroxil-propil)-cellulózt és (hidroxil-etil)-cellulózt, és akrilgyantákat (például metakrilátokat, így metakrilsav-kopolimereket). A szabályozott-felszabadulású mátrix célszerűen 1-80 tömeg% hidrofób és/vagy hidrofil polimert tartalmazhat.

(b) Emészthető, hosszúláncú (8-50 szénatomos, egy kivitelezésben 8-40 szénatomos) szubsztituált vagy nem szubsztituált szénhidrogének, így zsírsavak; hidrogénezett növényi olajok; zsíralkoholok; így lauril-, miriszt-, sztearil-, cetil- vagy egy kivitelezésben cetil-sztearil-alkohol; zsírsavak gliceril-észterei, például gliceril-monosztearát; ásványi olajok; és viaszok, így méhviasz, glikoviasz, ricinusviasz és karnaubiasz. Egy kivitelezésben körülbelül 25°C és 90°C közötti olvadáspontú szénhidrogéneket használunk. A hosszúláncú szénhidrogén anyagok közül egy kivitelezésben alifás alkoholokat használunk. A szabályozott-felszabadulású mátrix legfeljebb 60 tömeg% legalább egy emészthető, hosszú láncú szénhidrogént tartalmazhat.

(c) Polialkilénglikolok. A szabályozott-felszabadulású mátrix legfeljebb 60 tömeg% legalább egy polialkilénglikolt tartalmazhat.

A találmány szerinti orális dózisformában alkalmazható, megfelelő szabályozott-felszabadulású mátrix egy vagy több cellulóz-étert vagy akrilgyantát, egy vagy több 12-36 szénatomos, egy kivitelezésben



12-22 szénatomos alifás alkoholt, és /vagy egy vagy több hidrogénezett növényi olajat tartalmaz. Egy kiváltképpen megfelelő mátrix tartalmaz egy vagy több alkil-cellulózt, egy vagy több, 12-36 szénatomos, egy kivitelezésben 12-22 szénatomos alifás alkoholt, és adott esetben egy vagy több polialkilénglikolt. Egy másik kivitelezésben a mátrix körülbelül 0,5 és 60 tömeg% közötti, egy másik kivitelezésben 1 és 50 tömeg% közötti cellulóz-étert tartalmaz.

Az akrilgyanta például egy metakrilát, így metakrilsav-kopolimer, például USNF Type A (EUDRAGIT L), Type B (EUDRAGIT S), Type C (EUDRAGIT L 100-55), EUDRAGIT NE 30 D, EUDRAGIT E, EUDRAGIT RL vagy EUDRAGIT RS (a kereskedelemben a Rohm Pharma GmbH, Weiterstat, Germany cégnél kaphatók). Egy kivitelezésben a mátrix körülbelül 0,5-60 tömeg% és egy másik kivitelezésben 1-50 tömeg% közötti akrilgyantát tartalmaz.

Ha nincs jelen polialkilénglikol, akkor a mátrix egy kivitelezésben körülbelül 1 és 40 tömeg% közötti, és egy másik kivitelezésben körülbelül 2 és 36 tömeg% közötti mennyiségű alifás alkoholt tartalmaz. Ha polialkilénglikol jelen van az orális dózisformában, akkor az alifás alkohol és a polialkilénglikol együttes tömege egy kivitelezésben körülbelül 2 és 40 tömeg% között, egy másik kivitelezésben körülbelül 2 és 36 tömeg% között van a mátrixban.

A polialkilénglikol lehet például polipropilénglikol, vagy egy kivitelezésben polietilénglikol. Legalább egy polialkilénglikol numerikus átlag molekulatömege egy kivitelezésben 200 és 15.000 között, és egy másik kivitelezésben 400 és 12.000 között van.



A terápiás szert tartalmazó szabályozott-felszabadulású mátrix könnyen előállítható úgy, hogy a terápiás szert diszpergáljuk a mátrix komponenseiben, a szokásos gyógyszerészeti eljárásokat használva, így - de ezekre nem korlátozva - az olvadék granulálást, nedves granulálást és együttes lecsapást.

A szabályozott-felszabadulású formulációk lassan szabadítják fel a terápiás szert, ha azokat beveszik és kiteszik a gyomor- és/vagy bél-nedveknek.

Bevonási eljárás

Egy kivitelezésben az első és második készítmény is szilárd, így - nem korlátozó jelleggel - granulátumok, finom granulátumok, pirulák, gyöngyök, kapszulák, tabletták vagy porok. Ezeknek a szilárd anyagoknak az előállítása a szakterületen jól ismert. A készítmények járulékosan tartalmazhatnak még bármilyen szokásos, gyógyszerészeti-leg elfogadható kötőanyagot (így például előre csirizesített kukoricakeményítőt, polivinilpirrolidont vagy hidroxipropilmetilcellulózt); töltőanyagot (például laktózt, mikrokristályos cellulózt vagy kalciumhidrogénfoszfátot); síkosító anyagot (például magnézium-sztearátot, talkumot vagy szilícium-dioxidot); dezintegráló anyagot (például burgonyakeményítőt vagy nátriumkeményítő-glikolátot); vagy nedvesítőszer (például nátriumlauril-szulfátot). Ezek a készítmények kívánt esetben tartalmazhatnak kismennyiségű emulgeálószer vagy pH-pufferanyagot. Egy kivitelezésben az első és/vagy második készítmény tartalmaz egy hidrofób anyagot, hogy biztosítsa a készítmény késleltetett-felszabadulású tulajdonságát. A használható hidrofób anyagokat a



fentiekben a "Lassan felszabaduló formulációk" című fejezetben ismertettük. A szilárd készítmények előállíthatók a szakterületen ismert, szokásos módszerek alkalmazásával, így például nedves granulálással, olvadék-extrudálással és préssel tablettázva.

A szilárd készítményeket egy vagy több bevonó keverék alkalmazásával vonjuk be rétegekkel. A bevonó keverékek bármely szokásos módon előállíthatók, például a fent említett polimereket és adott esetben a lágyítókat feloldva egy megfelelő oldószerben vagy oldószerkeverékben, például vízben, metanolban, etanolban, izopropanolban, acetonban, etil-acetátban, etilén-kloridban vagy ezek keverékeiben. Lágyítók például - de ezekre nem korlátozva - a citromsav-észterek, így a trietil-citrát és tributil-citrát; dibutil-ftalát; 1,2-propilén-glikol; poli-etilén-glikolok; ricinusolaj; és triacetin. Ha a bevonó keverék egy vizes diszperzió, akkor kismennyiségű talkumot, gliceril-monosztearátot vagy kolloid szilícium-dioxidot adhatunk a diszperzióhoz, hogy csökkentsük a vizes diszperzió hajlamát arra, hogy a feldolgozás alatt ragadjon. A bevonó keverék tartalmazhat adalékokat is, így színező anyagokat és/vagy magnézium-sztearátot, amelyek a bevonás területén jól ismertek.

A bevonó oldat a szilárd készítményre a szakember rendelkezésére álló bármilyen módon felvihető, például szórással vagy bemártással. A szakember részére jól ismert hagyományos bevonó berendezések használhatók a szilárd készítmény bevonására [lásd például: Remingtons Pharmaceutical Sciences, 18th ed. Mack Publishing Co., Easton, PA, 1990]. A hagyományos bevonó berendezések - de ezekre nem korlátozva - a centrifugális fluidizált típusú bevonó-granuláló berendezé-

sek, tálcás bevonó berendezések, és fluidágyas granuláló-bevonó berendezések. Így például használható egy Wuster-féle fluidágyas rendszer, amelyben egy alulról injektált levegősugár fluidizálja a bevont anyagot, és szárítja, miközben a polimer bevonatot rápermetezik. Ha a szilárd készítmény több mint egy bevonattal van ellátva, akkor felhordjuk az első bevonó oldatot és hagyjuk megszáradni, mielőtt a második bevonó oldatot felvisszük. Egy kivitelezésben a bevonó oldatokat úgy hordjuk fel, hogy olyan dózisformát biztosítsunk, aminek oldódási profilja lényegileg változatlan marad gyorsított tárolási körülményeknek kitéve.

A "gyorsított tárolási körülmények" kifejezés a leírásban használva, magasabb hőmérsékleten és/vagy magasabb relatív nedvességen történő tárolási körülményeket jelent, aminek az orális dózisformát alávetjük abból a célból, hogy szabályszerű jóváhagyást kapjunk, például az FDA jóváhagyását az Amerikai Egyesült Államokban, és lejáratidátumot. Egy általánosan elfogadott teszt például, amit az FDA irányvonalai szerint alkalmaznak, a gyógyszertermék (vagyis a konténerében és csomagolva) tárolására vonatkozik 40°C-on és 75 % relatív nedvességen (RH). Az időtartamot, ameddig a gyógyszertermék ilyen körülmények között tárolható, kémiai bomlás nélkül, és változatlanul maradó oldódási és fizikai tulajdonságokkal, használjuk a gyógyszertermék lejáratidátumának a meghatározásához. Így például, ha az anyag három hónapig tárolható kémiai bomlás nélkül, és változás nélkül az oldódásban vagy a külső megjelenésben, akkor a gyógyszertermék lejáratideje két év lehet. Más, általánosan elfogadott gyorsított tesztek azok, amelyeknél a gyógyszerterméket 37°C hőmérsékleten és 80 % relatív ned-

vességen vetjük alá tárolásnak egy hónapig vagy hosszabb ideig, egy kivitelezésben három hónapig.

Orális dózisforma

Mennyiség/dózisegység

A találmány szerinti dózisformában a terápiás szer mennyisége a dózisegységben hatásos mennyiség a speciális indikációhoz, és független az ellentétes hatású szer mennyiségétől. Így például, ha a terápiás szer egy opioid agonista, akkor az opioid agonista mennyisége a találmány szerinti orális dózisformában általában körülbelül 75 ng - körülbelül 1000 mg, egy kivitelezésben körülbelül 75 ng - körülbelül 750 mg. A szakember felesleges kísérletezés nélkül könnyen megállapíthatja, a speciális indikációhoz szükséges terápiás szer mennyiségét.

Az ellentétes hatású anyag mennyisége a találmány szerinti orális dózisformában olyan, hogy az ellentétes hatású anyag biztosíthatja a kívánt ellentétes hatást. Ha az a cél, hogy az ellentétes hatású szer csökkentse vagy eliminálja a terápiás szer farmakológiai hatásait, akkor az orális dózisformában lévő ellentétes hatású szer mennyisége legalább elegendő ahhoz, hogy a terápiás szer hatásait csökkentse vagy eliminálja, ha mindkét szer felszabadul.

A találmányban a "terápiás szer hatásainak a csökkentése vagy eliminálása" kifejezés a leírásban használva azt jelenti, hogy a terápiás szer hatásai, amelyek egy lehetséges visszaélőt vonzanak, megszűnnek vagy csökkennek. Így például, egy ellentétes hatású szer csökkentheti a terápiás szer eufórikus hatását.

Ha az ellentétes hatású szer egy opioid antagonistá, akkor a találmány szerinti orális dózisformában jelenlévő opioid antagonistá mennyisége körülbelül 10 ng - 275 mg lehet. Ha a ciklazocin és naltrexon opioid antagonistákat orálisan adjuk be, akkor hatékonyságukból sokat megtartanak hosszú hatásidővel, ami megközelítőleg 24 óra. Ezért tipikusan 100 mg-nál kisebb mennyiségű opioid antagonistát használunk a találmány szerinti orális formulációkban.

Ha az a cél, hogy az ellentétes hatású szer nemkívánatos fiziológiai reakciót, így hányást idézzon elő, akkor az ellentétes hatású szer mennyisége az orális dózisformában legalább elég ahhoz, hogy felszabadulása után ilyen hatást okozzon.

Biztonsági okokból az orális dózisformában jelenlévő ellentétes hatású szer mennyisége nem lehet ártalmas emberekre, még akkor sem, ha teljesen felszabadul. A szakember felesleges kísérletezés nélkül könnyen megállapíthatja annak az ellentétes hatású szernek a mennyiségét, ami szükséges ahhoz, hogy a kívánt ellentétes hatást kifejtse, anélkül, hogy ártalmas lenne.

A találmány bizonyos kivitelezéseiben a terápiás szer és az ellentétes hatású szer tömegaránya az orális dózisformában körülbelül 1:1 - körülbelül 50:1, egy kivitelezésben körülbelül 1:1 - körülbelül 20:1. Bizonyos más kivitelezésekben a tömegarány körülbelül 1:1 - körülbelül 10:1. Egy másik találmány szerinti kivitelezésben a terápiás szer oxikodon vagy hidrokodon, és ez körülbelül 15-45 mg mennyiségben van jelen, és az ellentétes hatású szer naltrexon, és ez körülbelül 0,5-5 mg mennyiségben van jelen.

Egy másik kivitelezésben az első készítménynek késleltetett-felszabadulású bevonata van, a terápiás szer egy opioid agonista, és az ellentétes hatású anyag egy opioid antagonist. Azokban a kivitelezésekben, amelyekben az opioid agonista hidrokodon, a késleltetett-felszabadulású orális dózisformák körülbelül 5 mg - körülbelül 80 mg hidrokodon analgetikus dózisokat tartalmazhatnak dóziségségként. Azokban az orális dózisformákban, amelyekben az opioid agonista hidromorfon, körülbelül 2 mg - körülbelül 64 mg hidromorfon-hidroklorid lehet egy dóziségségben. Egy másik kivitelezésben az opioid agonista morfin, és a találmány szerinti orális dózisformák körülbelül 2,5 mg - körülbelül 800 mg morfint tartalmaznak dóziségségekként. Még egy másik kivitelezésben az opioid agonista oxikodon, és az orális dózisforma körülbelül 2,5 mg - körülbelül 800 mg oxikodont, és egy másik kivitelezésben körülbelül 20 mg - körülbelül 30 mg oxikodont tartalmaz egy dóziségségben. A szabályozottan felszabaduló oxikodon formulációk a szakterületen ismertek. Az opioid agonista lehet tramadol, 25 mg - 800 mg tramadol mennyiségben dóziségségekként. A dózisforma egynél több opioid agonistát is tartalmazhat.

Az orális dózisforma kivitelezése

Egy kivitelezésben az első készítményt és a második készítményt bevonjuk, ahogy azt a fentiekben, a bevonatok fejezetében ismertettük, s így előállítjuk a bevonattal ellátott első készítményt és a bevonattal ellátott második készítményt. Amint azt a fentiekben ismertettük, az első készítmény, amely a terápiás szert tartalmazza, be van vonva egy külső, savban oldódó réteggel, egy belső, bázisban oldódó réteggel, és

adott esetben egy legbelső, késleltetett-felszabadulású bevonattal; és a második készítmény, amely az ellentétes hatású anyagot tartalmazza, be van vonva egy belső, savban oldódó réteggel, egy külső, bázisban oldódó réteggel, és adott esetben egy, a gyomor-bél rendszerben lényegileg oldhatatlan réteggel. Ezután az első készítményt és a második készítményt egyesítjük, így képezve a találmány szerinti orális készítmény egységdózisát. Egy kivitelezésben az első készítmény és a második készítmény hasonló méretűek, alakúak és színűek, így nem könnyen különböztethetők meg egymástól. Így például, az első készítmény és a második készítmény is lehet por, granulátum vagy gyöngy, amelyek egyesítve vannak és betöltve kapszulába vagy tablettává feldolgozva, a szakember által jól ismert eljárásokat használva. A kapszula lehet kemény vagy lágy, például zselatinkapszula. A kapszulák tartalmazhatnak gyógyszerészetileg elfogadható kötőanyagokat is.

A 3. ábra a 30 kapszula keresztmetszeti nézetét mutatja, amely a 33 első részből és a 34 második részből áll, és a 31 első készítmény porát, granulátumait vagy gyöngyeit és a 32 második készítmény porát vagy granulátumait tartalmazza.

Az 5. ábra egy találmány szerinti dózisforma keresztmetszeti nézetét mutatja, az 50 tabletta formájában. Az első készítmény az 51 por vagy granulátumok formájában van, és a bevonattal ellátott második készítmény az 52 por, granulátumok vagy gyöngyök formájában. Az első készítményt és a bevont második készítményt összekeverjük a gyógyszerészetileg elfogadható 53 mátrixszal, és tablettává préseljük.

Egy másik kivitelezésben a kapszula vagy tabletta az első készítményt a külső, savban oldódó réteg és a belső, bázisban oldódó réteg



nélkül tartalmazza, és a második készítményt bevonva egy külső, bázisban oldódó réteggel és egy belső, savban oldódó réteggel.

A 6. ábra a találmány szerinti orális dózisforma egy másik kiviteli alakját szemlélteti tabletta alakjában, amely tartalmaz egy magot, ez a bevonat nélküli 64 első készítmény és a bázisban oldódó külső réteggel és a savban oldódó belső réteggel bevont 65 második készítmény keveréke. A mag ezután be lesz vonva a bázisban oldódó 62 belső réteggel és a savban oldódó 61 külső réteggel, továbbá egy esetleges, késleltetett-felszabadulású 63 legbelső bevonattal. Alternatív, a második készítmény be lehet vonva egy réteggel, ami a gyomor-bél rendszerben lényegileg oldhatatlan.

A találmány szerinti orális dózisforma egy másik kiviteli alakja a 4. ábrán látható 40 kétrétegű tabletta. A 45 első készítmény szilárd magja be van vonva az esetleges legbelső, késleltetett-felszabadulású 43 bevonattal, egy belső, bázisban oldódó 42 réteggel, és egy külső, savban oldódó 41 réteggel. A 44 második készítmény szilárd magja be van vonva egy belső, savban oldódó 46 réteggel, egy külső, bázisban oldódó 47 réteggel, és egy esetleges 48 legkülső réteggel, ami a gyomor-bél rendszerben lényegileg oldhatatlan. A két bevont magot ezután a 40 kétrétegű tablettává préseljük, a kétrétegű tabletták előállításához szokásos tablettázó berendezést és szabványos eljárásokat használva. A komprimált kétrétegű tabletta ezután adott esetben bevonható egy járulékos réteggel, ami biztosítja a tabletta egyenletes külsejét. Egy kivitelezésben a járulékos bevonat olyan bevonat, ami a tabletta lenyelése után a gyomorban oldódik.



A kétrétegű tabletta egy másik kiviteli alakjában az első készítmény bevonat nélküli, vagyis nincs bevonva a külső, savban oldódó réteggel, vagy a belső, bázisban oldódó réteggel, de a második készítmény be van vonva egy külső, bázisban oldódó réteggel és egy belső, savban oldódó réteggel.

A 7. ábra a 70 dózisforma még egy másik kivitelezését szemlélteti. A második készítmény 77 szilárd magja be van vonva a legbelső, savban oldódó 76 réteggel és egy külső, bázisban oldódó 75 réteggel. Ezután a második készítményt még bevonjuk a 74 első készítmény rétegével, egy esetleges legbelső, pH-tól független 73 réteggel, egy belső, bázisban oldódó 72 réteggel, és egy külső, savban oldódó 71 réteggel. A 70 orális dózis lehet tabletta vagy granulátum.

Példák

A következő példákat csupán a találmány megértésének alátámasztására közöljük, de ezek természetesen nem korlátozzák az ismertett és igényelt találmányt. A találmány variációi, beleértve az ismert vagy később kifejlesztett valamennyi ekvivalens szubsztitúcióját, amelyek a szakember tudáskörébe tartoznak, továbbá a változások a formulációban vagy kisebb változások a kísérleti kivitelezésben, mind a találmány tárgykörébe tartoznak.

1. példa

Kapszula

- (1) Oxikodon granulátumok és naltrexon-HCl granulátumok előállítása



Komponens	Mennyiség/egység (mg)
Oxikodon-HCl vagy	20,00
Naltrexon-HCl	5,00
Laktóz, porlasztva szárított	59,25
Providone	5,00
Eudragit RS 30 D (száraz tömeg)	10,00
Triactin	2,00
Összesen	131,00

Az EUDRAGIT RS 30 D-t triacetinnel keverve lágyítjuk. A diszperziót ezután összekeverjük az oxikodon-HCl vagy naltrexon-HCl hatóanyaggal, a porlasztva szárított laktózzal és a providone-val, fluidágyas granulátort használva. Az így kapott keveréket granuláljuk. Ha szükséges, a granulátumokat megszáritjuk. A granulátumokat ezután megsztítjuk, olyan szitával, ami a megfelelő méretű granulátumokat biztosítja.

(2) Bevonás

Savban oldódó bevonó oldatot készítünk úgy, hogy 15,0 g EUDRAGIT E 100-at 200 ml etanolban diszpergálunk, tiszta oldatot képezve, és az oldathoz 4 g trietil-citrát lágyatót adunk.

Bázisban oldódó bevonó oldatot készítünk úgy, hogy 15,0 g EUDRAGIT L-t diszpergálunk 200 ml etanolban, s így tiszta oldatot képezünk.



Az oxikodon-HCl granulátumokat szórással bevonjuk a bázisban oldódó bevonó oldattal és megszárítjuk. Szárítás után a bázisban oldódó bevonattal bevont oxikodon-HCl granulátumokat szórással bevonjuk a savban oldódó bevonó oldattal, és az így kapott granulátumokat megszárítjuk.

A naltrexon-HCl granulátumokat szórással bevonjuk a savban oldódó bevonó oldattal, és megszárítjuk. Szárítás után a savban oldódó réteggel bevont naltrexon-HCl granulátumokat szórással bevonjuk a bázisban oldódó bevonó oldattal, és az így kapott granulátumokat megszárítjuk.

(3) Kapszulázás

A bevonattal ellátott oxikodon-HCl granulátumokat és a bevonattal ellátott naltrexon-HCl granulátumokat összekeverjük, és a keveréket zselatinkapszulákba töltjük.

2. példa

Tabletta

Sztearilalkoholt megolvasztunk és a megolvasztott sztearilalkoholt (25,00 mg/egység) összekeverjük az 1. példában kapott bevont granulátumokkal, így viasszal bevonva ezeket. A viaszolt granulátumokat fluidágyas szárítóban lehűtjük, majd összekeverjük talkummal (2,50 mg/egység) és magnézium-sztearáttal (1,25 mg/egység), így keveréket képezve. A kapott keverékből tablettaprés használatával tablettákat préselünk.



A találmány tárgyát nem korlátozzák a példákban ismertetett specifikus kivitelezések, ezek a találmány néhány jellegzetességét kívánják csak szemléltetni, és a kivitelezéseket, amelyek funkcionálisan ekvivalensek a találmány tárgyával. A találmány különböző módosításai, azokon kívül, amelyeket a leírásban bemutatunk és leírtunk, a szakember részére nyilvánvalóak lesznek, és ezek a csatolt igénypon-
tok tárgykörébe tartoznak.



SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Orális dózisforma, amely tartalmaz egy első készítményt és egy második készítményt, és amelyben az első készítmény egy terápiás szer hatásos mennyiségét tartalmazza, és a második készítmény egy ellentétes hatású szer hatásos mennyiségét, és amelyben a második készítmény be van vonva egy belső, savban oldódó réteggel, és egy külső, bázisban oldódó réteggel.

2. Az 1. igénypont szerinti dózisforma, amelyben az első készítmény és a második készítmény porok, granulátumok vagy gyöngyök formájában vannak jelen, és ezeket kapszula tartalmazza.

3. Az 1. igénypont szerinti dózisforma, amelyben az első készítmény és a második készítmény granulátumok vagy por alakjában, egy gyógyszerészeti elfogadható mátrixban diszpergálva vannak jelen.

4. Az 1. igénypont szerinti dózisforma, kétrétegű tabletta alakjában, amelynek van egy első rétege, ez tartalmazza az első készítményt, és egy második rétege, ez tartalmazza a második készítményt.

5. A 4. igénypont szerinti orális dózisforma, amelyben a kétrétegű tabletta el van még látva egy bevonattal, amely a gyomorban oldódik.

6. Az 1. igénypont szerinti dózisforma, amelyben az ellentétes hatású szer a terápiás szernek egy antagonistája.

7. Az 1. igénypont szerinti orális dózisforma, amelyben az ellentétes hatású szer hánytatószer.

8. Az 1. igénypont szerinti dózisforma, amelyben a savban oldódó réteg körülbelül 5,0 pH-érték alatt oldódik, és körülbelül 5,5 pH-érték felett lényegileg oldhatatlan.



9. Az 1. igénypont szerinti orális dózisforma, amelyben a bázisban oldódó réteg körülbelül 5,5 pH-érték felett oldódik, de körülbelül 5,0 pH-érték alatt lényegileg oldhatatlan.

10. Az 1. igénypont szerinti orális dózisforma, amelyben a savban oldódó réteg kationos polimert tartalmaz, dimetilamino-etil-ammónium funkcionálisokkal.

11. Az 1. igénypont szerinti orális dózisforma, amelyben a bázisban oldódó réteg metakrilsav vagy egy metakrilát anionos polimerét tartalmazza, karbonsav funkcionálisokkal.

12. Az 1. igénypont szerinti orális dózisforma, amelyben az első készítmény egy szabályozott-felszabadulású dózisforma.

13. A 12. igénypont szerinti dózisforma, amelyben az első készítmény el van látva egy késleltetett-felszabadulású bevonattal.

14. A 13. igénypont szerinti orális dózisforma, amelyben a késleltetett-felszabadulású bevonat viasz, zsíralkohol, sellak, zein, hidrogénezett növényi olaj, vízben oldhatatlan cellulóz, akrilsav-polimerek, metakrilsav-polimerek, akrilsav- és metakrilsav-polimerek, és ezek keverékei.

15. A 12. igénypont szerinti orális dózisforma, amelyben az első készítmény diszpergálva van egy szabályozott-felszabadulású mátrixban.

16. Az 1. igénypont szerinti orális dózisforma, amelyben a terápiás anyag az analgetikumok, gyulladásgátló anyagok, féreghajtó szerek, aritmia elleni szerek, baktériumellenes szerek, vírusellenes szerek, antikoagulánsok, depresszió elleni szerek, cukorbetegség elleni szerek, epilepszia elleni szerek, gombaellenes szerek, köszvény elleni szerek,



magas vérnyomás elleni szerek, malária elleni szerek, migrén elleni szerek, muszkarin elleni szerek, daganatok elleni szerek, merevedési diszfunkciót javító szerek, immunszuppresszorok, protozoonellenes szerek, pajzsmirigyellenes szerek, szorongást oldó szerek, nyugtatók, altatók, neuroleptikumok, β -blokkolók, szív-ionotrop anyagok, kortikoszteroidok, diuretikumok, Parkinson-kór elleni szerek, a gyomor-bél rendszerre ható szerek, hisztamin receptor antagonisták, szaruoldó szerek, lipidszabályozó szerek, anginaellenes szerek, Cox-2-inhibitorok, leukotrién inhibitorok, makrolidek, izomlazítók, tápszerek, opioid analgetikumok, proteáz inhibitorok, nemi hormonok, stimulánsok, izomlazítók, osteoporosis elleni szerek, elhízás elleni szerek, a megértést elősegítő szerek, inkontinencia elleni szerek, tápolajok, jóindulatú prosztata hipertrófia elleni szerek, esszenciális zsírsavak és nem-esszenciális zsírsavak csoportjából és ezek keverékeiből van kiválasztva.

17. Az 1. igénypont szerinti orális dózisforma, amelyben a terápiás szer a visszaélésre lehetőséget adó szer.

18. A 17. igénypont szerinti orális dózisforma, amelyben a terápiás szer egy opioid, benzodiazepin, barbiturát vagy stimuláns.

19. A 18. igénypont szerinti orális dózisforma, amelyben a terápiás szer egy opioid, és az ellentétes hatású szer egy opioid antagonista.

20. A 19. igénypont szerinti orális dózisforma, amely az alfentanil, allilprodin, alfaprodin, anileridin, benzilmorfin, bezitramid, buprenorfin, butorfanol, klonitazen, kodein, dezomorfin, dextromoramid, dezocin, diampromid, diamorfon, dihidrokodein, dihidromorfin, dimenoxadol, dimepheptanol, dimetiltiambutén, dioxaphetil-



-butirát, dipipanon, eptazocin, etoheptazin, etil-metil-tiambutén, etil-morfin, etonitazen, etorfin, dihidroetorfin, fentanil, hidrokodon, hidromorfon, hidromorfodon, hidroxipetidin, izometadon, ketobemidon, levorfanol, levofenacilmorfán, lofentanil, meperidin, meptazinol, metazocin, metadon, metopon, morfin, mirofin, narcein, nikomorfin, norlevorfanol, normetadon, nalorfin, nalbufén, normorfin, norpipanon, opium, oxikodon, oximorfon, papaveretum, paregorik, pentazocin, fenadoxon, fendimetrazin, fendimetrazon, fenomorfán, fenazocin, fenoperidin, piminodin, piritramid, propheptazin, promedol, properidin, propoxifén, propilhexedrin, szufentanil, tilidin, tramadol, ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói és keverékeik csoportjából van kiválasztva.

21. A 20. igénypont szerinti orális dózisforma, amelyben az opioid a hidrokodon, morfin, hidromorfon, oxikodon kodein, levorfanol, meperidin, metadon, oximorfon, buprenorfin, fentanil és származékai, dipipanon, heroin, tramadol, etorfin, dihidroetorfin, butorfanol, levorfanol, gyógyszerészetileg elfogadható sóik vagy keverékeik csoportjából van kiválasztva.

22. A 21. igénypont szerinti orális dózisforma, amelyben az opioid oxikodon vagy hidrokodon.

23. A 19. igénypont szerinti orális dózisforma, amelyben az ellentétes hatású szer a naloxon, naltrexon, nalmefén, ciklazacin és levallorfán csoportjából van kiválasztva.

24. A 23. igénypont szerinti orális dózisforma, amelyben az ellentétes hatású szer naloxon vagy naltrexon.



25. A 18. igénypont szerinti orális dózisforma, amelyben a terápiás szer egy benzodiazepin és az ellentétes hatású szer egy benzodiazepin antagonistája.

26. A 25. igénypont szerinti orális dózisforma, amelyben a benzodiazepin az alprazolam, brómazepam, klórdiazepoxid, klórazepát, diazepam, esztazolam, flurazepan, halazepam, ketazolam, lorazepam, nitrazepam, oxazepam, prazepam, quazepam, temazepam, triazolam, gyógyszerészetileg elfogadható sóik és keverékeik csoportjából van kiválasztva.

27. A 25. igénypont szerinti orális dózisforma, amelyben a benzodiazepin antagonistája flumazenil.

28. A 18. igénypont szerinti orális dózisforma, amelyben a terápiás szer egy barbiturát, és az ellentétes hatású szer egy barbiturát antagonistája.

29. A 28. igénypont szerinti orális dózisforma, amelyben a barbiturát az amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butalbital, metohexital, mefobarbital, metbarbital, pentobarbital, fenobarbital, szekokarbital, gyógyszerészetileg elfogadható sóik vagy keverékeik csoportjából van kiválasztva.

30. A 28. igénypont szerinti orális dózisforma, amelyben a barbiturát antagonistája egy stimuláns.

31. A 18. igénypont szerinti orális dózisforma, amelyben a terápiás szer egy stimuláns, és az ellentétes hatású szer egy stimuláns antagonistája.

32. A 31. igénypont szerinti orális dózisforma, amelyben a stimuláns az amfetamin, amfetamin és dextroamfetamin gyanta komplex,

dextroamfetamin, metamfetamin, metilfenidát, gyógyszerészetileg elfogadható sóik vagy keverékeik csoportjából van kiválasztva.

33. A 31. igénypont szerinti orális dózisforma, amelyben a stimuláns antagonistá egy benzodiazepin.

34. A 17. igénypont szerinti orális dózisforma, amelyben a terápiás szer a dronabinol, glutetimid, metilfenidát, nabilon, anabolikus szteroidok, metilprilon, etklorovinol, etinamát, fenfluramin, meprobamát, pemolin, levometadil, benzfetamin, klórfentermin, dietilpropion, fentermin, mebutamát, klórtermin, fenilaceton, dronabinol, nabilon, benfetamin, klorálhidrát, etklorovinol, paraldehyd, midazolam, detropropoxifén, gyógyszerészetileg elfogadható sóik vagy keverékeik csoportjából van kiválasztva.

35. Az 1. igénypont szerinti orális dózisforma, amelyben a terápiás szer az 5-ASA, szteroidok, hashajtók, oktreotid, ciszaprid, antikolinerg anyagok, kalciumcsatorna blokkolók, DNS a vastagbél sejtjeihez való továbbításra, glükózamin, tromboxán A₂ szintetáz inhibitor, 5-HT₃-antagonisták, antitestek fertőző baktériumok ellen, vírusellenes szerek, heparinok, inzulin, kalcitoninok, humán növekedési hormon, növekedési hormont felszabadító hormon, interferonok, szomatosztatin és analógjai, eritropoietin, granulocita kolónia stimuláló faktor, paratiroid hormon, luteinizáló hormont felszabadító hormon és ennek analógjai, atriális nátriuretikus faktor, vazopresszin, dezmozopresszin, kalcitonin génnel rokon peptid vagy az analgetikumok csoportjából van kiválasztva.

36. Az 1. igénypont szerinti dózisforma, amelyben a terápiás szer és az ellentétes hatású szer aránya körülbelül 1:1-50:1.

37. Orális dózisforma, amely tartalmaz egy első készítményt és egy második készítményt, ahol az első készítmény tartalmazza egy terápiás szer hatásos mennyiségét, és be van vonva egy belső, bázisban oldódó réteggel és egy külső savban oldódó réteggel, és a második készítmény tartalmazza egy ellentétes hatású szer hatásos mennyiségét, és be van vonva egy belső, savban oldódó réteggel és egy külső, bázisban oldódó réteggel.

38. A 37. igénypont szerinti dózisforma, amelyben az első készítmény és a második készítmény porok, granulátumok vagy gyöngyök alakjában kapszulában vannak jelen.

39. A 37. igénypont szerinti dózisforma, amelyben az első készítmény és a második készítmény granulátumok vagy porok alakjában egy gyógyszerészetileg elfogadható mátrixban van diszpergálva.

40. A 37. igénypont szerinti dózisforma kétrétegű tabletta alakjában, amelynek első rétege tartalmazza az első készítményt és a második rétege a második készítményt.

41. A 40. igénypont szerinti orális dózisforma, amelyben a kétrétegű tabletta be van vonva egy további, a gyomorban oldódó bevonattal.

42. A 37. igénypont szerinti orális dózisforma tabletta alakjában, amely tartalmaz egy magot, bevonva egy belső, bázisban oldódó réteggel, és egy külső, savban oldódó réteggel, ahol a mag tartalmazza a második készítményt, bevonva egy belső, savban oldódó réteggel és egy külső, bázisban oldódó réteggel, diszpergálva a terápiás anyagban.

43. A 37. igénypont szerinti orális dózisforma tabletta alakjában, amely tartalmazza a második készítmény magját, bevonva egy belső,



savban oldódó réteggel és egy külső, bázisban oldódó réteggel, és az első készítmény bevonatát egy belső, bázisban oldódó és egy külső, savban oldódó réteggel.

44. A 37. igénypont szerinti orális dózisforma, amelyben az ellentétes hatású anyag a terápiás szer egy antagonistája.

45. A 37. igénypont szerinti orális dózisforma, amelyben az ellentétes hatású anyag hashajtószer.

46. A 37. igénypont szerinti orális dózisforma, amelyben mind-egyik savban oldódó réteg körülbelül 5,0 alatti pH-értéken oldódik, és körülbelül 5,5 feletti pH-értéken lényegileg oldhatatlan.

47. A 37. igénypont szerinti orális dózisforma, amelyben mind-egyik bázisban oldódó réteg körülbelül 5,5 feletti pH-értéken oldódik, és körülbelül 5,0 alatti pH-értéken lényegileg oldhatatlan.

48. A 37. igénypont szerinti orális dózisforma, amelyben mind-egyik savban oldódó réteg tartalmaz egy kationos polimert dimetil-aminoetil-ammónium funkcionalitásokkal.

49. A 37. igénypont szerinti orális dózisforma, amelyben mind-egyik bázisban oldódó réteg tartalmazza egy metakrilsav vagy metakrilát anionos polimerét, karboxicsoport funkcionalitásokkal.

50. A 37. igénypont szerinti orális dózisforma, amelyben az első készítmény egy szabályozottan felszabaduló dózisforma.

51. Az 50. igénypont szerinti dózisforma, amelyben az első készítmény egy legbelső, késleltetve felszabaduló bevonattal van bevonva.

52. Az 51. igénypont szerinti orális dózisforma, amelyben a késleltetve felszabaduló réteg a viasz, zsíralkohol, sellak, zein, hidrogéne-

zett növényi olaj, vízben oldhatatlan cellulóz, akrilsav-polimerek, metakrilsav-polimerek, akrilsav- és metakrilsav-kopolimerek vagy keverékeik csoportjából van kiválasztva.

53. Az 50. igénypont szerinti orális dózisforma, amelyben az első készítmény diszpergálva van egy szabályozottan felszabaduló mátrixban.

54. A 37. igénypont szerinti orális dózisforma, amelyben a terápia szer az analgetikumok, gyulladásgátló anyagok, féreghajtó szerek, aritmia elleni szerek, baktériumellenes szerek, vírusellenes szerek, antikoagulánsok, depresszió elleni szerek, cukorbetegség elleni szerek, epilepszia elleni szerek, gombaellenes szerek, köszvény elleni szerek, magas vérnyomás elleni szerek, malária elleni szerek, migrén elleni szerek, muszkarinellenes szerek, daganatok elleni szerek, merevedési diszfunkciót javító szerek, immunszuppresszorok, protozoonellenes szerek, pajzsmirigyellenes szerek, szorongást oldó szerek, nyugtatók, alatók, neuroleptikumok, β -blokkolók, szív-ionotrop anyagok, kortikoszteroidok, diuretikumok, Parkinson-kór elleni szerek, a gyomor-bél rendszerre ható szerek, hisztamin receptor antagonisták, szaruoldó anyagok, lipidszabályozó anyagok, angina elleni anyagok, Cox-2-inhibitorok, leukotrién inhibitorok, makrolidek, izomlazítók, tápszerek, opioid analgetikumok, proteáz inhibitorok, szexhormonok, stimulánsok, izomrelaxánsok, osteoporosis elleni szerek, elhízás elleni szerek, a megértést segítő anyagok, inkontinencia elleni szerek, tápolajok, jóindulatú prosztata-hipertrófia elleni szerek, esszenciális zsírsavak, nem-esszenciális zsírsavak vagy keverékeik csoportjából van kiválasztva.



55. A 37. igénypont szerinti orális dózisforma, amelyben a terápia szer olyan anyag, amely visszaélési lehetőséggel bír.

56. Az 55. igénypont szerinti orális dózisforma, amelyben a terápia szer egy opioid, benzodiazepin, barbiturát vagy stimuláns.

57. Az 56. igénypont szerinti orális dózisforma, amelyben a terápia szer egy opioid, és az ellentétes hatású anyag egy opioid antagonist.

58. Az 57. igénypont szerinti orális dózisforma, amelyben az opioid az alfentanil, allilprodin, alfaprodin, anileridin, benzilmorfin, benzitramid, buprenorfin, butorfanol, klonitazén, kodein, dezomorfin, dextromoramid, dezocin, diampromid, diamorfon, dihidrokodein, dihidromorfin, dimenoxadol, dimepheptanol, dimetiltiambutén, dioxaphetilbutirát, dipipanon, eptazocin, etoheptazin, etilmetil-tiambutén, etilmorfin, etonitazén, etorfin, dihidroetorfin, fentanil, hidrokodon, hidromorfon, hidromorfodon, hidroxipetidin, izometadon, ketobemidon, levorfanol, levofenacilmorfán, lofentanil, meperidin, meptazinol, metazocin, metadon, metopon, morfin, mirofin, narcein, nikomorfin, norlevorfanol, normetadon, nalorfin, nalbufén, normorfin, norpipanon, ópium, oxikodon, oximorfon, papaverétum, paregorik, pentazocin, fenadoxon, fendimetrazin, fendimetrazon, fenomorfán, fenazocin, fenoperidin, piminodin, piritramid, propheptazin, promedol, properidin, propoxifén, propilhexedrin, szufentanil, tilidin, tramadol, gyógyszerészetileg elfogadható sóik vagy keverékeik csoportjából van kiválasztva.

59. Az 58. igénypont szerinti orális dózisforma, amelyben az opioid a hidrokodon, morfin, hidromorfon, oxikodon, kodein,



levorfanol, meperidin, metadon, oximorfon, buprenorfin, fentanil vagy származékai, dipipanon, heroin, tramadol, etorfin, dihidroetorfin, butorfanol, levorfanol, gyógyszerészetileg elfogadható sóik vagy keverékeik csoportjából van kiválasztva.

60. Az 59. igénypont szerinti orális dózisforma, amelyben az opioid oxikodon vagy hidrokodon.

61. Az 57. igénypont szerinti orális dózisforma, amelyben az ellentétes hatású anyag a naloxon, naltrexon, nalmefén, ciklazacin vagy levallorfán csoportjából van kiválasztva.

62. Az 57. igénypont szerinti orális dózisforma, amelyben az ellentétes hatású anyag naloxon vagy naltrexon.

63. Az 56. igénypont szerinti orális dózisforma, amelyben a terápiás szer egy benzodiazepin, és az ellentétes hatású anyag egy benzodiazepin antagonistája.

64. A 63. igénypont szerinti orális dózisforma, amelyben a benzodiazepin az alprazolam, bromazepam, klórdiazepoxied, klorazepát, diazepam, esztazolam, flurazepán, halazepam, ketazolam, lorazepam, mirazepam, oxazepam, prazepam, quazepam, temazepam, triazolam, gyógyszerészetileg elfogadható sóik és keverékeik csoportjából van kiválasztva.

65. A 63. igénypont szerinti orális dózisforma, amelyben a benzodiazepin antagonistája flumazenil.

66. Az 56. igénypont szerinti dózisforma, amelyben a terápiás szer egy barbiturát, és az ellentétes hatású anyag egy barbiturát antagonistája.



67. A 66. igénypont szerinti orális dózisforma, amelyben a barbiturát az amobarbital, aprobarbotal, butabarbital, butalbital, metohexital, mefobarbital, metbarbital, pentobarbital, fenobarbital, szekobarbital, gyógyszerészetileg elfogadható sóik vagy keverékeik csoportjából van kiválasztva.

68. Az 56. igénypont szerinti orális dózisforma, amelyben a barbiturát antagonistá egy stimuláns.

69. A 5. igénypont szerinti orális dózisforma, amelyben a terápiás szer egy stimuláns, és az ellentétes hatású anyag egy stimuláns antagonistá.

70. A 69. igénypont szerinti orális dózisforma, amelyben az amfetamin az amfetamin, amfetamin és dextroamfetamin gyanta komplex, dextroamfetamin, metamfetamin, metilfenidát, gyógyszerészetileg elfogadható sóik vagy keverékeik csoportjából van kiválasztva.

71. A 69. igénypont szerinti orális dózisforma, amelyben a stimuláns antagonistá egy benzodiazepin.

72. Az 56. igénypont szerinti orális dózisforma, amelyben a terápiás szer a dronabinol, glutetimid, metilfenidát, nabilon, anabolikus szteroidok, metilprilon, etklorovinol, etinamát, fenfluramin, meprobamát, pemolin, levometadil, benzfetamin, klórfentermin, dietilpropion, fentermin, mebutamát, klórtermin, fenilaceton, dronabinol, nabilon, benfetamin, klorálhidrát, etklorovinol, paraldehid, midazolam, detropropoxifén, gyógyszerészetileg elfogadható sóik vagy keverékeik csoportjából van kiválasztva.

73. A 37. igénypont szerinti orális dózisforma, amelyben a terápiás szer az 5-ASA, szteroidok, hashajtószer, oktreotid, ciszaprid,



antikolinerg anyagok, kalciumcsatorna blokkolók, DNS a vastagbél sejtjeihez való szállításra, glükózamin, tromboxán A₂ szintetáz inhibitor, 5-HT₃-antagonisták, antitestek fertőző baktériumok ellen, vírusellenes szerek, heparinok, inzulin kalcitoninok, humán növekedési hormon, növekedési hormont felszabadító hormon, interferonok, szomatosztatin és analógjai, eritropoietin, granulocita kolónia stimuláló faktor, paratiroid hormon, luteinizáló hormont felszabadító hormon és analógjai, átriális nátriuretikus faktor, vazopresszin, dezmpresszin, kalcitonin génnel rokon peptid vagy analgetikumok csoportjából van kiválasztva.

74. A 37. igénypont szerinti orális dózisforma, amelyben a terápiás szer és az ellentétes hatású szer aránya körülbelül 1:1-50:1.

75. Eljárás fájdalom kezelésére vagy megelőzésére, azzal jellemezve, hogy az ezt igénylő paciensek az 1. igénypont szerinti orális dózisformát beadjuk.

76. Eljárás fájdalom kezelésére vagy megelőzésére, azzal jellemezve, hogy az ezt igénylő páciensek a 37. igénypont szerinti orális dózisformát beadjuk.

77. Eljárás fájdalom kezelésére vagy megelőzésére, azzal jellemezve, hogy az ezt igénylő páciensek beadunk egy első készítményt és egy második készítményt tartalmazó orális dózisformát, amelyben:

az első készítmény egy terápiás szer hatásos mennyiségét tartalmazza; és

a második készítmény egy ellentétes hatású szer hatásos mennyiségét;



a terápiás szer hatásos mennyisége a páciens vékonybelében szabadul fel; és

az ellentétes hatású szernek kevesebb mint a hatásos mennyisége a páciens gyomor-bél rendszerében szabadul fel.

78. Eljárás az 1. igénypont szerinti orális dózisforma előállítására, azzal jellemezve, hogy elvégezzük az orális dózisforma előállításának műveletét, a leírásban ismertetett módon.

79. Eljárás a 37. igénypont szerinti orális dózisforma előállítására, azzal jellemezve, hogy elvégezzük az orális dózisforma előállításának műveletét, a leírásban ismertetett módon.

3 oldal nyitva

2004.06.18.

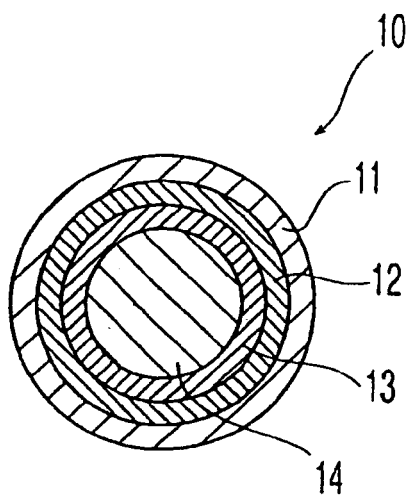
DP

A meghatalmazott:

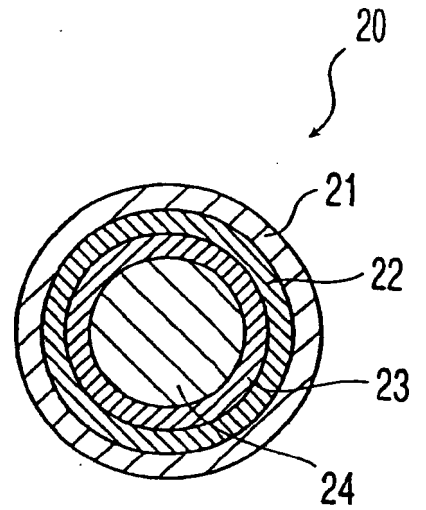
Farragh Csaborné dr.
Farragh Csaborné dr.

szabaddoki ügyvéd
1058 Budapest, Szabaddoki Ugyvivői Irod.
1058

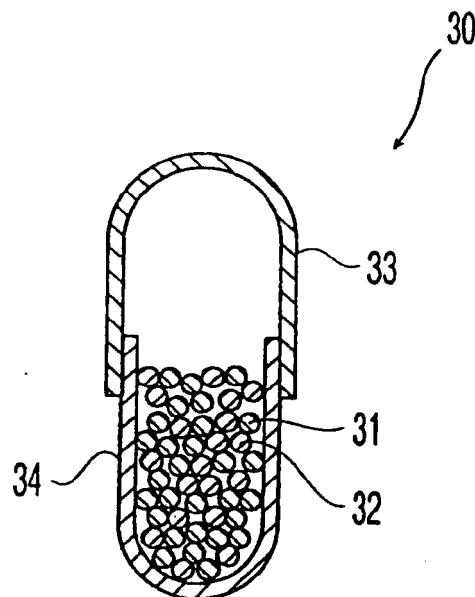
1058 Budapest, Andrássy út 113
Tel: 461 1060 Fax: 461 1060



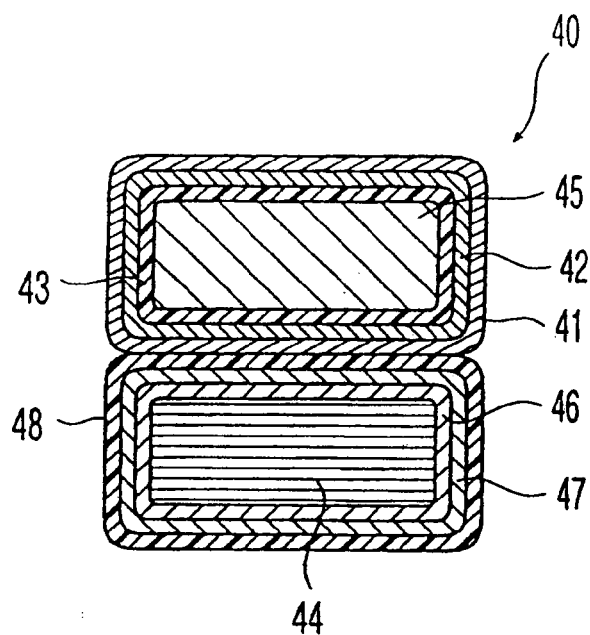
1. ábra



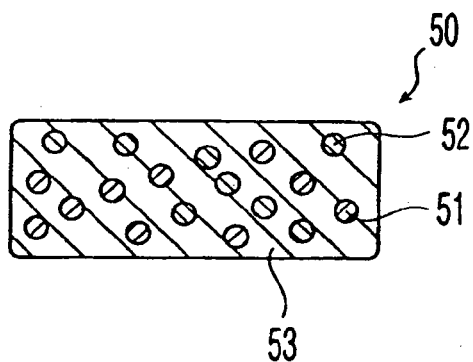
2. ábra



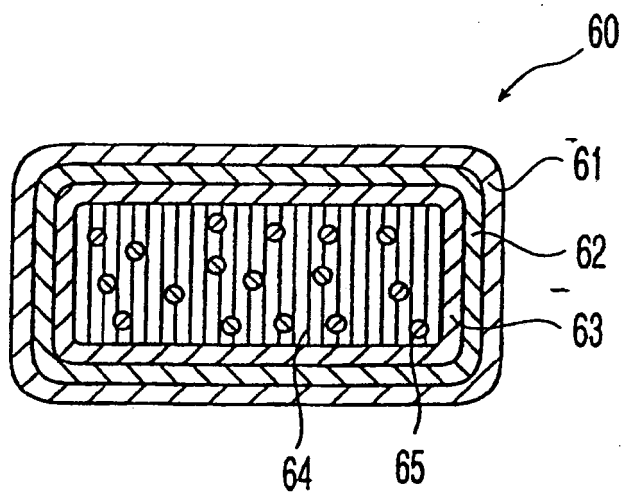
3. ábra



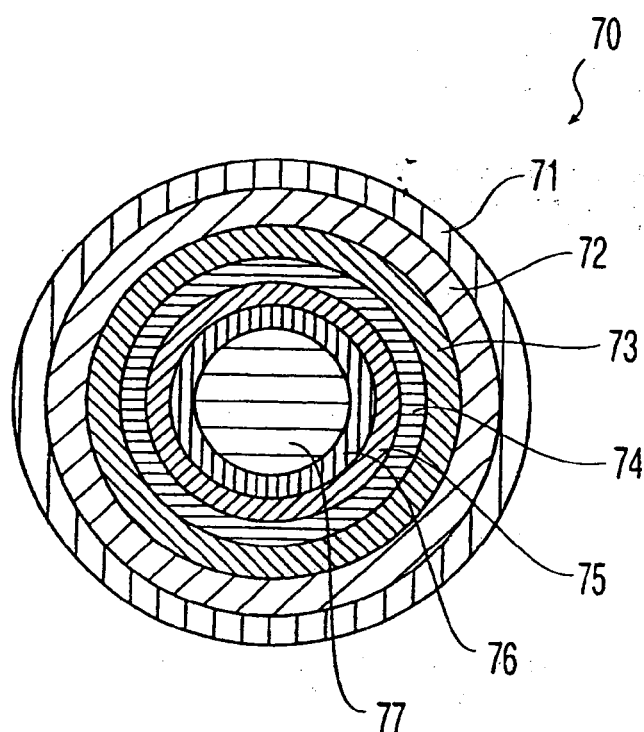
4. ábra



5. ábra



6. ábra



7. ábra