

1917/96

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

71744

31843

Kétféle ~~rendeltetésű~~, 5-nitro-imidazol-származékokat ^Nmagukban ^{tartalmazó} foglalo mikrogranulumok keverékéből álló, új galenuszi formák ~~és ilyen formákat~~ ^{ezeket} tartalmazó gyógyszerkészítmények

KIVONAT

A találmány kétféle rendeltetésű, a teljes gyomor-bél-rendszer parazitózisának és más fertőzéseinek a kezelésére alkalmas 5-nitro-imidazol-származékokat magukban foglalo mikrogranulumok keverékéből álló, új galenuszi formákra, ilyen formákat, illetve granulumokat tartalmazó gyógyszerkészítményekre, továbbá magukra a speciális granulumokra vonatkozik.

A találmány szerinti új galenuszi formákat az jellemzi, hogy hatóanyagként 5-nitro-imidazol-származékokat tartalmazó, gyomorsaválló mikrogranulumokból és hatóanyagként ugyancsak 5-nitro-imidazol-származékokat tartalmazó, elnyújtott hatású mikrogranulumokból állnak.

Az új galenuszi formákat tartalmazó, találmány szerinti gyógyszerkészítmények mindenekelőtt tabletták, gyorsan szét-eső tabletták vagy zselatinkapszulák formájában vannak kiserelve.

A találmány szerinti kombinált gyógyszerkészítményeket a bennük levő gyomorsaválló mikrogranulumok és elnyújtott hatású mikrogranulumok egyidejű, külön-külön vagy egy adott időtartamra elosztott alkalmazásával lehet felhasználni a gyomor-bél-rendszer parazitózisainak és más fertőzéseinek - el-

sősorban amőbiázisainak és a *Helicobacter pilori* jelenlétével összefüggő fertőzéseinek - a kezelésére.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények alkalmasak még a béltraktus alsó részében jelenlevő rezisztens paraziták ellen is, és rossz higiéniai körülmények között is megakadályozzák a fertőzés továbbterjedését.

Jellemzői: —

fül 2/

Képviselő: Danubia Szabadalmi és

Védjegy Iroda Kft., Budapest

1917/96

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

~~Kétféle rendeltetésű, 5-^Nnitro-imidazol-származékokat magukban~~
~~foglaló mikrogranulumok keverékéből álló, új galenuszi formák~~
~~és ilyen formákat~~ tartalmazó gyógyszerkészítmények

LABORATOIRES DES PRODUITS ETHIQUES ETHYPHARM, Houdan,
Franciaország

Feltalálók:

LEDUC Gérard, Malesherbes, Franciaország

DEBREGEAS Patrice, Párizs, Franciaország

A nemzetközi bejelentés napja: 1995. 01. 12.

Elsőbbsége: 1994. 01. 14. (94/00394, FR)

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/FR95/00039

A nemzetközi ^{hozzátétel} közreboocsátás száma: WO 95/19168

Aktaszám: 84085-1913-KmO

A találmány kétféle rendeltetésű, a teljes gyomor-bél-rendszer parazitózisának és más fertőzéseinek a kezelésére alkalmas, 5-nitro-imidazol-származékokat magukban foglaló mikrogranulumok keverékéből álló, új galenuszi formákra, ilyen formákat, illetve granulumokat tartalmazó gyógyszerkészítményekre, továbbá magukra a speciális granulumokra vonatkozik.

Pontosabban megjelölve, az új galenuszi formákat olyan parazitózisok és más fertőzések kezelésére fejlesztettük ki, amelyek rezisztens formákban jelentkeznek a béltraktus alsó részén, különösen a szigmbélben és a végbélben.

A belek parazitózisai - így az amőbiázis és a vastagbél-parazitózis -, amelyeknek a beleken kívüli fertőzőgócokkal járó szövődményei lehetnek, a béltraktus alsó részén ellenálló formákban jelentkeznek, amelyek felelősek ezeknek a betegségi állapotoknak az átviteléért.

Az amőbiázis esetében *Entamoebacter histolytica* ciszták keletkeznek, amelyek a fertőzött személy béltraktusának alsó részében vannak jelen, és a bélsárral együtt kiürülnek. A személyi és a kollektív higiénia hiánya biztosítja a betegség terjedését, valamint azoknak az egyéneknek az ismételt önfertőződését, akik a hordozói ezeknek a parazitáknak.

Az *Entamoebacter histolytica* létezik egy - *Entamoebacter histolytica minuta*-nak nevezett - stabilisabb formában is, amely nem jár semmiféle ártalommal, de átalakulhat egy kórokozó formává - *Entamoebacter histolytica histolytica*-vá -, amely áthatol a bél nyálkahártyáján és ciszták formájában előidézi a betegség terjedését a béltraktusnak mind a felső,

mind az alsó részében. Ez a forma felelős az amőbiázis legelterjedtebb szövődményeiért is, amelyek a májban, sőt a tüdőben vagy az agyban jelentkeznek.

A béltraktus parazitózisainak és más fertőzéseinek a gyors kezelésére rendelkezésre állnak gyógyszerkészítmények, amelyekkel például a turistákat kezelik. Meg kell azonban említeni, hogy ezeket a kezeléseket nem alkalmazzák rendszerezsen, és nem veszik figyelembe a higiéniai hiányosságokat, amelyek felelősek ezeknek a betegségeknek a terjedéséért.

Azolszármazékokkal - mindenekelőtt 5-nitro-imidazol-származékokkal, például metronidazollal vagy szeknidazollal - is lehet rutinszerűen és olcsón kezelni az amőbiázist. Ezek a béltraktus felső részében lévő *minuta* és *histolytica* formák ellen hatékony kezelések azonban nem nagyon hatásosak a ciszták ellen. Ráadásul ezek az 5-nitro-imidazol-származékok - amelyeket túl nagy mennyiségekben alkalmaznak - abszorbeálódnak az emésztőcsatorna felső részében, és kellemetlen mellékhatásokat (például fémes ízt a szájban), sőt mérgező hatást fejtenek ki.

Az 5-nitro-imidazol-származékokkal ugyanilyen hátrányok jelentkezése mellett lehet kezelni más, a béltraktus alsó részében rezisztens formák kialakulását eredményező betegségi állapotokat is. Ilyen állapotok például a *Helicobacter pylori* által okozott fertőzések (ez a baktérium a gyomorban és az emésztőcsatornának a gyomrot követő részében van jelen, és szerepet játszik a gyomorhurut, valamint a gyomorfekély és a nyombélfekély kialakulásában), és a *Helicobacter* által előidézett irritáció, amely a gyomor és a nyombél nyálkahártyái-

nak elfekélyesedését eredményező savtúltengést vált ki a gyomorban. Azt is megállapították már, hogy ez a baktérium szerepet játszik az emésztőszervek rákjainak kialakulásában.

Tekintettel arra, hogy a teljes gyomor-bél-rendszer parazitózisai és más fertőzései egyre nagyobb szerepet játszanak, fontos feladattá vált egy olcsó kezelési mód kidolgozása annak a figyelembevételével, hogy a betegségeknek a higiéniai hiányosságokkal kapcsolatos terjedése miatt nehézségekkel kell számolni, vagyis olyan módszert kellett találni, amellyel hatásosan el lehet pusztítani a béltraktus alsó részében jelenlévő, ellenállóképes formákat.

Az említett különböző nehézségek elkerülése érdekében a találmány keretében új galenuszi formákat dolgoztunk ki az 5-nitro-imidazol-származékok alkalmazásához.

A találmány szerinti formák 5-nitro-imidazol-származékokat tartalmazó mikrogranulumok kombinációi, amelyek egyrésztől gyomorsaválló mikrogranulumokat, másrésztől pedig elnyújtott hatású mikrogranulumokat tartalmaznak.

A gyomorsaválló mikrogranulumoknak az a rendeltetésük, hogy mindenekelőtt a gyomor-bél-rendszer felső részében biztosítsák a találmány szerinti formák hatásosságát, míg az elnyújtott hatású mikrogranulumok lényegében a gyomor-bél-rendszer alsó részében fejtik ki hatásukat.

A különböző mikrogranulumok megfelelő mennyiségi aránya attól függ, hogy milyen hatást kívánunk elérni, tehát a találmány szerinti formák hatását koncentrálni kívánjuk-e lényegében a gyomor-bél-rendszer alsó vagy felső részére, vagy állandó hatást akarunk biztosítani a gyomor-bél-rendszer tel-

jes hosszában. Az említett arány függ attól is, hogy milyen segédanyagokat használunk fel a mikrogranulumok előállításához.

A gyomorsaválló mikrogranulumoknak és az elnyújtott hatású mikrogranulumoknak a tömegaránya 6:4 és 1:9 között, előnyös esetben 4:6 és 1:9 között van. Amennyiben azt kívánjuk biztosítani, hogy a találmány szerinti formák a béltraktus alsó részében kialakult betegségi formákkal szemben nagyon hatásosak legyenek, a gyomorsaválló mikrogranulumok és az elnyújtott hatású mikrogranulumok tömegarányát célszerű 25:75 és 15:85 közé beállítani.

Ahhoz, hogy biztosítani lehessen a találmány szerinti formák nagy hatásosságát, a kombinált mikrogranulumoknak ki kell elégíteniük a következő oldhatósági követelményeket:

- gyomorsaválló mikrogranulumok:

- 2 óra 0,1 N sósavban < 15%
- 1 óra 6,0 pH-jú közegben > 75%;

- elnyújtott hatású mikrogranulumok:

- 2 óra 0,1 N sósavban < 15%
- 1 óra legalább 6,8-as, de
legfeljebb 7,5-ös pH-jú közegben < 50 %
- 4 óra legalább 6,8-as, de
legfeljebb 7,5-ös pH-jú közegben 40-90 %; és
- 6 óra legalább 6,8-as, de
legfeljebb 7,5-ös pH-jú közegben > 70%,

ahol a százalékos mennyiségek a mikrogranulumok oldatba ment tömegét adják meg a mikrogranulumok oldódás előtti teljes tömegére vonatkoztatva.

A találmány szerinti formák előállításához felhasználható valamennyi mikrogranulum előnyös esetben valamilyen 5-nitro-imidazol-származék és valamilyen kötőanyag keverékéből álló aktív réteggel bevont, semleges granulált hordozóanyagból áll.

A semleges hordozóanyag előnyös esetben olyan keményítő részecskékből, vagy keményítő és szacharóz keveréket tartalmazó részecskékből áll, amelyeknek az átlagos átmérője 400 μm és 800 μm között van.

5-nitro-imidazol-származékként célszerű metronidazolt, szeknidazolt, tinidazolt vagy valamilyen, a felsoroltakból előállítható keveréket alkalmazni.

A kötőanyag valamilyen, a mikrogranulumok előállításához általában használatos anyag, amelyet előnyös a különböző molekulatömegű poli(vinil-pirrolidon)-ok, hidroxipropilmetilcellulózok, hidroxipropilcellulózok, poli[(met)akril-észter]-ek és a felsoroltakból előállítható keverékek közül kiválasztani. Poli(vinil-pirrolidon)-ként célszerű a BASF cég által gyártott Kollidon K30-as vagy Kollidon K17-es minőséget felhasználni. (A minőségjelző szám a K állandó értékét mutatja, amely a termék molekulatömegének és viszkozitásának a függvénye.) A poli(vinil-pirrolidon)-ok K állandói megtalálhatók a jelenleg forgalomban levő különböző hivatalos kiadványok műszaki leírásaiban. Hidroxipropilmetilcellulózként célszerű a 615-ös minőséget felhasználni. (A hidroxipropilmetilcellulózok minőségjelző számai a termék metoxycsoportokkal és hidroxipropoxycsoportokkal való helyettesíthetőséget, valamint viszkozitását mutatják). A különböző hidroxipropil-

-propil-metil-cellulóz-minőségeket hivatalos kiadványok - mindenekelőtt a USP XXII - ismertetik. Poli[(met)akril-észter]-ként fel lehet használni a RÖHM GmbH EUDRAGIT® védjeggyel megjelölve forgalomba hozott termékeit.

A találmány természetesen vonatkozik olyan mikrogranulumokra is, amelyeknek a magja egyszerűen csak hatóanyagból és kötőanyagból áll.

A gyomorsaválló mikrogranulumok és az elnyújtott hatású mikrogranulumok a hatóanyaguk külső bevonati rétegében különböznek egymástól. Ez a külső réteg a gyomorsaválló mikrogranulumok esetében olyan réteg, amely ellenáll a gyomorban lévő savaknak, az elnyújtott hatású mikrogranulumok esetében pedig olyan réteg, amely akadályozza a hatóanyagok gyors szabaddá válását.

A gyomorsaválló külső réteg olyan segédanyagokból áll, amelyeket szokásosan használnak fel a gyomorsavnak ellenálló mikrogranulumok előállításához. Ez a réteg olyan segédanyagokat tartalmaz, amelyek biztosítják a bevonat ellenállóképességét 5,0-nál kisebb pH-értékekig. Ilyen segédanyagokat a poli[(met)akril-észter]-ek, a hidroxipropil-metil-cellulóz-ftalátok vagy ezeknek az anyagoknak a keverékei közül célszerű kiválasztani. Poli[(met)akril-észter]-eket a RÖHM GmbH EUDRAGIT® L 100-55, EUDRAGIT® L 100, EUDRAGIT® L 30D-55 védjegyekkel ellátva hoz kereskedelmi forgalomba. Hidroxipropil-metil-cellulóz-ftalátokat a SHIN ETSU Chemical Company Ltd. HP 50® és HP 55® védjegyekkel forgalmaz.

A hatóanyag szabaddá válását gátló külső réteg az elnyújtott hatású mikrogranulumok előállításához szokásosan fel-

használt segédanyagokat tartalmazza, függetlenül annak a közegnek a pH-jától, amelyben a mikrogranulum működik. A segédanyagokat célszerű a poli[(met)akril-észter]-ek, az etil-cellulóz, valamint az említettek közül előállítható keverékek közül kiválasztani. Poli[(met)akril-észter]-eket a RÖHM GmbH EUDRAGIT® RS 100 és EUDRAGIT® RS 30D védjegyekkel ellátva hoz forgalomba. Etil-cellulózt a philadelphiai FMC Corporation-tól lehet beszerezni AQUACOAT® védjeggyel megjelölve. Ebben az esetben a mikrogranulumoknak a beleken való áthaladási ideje fogja meghatározni a hatóanyag-felszabadulás idejét.

Az elnyújtott hatást biztosító külső réteg tartalmazhat egy olyan segédanyagot is, amely függ annak a közegnek a pH-jától, amelyen a mikrogranulumok áthaladnak. Ilyen segédanyagként mindenekelőtt a pH-függő poli[(met)akril-észter]-eket lehet felhasználni, amelyeket a RÖHM GmbH EUDRAGIT® S védjeggyel hoz forgalomba. Ebben az esetben már nem a mikrogranulumoknak az áthaladási ideje fogja meghatározni a hatóanyag felszabadulás idejét, hanem annak a közegnek a pH-ja, amelyen a mikrogranulumok áthaladnak. Így ha azt akarjuk biztosítani, hogy a hatóanyag a béltraktus alsó részében váljék szabaddá, 7-nél nagyobb pH-jú közegben oldódó segédanyagot - például EUDRAGIT® S-t - választunk. Az elérni kívánt hatástól függően természetesen az elnyújtott hatású mikrogranulumok állhatnak olyan mikrogranulum-keverékből is, amelyből pH-függően szabadul fel a hatóanyag - ha az a célunk, hogy a hatóanyag eltérő pH-értékeken váljék szabaddá - vagy olyan mikrogranulum keverékből, amellyel - a pH-tól függően vagy attól függetlenül - az áthaladási idő és a pH függvényében

szabályozható a hatóanyagok felszabadulása.

A gyomorsaválló külső réteg és az elnyújtott hatást biztosító külső réteg tartalmazhat szokásos segédanyagokat is, például talkumot - amely kenőtulajdonságai révén megkönnyíti a bevonást -, vagy szilícium-dioxid-származékokat, vagy sztearinsavat és/vagy egy vagy több lágyítószeret, amelyek elősegítik a bevonó film megfelelő kialakulását. Különösen (poli)-karbonsav-észtereket - például citromsavésztereket (különösen trietil-citrátot), dibutil-szebacátot, valamint az említettek valamilyen keverékét - célszerű felhasználni.

Tekintettel arra, hogy a méret fontos szerepet játszik abból a szempontból, hogy milyen sebességgel haladnak át a mikrogranulumok a beleken, a találmány keretében olyan mikrogranulumok használhatók fel, amelyeknek az átlagos átmérője előnyös esetben 0,4 és 1,5 mm, még előnyösebb esetben 0,8 és 1,1 mm között van.

A találmány keretében alkalmazható mikrogranulumokat célszerű a következő műveletekből álló általános módszer szerint előállítani:

- a semleges mag bevonása az aktív réteggel;
- az aktív réteg bevonása - attól függően, hogy milyen mikrogranulumokról van szó - gyomorsaválló réteggel vagy elnyújtott hatást biztosító réteggel;
- szitálás; és
- szárítás.

A mikrogranulumokat ezután a kívánt arányban összekeverjük, és az alkalmazásuknak megfelelő formában - mindenekelőtt tabletták, gyorsan széteső tabletták és zselatinkapszulák

formájában - csomagoljuk vagy zacskókban szereljük ki.

A találmány tárgyat képezik tehát az előbb ismertetett galenuszi formákat magukban foglaló gyógyszerkészítmények is.

A találmány vonatkozik továbbá azokra a már ismertetett gyomorsaválló mikrogranulumokra és elnyújtott hatású mikrogranulumokra is, amelyeket intermedier termékeként lehet felhasználni a találmány szerinti galenuszi formák előállításához.

Tekintettel arra, hogy a gyomorsaválló mikrogranulumokat és az elnyújtott hatású mikrogranulumokat külön állítjuk elő és külön is csomagolhatjuk, a találmány tárgyat képezik továbbá természetesen azok a kombinált készítmények is, amelyek a már ismertetett, 5-nitro-imidazol-származékokat tartalmazó, gyomorsaválló mikrogranulumokat és a már ugyancsak ismertetett, 5-nitro-imidazol-származékokat tartalmazó, elnyújtott hatású mikrogranulumokat foglalják magukban. Kombinált formában ezeket a mikrogranulumokat egyidejűleg, külön-külön vagy egy időszakra elosztva lehet alkalmazni a gyomor-bél-rendszer parazitózisainak és más fertőzéseinek, elsősorban az amőbiázisoknak és a *Helicobacter pilori* jelenlétével összefüggő fertőzéseknek a kezelésére.

A találmány szerinti új galenuszi formák egyéb jellemzői kitűnnek a következő példákból.

1. példa

Metronidazol hatóanyagot tartalmazó A és B mikrogranulumok 2:8 tömegarányú keverékének előállítása

A cím szerinti keveréket az I. táblázatban megadott összetételű A és B mikrogranulumokból állítottuk elő.

I. táblázat

A komponensek megnevezése	A%	B%
Metronidazol	63,8	64,5
Semleges mag	21,3	21,5
PVP K30	5,7	5,7
HP50	9,2	4,7
Etil-cellulóz N7	-	1,8
Talkum	-	1,8
Összesen:	100,0	100,0

A táblázatban szereplő százalékos mennyiségeket a mikrogranulumok teljes tömegére vonatkoztatva adtuk meg. A komponensekkel kapcsolatban az alábbi felvilágosításokat közöljük:

- semleges mag: mintegy 75 m% szacharózból és 25 m% kukoricakeményítőből áll;
- PVP: polivinil-pirrolidon K30;
- HP 50: hidroxipropil-metil-cellulóz-ftalát, amely 5,0 pH-értéktől kezdve oldódik; és
- etil-cellulóz N7: etil-cellulóz, amelynek nevében az N7 a termék viszkozitására utal.

A mikrogranulumokat a találmány szerinti eljárással állítottuk elő, amelyet a későbbiek folyamán fogunk ismertetni.

2. példa

Metronidazol hatóanyagot tartalmazó A és B mikrogranulumok 3:7 tömegarányú keverékének előállítása

A cím szerinti keveréket a már említett eljárással állítottuk elő a 2. táblázatban megadott összetételű A és B mikrogranulumokból.

2. táblázat

A komponensek megnevezése	A%	B%
Metronidazol	52,6	56,9
Semleges mag	19,9	21,6
PVP K30	2,7	2,8
EUDRAGIT® L30D-55	11,8	-
Trietil-citrát	1,2	3,7
Talkum	11,8	7,5
EUDRAGIT® S	-	7,5
Összesen:	100,0	100,0

A táblázatban megadott százalékos mennyiségeket a mikrogranulumok teljes tömegére vonatkoztatva adtuk meg. A komponensekre vonatkozóan az alábbi felvilágosításokat közöljük:

- semleges mag: mintegy 75 m% szacharózból és 25 m% kukoricakeményítőből áll;
- PVP: polivinil-pirrolidon K30;
- EUDRAGIT® L30D-55: C-típusú metakrilsav kopolimerek vizes diszperziója, amely az 5,5-ös pH-érték elérésétől kezdve oldódik;
- talkum; és
- EUDRAGIT® S: B-típusú metakrilsavkopolimer, amely a 7,0-ás pH-érték elérésétől kezdve oldódik.

3. példa

Metronidazol hatóanyagot tartalmazó A és B mikrogranulumok 25:75 tömegarányú keverékének előállítása

A cím szerinti keveréket a már megadott eljárással a 3. táblázatban közölt összetételű A és B mikrogranulumokból állítottuk elő.

3. táblázat

A komponensek megnevezése	A%	B%
Metronidazol	51,8	59,7
Semleges mag	19,6	22,6
EUDRAGIT® E 100	3,4	3,9
EUDRAGIT® L30D-55	12,0	-
EUDRAGIT® RS 30D	-	6,3
Trietil-citrát	1,2	1,2
Talkum	12,0	6,3
Összesen:	100,0	100,0

A táblázatban megadott százalékos mennyiségeket a mikrogranulumok teljes tömegére vonatkoztatva adtuk meg. A komponensekre vonatkozóan az alábbi felvilágosításokat közöljük:

- semleges mag: mintegy 75 m% szacharózból és 25 m% kukoricakeményítőből áll;
- EUDRAGIT® E 100: kötőanyagként alkalmazott metakrilsav kopolimer;
- EUDRAGIT® L30D-55;
- EUDRAGIT® RS 30D: B-típusú metakrilsav kopolimerek vizes diszperziója (oldódása elnyújtott hatást biztosít); és
- talkum.

4. példa**Az XM285. sz. gyártási tételnek megfelelő összetételű keverék előállítása**

A már említett eljárással állítottuk elő az XM 285. sz. gyártási tételt a következő összetétellel:

- metronidazol: 65,1 %

- 14 -

- semleges mag:	21,7 %
- PVP K30:	4,8 %
- etil-cellulóz N7:	1,3 %
- HP 50:	5,0 %
- trietil-citrát:	0,5 %
- talkum:	<u>1,6 %</u>
	100,0 %

5. példa**Szeknidazol hatóanyagot tartalmazó A és B mikrogranulumok****25:75 tömegarányú keverékének előállítása**

A cím szerinti keveréket a 4. táblázatban megadott összetételű A és B mikrogranulumokból állítottuk elő.

4. táblázat

A komponensek megnevezése	A%	B%
Szeknidazol	47,8	45,5
Semleges mag	33,0	31,9
PVP K17	3,4	3,2
EUDRAGIT® L30D-55	12,6	-
EUDRAGIT® RS 30D	-	10,5
Trietil-citrát	1,3	2,1
Talkum	1,9	6,8
Összesen:	100,0	100,0

Oldódási jellemzők

Az 1. és a 4. példa szerinti galenuszi formák oldódási vizsgálatait 0,1 N sósavoldatban, 6,8-as pH-értéknél határoztuk meg. Az eredményeket az 5. táblázatban közöljük. A táblázatban szereplő százalékos mennyiségek a mikrogranulumok oldás előtti teljes tömegére vonatkoztatva adják meg a mikrogranulumok oldatba ment tömegét.

V. táblázat

	1. példa	4.példa
Gyomorsavállósági vizsgálat		
0,1 N sósav-oldatban 2 órán át	6,7 %	8,5 %
Oldódási vizsgálat (pH = 6,8)		
1 óra	42,2 %	47,2 %
4 óra	78,2 %	72,3 %
6 óra	86,9 %	81,5 %

Klinikai vizsgálatok

A találmány szerinti galenuszi formák hatásosságára klinikai vizsgálatot végeztünk 60 beteg bevonásával. A mindkét nemhez tartozó betegek életkora 15 és 75 év között volt, és valamennyi beteg a vastagbélben ciszták formájában jelentkező amőbiázisban szenvedett.

A véletlenszerűség szigorú biztosításával és két placebo, valamint két vakpróba alkalmazásával végrehajtott vizsgálat keretében összehasonlítottuk az 1. példa szerinti galenuszi formát a Flagyl kereskedelmi néven forgalmazott metronidazollal.

A metronidazolt 10 napon keresztül 1,5 g/nap dózisban alkalmaztuk olyan módon, hogy naponta háromszor két, egyenként 250 mg mennyiségű hatóanyagot tartalmazó zselatinkapszulát adtunk a betegeknek.

A vizsgálat során 85 %-os gyógyulási arányt értünk el a találmány szerinti galenuszi formával, míg a Flagyl-lal kezelt betegeknek csak a 14 %-a gyógyult meg.

Eljárás a metronidazolt tartalmazó mikrogranulumok gyártására (XM 415/2. sz. gyártási tétel)

1. gyártási szakasz:

Kötőanyagot tartalmazó oldat előállítása

Rozsdamentes acélból készült keverőberendezésben 20 tömeg%-os alkoholos PVP-oldatot állítunk elő a következő módon:

- a keverőberendezésbe 95 térf.%-os etil-alkoholt öntünk;
- megindítjuk a keverőt, és kis részletekben beadagoljuk a PVP-t; és
- a kevertetést addig folytatjuk, amíg a PVP teljes mennyisége fel nem oldódik.

2. gyártási szakasz

A hatóanyag felhordása

A hatóanyagot a következőképpen hordjuk fel:

- a semleges hordozóanyagból álló szemcséket forgó turbinába helyezzük;
- a semleges mikrogranulumok fölé felváltva hatóanyagport szórunk, illetve kötőanyagot tartalmazó oldatot permetezzünk;
- a mikrogranulumokból álló tömeget átszitáljuk (0,50 mm-es, 0,71 mm-es, 0,99 mm-es, 1,12 mm-es és 1,25 mm-es lyukméretű szitákat használhatunk); és
- a mikrogranulumokat a forgó turbina belsejébe befúvatott forró levegővel megszárítjuk.

3. gyártási szakasz

A mikrogranulumokból álló tömeg két részre osztása

A kapott mikrogranulum-mennyiséget két részre osztjuk: a

mikrogranulumok 75 tömeg%-át tartalmazó A részre és a mikrogranulumok 25 tömeg%-át tartalmazó B részre, majd

az A és a B részt külön-külön turbinákba töltjük.

4. gyártási szakasz

Az előbevonat felvitelére alkalmas oldat elkészítése

Rozsdamentes acélból készült keverőberendezésben 10 tömeg%-os alkoholos etil-cellulóz N7 oldatot állítunk elő a következő módon:

- a keverő berendezésbe 95 tömeg%-os alkoholt öntünk;
- megindítjuk a keverőt és kis részletekben beadagoljuk az etil-cellulózt; és
- a kevertetést addig folytatjuk, amíg az etil-cellulóz teljes mennyisége fel nem oldódik.

5. gyártási szakasz

A mikrogranulumok A részének előbevonása

Az előbevonást a következőképpen végezzük:

- a mikrogranulumokra rápermetezzük az előbevonat felvitelére alkalmas oldatot;
- a mikrogranulumokra az előbevonat felvitelére alkalmas oldat rápermetezésével egyidejűleg talkumot szórunk;
- a mikrogranulumokból álló tömeget átszitáljuk (0,50 mm-es, 0,71 mm-es, 0,99 mm-es, 1,12 mm-es és 1,25 mm-es lyukméretű szitákat használhatunk); és
- a mikrogranulumokat a forgó turbina belsejébe befúvatott forró levegővel megszáritjuk.

6. gyártási szakasz

A bevonó oldat elkészítése

Rozsdamentes acélból készült keverőberendezésben aceton és etil-alkohol 20:80 térfogatarányú elegyének mint oldószernek a felhasználásával 7,5 m%-os HP 50 oldatot készítünk a következő módon:

- a keverőberendezésbe először beleöntjük a 95 tömeg%-os etil-alkoholt, majd az acetont;
- megindítjuk a keverőt, és kis részletekben beadagoljuk a HP 50-et; és
- a kevertetést addig folytatjuk, amíg a HP 50 teljes mennyisége fel nem oldódik.

7. gyártási szakasz

Az A és a B mikrogranulumok bevonása

A bevonást a következőképpen végezzük:

- az A és a B mikrogranulumokra időnként bevonóoldatot permetezünk;
- a mikrogranulumokból álló tömeget átszitáljuk (0,50 mm-es, 0,71 mm-es, 0,99 mm-es, 1,12 mm-es és 1,25 mm-es lyukméretű szitákat használhatunk); és
- a mikrogranulumokat a forgó turbina belsőjébe befúvatott forró levegővel megszárítjuk.

8. gyártási szakasz

Az A és a B granulumok kenőanyaggal való bevonása és összekeverése

Ezeket a műveleteket a következő módon hajtjuk végre:

- az A és a B mikrogranulumokat, valamint a talkum kenőanyagot a forgó turbinába töltjük;
- az egész anyagmennyiséget összekeverjük; és

- a turbinát leállítjuk.

A találmány szerinti új galenuszi formák valószínűleg alkalmazhatók az anaerob csírákkal való fertőződés megelőzésére olyan sebészeti beavatkozások során - például emésztőszervi operációknál -, amelyeknél az ilyen típusú fertőzések nagy veszélyt jelentenek.

Szabadalmi igénypontok

1. 5-Nitro-imidazol-származékokat tartalmazó galenuszi formák, azzal jellemezve, hogy 5-nitro-imidazol-származékokat tartalmazó gyomorsaválló mikrogranulumok és 5-nitro-imidazol-származékokat tartalmazó elnyújtott hatású mikrogranulumok keverékéből állnak.

2. Az 1. igénypont szerinti galenuszi formák, azzal jellemezve, hogy a gyomorsaválló mikrogranulumokat és az elnyújtott hatású mikrogranulumokat (6:4)-(1:9) tömegarányban tartalmazzák.

3. A 2. igénypont szerinti galenuszi formák, azzal jellemezve, hogy a gyomorsaválló mikrogranulumokat és az elnyújtott hatású mikrogranulumokat (25:75)--(15:85) tömegarányban tartalmazzák.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti galenuszi formák, azzal jellemezve, hogy kombinált formákban olyan mikrogranulumokat tartalmaznak, amelyek oldódási jellemzői a következők:

- gyomorsaválló mikrogranulumok:

- 2 óra 0,1 N sósavban < 15%
- 1 óra 6,0 pH-jú közegben > 75%;

- elnyújtott hatású mikrogranulumok:

- 2 óra 0,1 N sósavban < 15%
- 1 óra legalább 6,8-as, de
legfeljebb 7,5-ös pH-jú közegben < 50 %
- 4 óra legalább 6,8-as, de
legfeljebb 7,5-ös pH-jú közegben 40-90 %; és

-- 6 óra legalább 6,8-as, de
legfeljebb 7,5-ös pH-jú közegben > 70%,
ahol a százalékos mennyiségek a mikrogranulumok oldatba ment
tömegét adják meg a mikrogranulumok oldódás előtti teljes tö-
megére vonatkoztatva.

5. Az 1.-4. igénypontok bármelyike szerinti galenuszi
formák, azzal jellemezve, hogy a bennük levő gyomor-
saválló mikrogranulumok egy 5-nitro-imidazol-származékot és
kötőanyagot tartalmazó elegyet magában foglaló aktív réteg-
gel, valamint egy gyomorsaválló külső réteggel bevont, semle-
ges granulált hordozóanyagból állnak.

6. Az 5. igénypont szerinti galenuszi formák, azzal
jellemezve, hogy a bennük levő mikrogranulumok gyomorsav-
álló külső rétege a bevonat 4,5 és 5,5 pH-értékek közötti el-
lenállóképességét biztosító segédanyagokat - előnyösen vala-
milyen poli[(met)-akril-észter]-t, hidroxipropilmetil-cellu-
lózt vagy ezeknek az anyagoknak valamilyen keverékét és adott
esetben talkumot és/vagy egy vagy több lágyítóanyagot - tar-
talmaz.

7. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti galenuszi for-
mák, azzal jellemezve, hogy a bennük levő, elnyújtott
hatású mikrogranulumok 5-nitro-imidazol-származék és valami-
lyen kötőanyag keverékét tartalmazó aktív réteggel, valamint
egy, az elnyújtott hatást biztosító külső réteggel bevont,
semleges granulált hordozóanyagból állnak.

8. A 7. igénypont szerinti galenuszi formák, azzal
jellemezve, hogy a bennük levő mikrogranulumoknak az el-
nyújtott hatást biztosító külső rétege - annak a közegnek a

pH-jától függetlenül, amelyben a mikrogranulumok a hatásukat kifejtik - olyan segédanyagokat - előnyösen poli[(met)akril-észter]-eket, etil-cellulózt, vagy ezeknek az anyagoknak valamilyen keverékét és adott esetben talkumot és/vagy egy vagy több lágyítóanyagot - tartalmaz, amelyeket szokásosan alkalmaznak elnyújtott hatású mikrogranulumok előállításához.

9. A 8. igénypont szerinti galenuszi formák, azzal jellemezve, hogy a bennük levő mikrogranulumok gyomorsaválló külső rétege legalább egy olyan segédanyagot - előnyösen pH-függő poli[(met)akril-észter]-t és adott esetben talkumot és/vagy egy vagy több lágyítóanyagot - tartalmaz, amely függ annak a közegnek a pH-jától, amelyen a mikrogranulumok áthaladnak.

10. Az 5.-9. igénypontok bármelyike szerinti galenuszi formák, azzal jellemezve, hogy a bennük levő semleges hordozóanyag olyan keményítőrészcskékből vagy keményítő és szacharóz keverékét tartalmazó részecskékből áll, amelyeknek az átlagos átmérője 400 μm és 800 μm között van.

11. Az 5.-10. bármelyike szerinti galenuszi formák, azzal jellemezve, hogy a bennük levő kötőanyag a mikrogranulumok előállításához általában használatos ismert szer, amelyet előnyös esetben az eltérő molekulatömegű poli(vinil-pirrolidon)-ok, az eltérő molekulatömegű hidroxipropilmetil-cellulózok, az eltérő molekulatömegű hidroxipropilcellulózok, a poli[(met)akril-észter]-ek vagy a felsorolt anyagokból előállítható keverékek közül választunk ki.

12. Az 1.-11. igénypontok bármelyike szerinti galenuszi formák, azzal jellemezve, hogy olyan gyomorsaválló

mikrogranulumokat és elnyújtott hatású mikrogranulumokat tartalmaznak, amelyeknek az átlagos átmérője 0,4 mm és 1,5 mm, előnyös esetben 0,8 mm és 1,1 mm között van.

13. Az 1.-12. igénypontok bármelyike szerinti galenuszi formák, azzal jellemezve, hogy 5-nitro-imidazol-származékként metronidazolt, szeknidazolt, tinidazolt vagy valamilyen, a felsorolt anyagokból előállítható keveréket tartalmaznak.

14. Gyógyszerkészítmények, azzal jellemezve, hogy az 1.-13. igénypontok bármelyike szerinti galenuszi formát tartalmazzák, elsősorban tabletták, gyorsan széteső tabletták vagy zselatin kapszulák formájában.

15. Hatóanyagként 5-nitro-imidazol-származékokat tartalmazó, gyomorsaválló mikrogranulumok, amelyek elsősorban az 1.-13. igénypontok bármelyike szerinti galenuszi formák előállításához használhatók fel.

16. Hatóanyagként 5-nitro-imidazol-származékokat tartalmazó, elnyújtott hatású mikrogranulumok, amelyek elsősorban az 1.-13. igénypontok bármelyike szerinti galenuszi formák előállításához használhatók fel.

17. Hatóanyagként 5-nitro-imidazol-származékokat tartalmazó, gyomorsaválló mikrogranulumokból és hatóanyagként 5-nitro-imidazol-származékokat tartalmazó, elnyújtott hatású mikrogranulumokból álló kombinált gyógyszerkészítmények, amelyek a bennük lévő kétféle mikrogranulumok egyidejű, külön-külön vagy egy időszakra beosztott alkalmazásával felhasználhatók a gyomor-bél-rendszer parazitózisainak és más fertőzéseinek - mindenekelőtt az amőbiázisoknak és a *Helicobacter*

pilori jelenlétével összefüggő fertőzéseknek - a kezelésére.

LABORATOIRES DES PRODUITS

ETHIQUES ETHYPHARM

helyett

a meghatalmazott:



Dr. Palágyi Tivadar

szabadalmi ügyvivő

Rozs nélkül

Pálos János