

Képviselő: ~~SWORKS Nemzetközi Szabadalmi Ügyvivői Iroda Kft~~

~~Szabadalmi ügyvivő: Mester Tamás~~

Kivonat

PRAVASTATIN STABIL GYÓGYÁSZATI KOMPOZÍCIÓJA

5

ÉS ELJÁRÁS AZ ELŐÁLLÍTÁSÁRA

~~PCT bejelentési szám: PCT/IB02/00882~~

~~Bejelentő: RANBAXY LABORATORIES LIMITED~~

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

10

A jelen találmány pravastatint vagy gyógyászatilag elfogadható sóit és hordozót tartalmazó stabil gyógyászati kompozícióra vonatkozik, amely az említett kompozíció vizes diszperziójának pH értékét 6.5 és 8.5 között biztosítja. A találmány a gyógyászati kompozíció előállítási eljárására is vonatkozik.

P/2

PRAVASTATIN STABIL GYÓGYÁSZATI KOMPOZÍCIÓJA**ÉS ELJÁRÁS AZ ELŐÁLLÍTÁSRA**

A jelen találmány pravastatint vagy gyógyászatilag elfogadható sóit és hordozót tartalmazó stabil gyógyászati kompozícióra vonatkozik, amely az említett kompozíció vizes diszperziójának pH értékét 6.5 és 8.5 között biztosítja.

Pravastatin, amely kémiaailag mint (+)-(3R, 5R)-3,5-dihidroxi-7-[(1S,2S,6S,8S,8aR)-6-hidroxi-2-metil-8-[(S)-2-metil-butiril-oxi]-1,2,6,7,8,8a-hexahidro-1-naftil]heptanoát ismert, és gyógyászatilag elfogadható sói le vannak írva a 4,346,227 sz. US szabadalomban, amelyre itt hivatkozunk.

Pravastatin egy HMG-CoA reduktáz inhibitor, amely csökkenti a plazma koleszterin szinteket *de novo* koleszterin szintézis inhibitálása útján és a kis sűrűségű lipoproteinek receptor közvetített katabolizmusának megnövelése által. A gyógyszer májsejtszövet szelektivitást mutat a májban előforduló koleszterin szintézis igen nagy inhibitálásával és ezáltal inhibitálva az illetéktelen hatásokat a koleszterin szintézisre nemmáj (perifériás) sejtekben. Előnyös hatásai a keringési megbetegedési arányra és a teljes halálozási arányszámra hatékony alternatívává teszik a jelenleg használt HMG-CoA reduktáz inhibitoroknak olyan betegeknek, akiknek magas a koleszterin szintjük, többszörös rizikófaktoruk vagy szívkoszorúér betegségük van.

Egy gyógyszer gyógyhatása jelentős mértékben függ a gyógyászati készítményének konstrukciójától. A fizikai-kémiai jellegzetességek és biofarmakológiai tulajdonságok érthetővé teszik egy stabil és biológiailag hasznosítható gyógyászati kompozíció elkészítését.

A pravastatin nátrium viszonylag poláros és hidrofil természetű. Érzékeny a hőre, fényre és nedvességre. Érzékeny az alacsony pH környezetre és nagyon instabil 3 vagy alacsonyabb pH-nál, mint amilyen a gyomorban található, amelyben oxisavak keletkeznek bomlással lakton és inaktív izomer elsősorban 3- α -hidroxi-izopravastatin (Triscari és



munkatársai, J. Clin. Pharmacol, 1995; 35:142) keletkezése közben. A pravastatin savas instabilitása csökkenti a biológiai hasznosíthatóságát és bomlást eredményez orális beadás után.

- 5 Az irodalom különböző megoldásokat ismertet a pravastatin savas érzékenységének tulajdonítható előnytelen abszorpciós tulajdonságaira vonatkozó problémák elhárítására.

- 10 A technika állásában említett egyik megoldás olyan szerek használatára vonatkozik, amelyek bázikus természetűek és pH-juk alkalikus. EP 336,298 például olyan pravastatin stabilizált gyógyászati kompozíciót ír le, amely gyógyszert, töltőanyagokat, kötőanyagokat, porlasztó szereket, kernőolajokat és bázisossá tevő szereket tartalmaz egy legalább 9 pH kívánt érték és előnyösen kb. 10 pH eléréséhez az említett kompozíció vizes diszperziójában.
- 15 A találmány lényege, hogy alkalikus körülmények fenntartását biztosítsuk a gyógyszer alacsony pH érzékenységének legyőzésére. Míközben ez a megoldás alkalmas lehet a gyógyszer stabilitásának fokozására, a kompozíció oldódási helyén előforduló helyi alkalikus környezet károsíthatja különösen a gyomor nyálkahártya természetes savas köpenyét, krónikus
- 20 terápiákban HMG-CoA reduktáz inhibitorokkal.

- A technika állásában leírt más technikák a pravastatin stabilitásának fokozására olyan készítményt írnak le, amelyben a vegyületeket zárványba viszik komplexképzéssel, mint pl. ciklodextrinekkel. A WO 99/49896 egy olyan
- 25 nátrium pravastatin kompozíciót ír le, amelynek jellemzője, hogy a kompozíció β -ciklodextrint tartalmaz stabilizálószerként. A ciklodextrin körülveszi a gyógyszer molekulákat és megakadályozza, hogy ki legyenek téve a savas környezetnek. Ismertetés és a példák szerint az előnyösen használt β -ciklodextrin mennyisége 50-5000 súlyrész 100 súlyrész nátrium-
- 30 pravastatinhoz, amely alatt a gyógyszer elégtelenül van stabilizálva és elbomlik magas nedvességnél és hőmérsékleten. Szakemberek előtt jól ismert, hogy a kívánt stabilitás ilyen megoldás segítségével érhető el, de a gyógyszer szabadbá válásának veszélyeztetése nélkül.

Még más technikák védő bevonatok alkalmazására irányulnak, hogy megakadályozzák a pravastatin szabadá válását a gyomorban. Az 5,225,202 sz. US szabadalmi leírás bélbevonatú pravastatin gyógyászati kompozíciót ajánl olyan tablettá, gyöngyszem, pirula vagy részecske formában, amely semlegesített hidroxipropilmetilcellulóz-ftalát és lágyító bélbevonatú, amely védelmet nyújt 3 vagy alacsonyabb pH környezetben, miközben a gyógyszer 4.5 vagy magasabb pH-nál válik szabaddá. Jól ismert az a tudományos szabály, hogy a ftalát polimerek hajlamosak hidrolízisre. Az öregedés miatt a polimer tulajdonságai is változnak, aminek jelentős hatása lehet az alkalmazott bevonatnak mind a végső oldódási viselkedésére mind a mechanikai tulajdonságaira. Továbbá, idővel, környezeti körülmények között, a bélbevonat savas maradékokat ad, amelyek elbonthatják a pravastatint magán a készítményen belül. Továbbá, egy bélbevonat készítmény hosszú időt igényel a hatékony szérum koncentráció eléréséhez. Azonkívül, a bélbevonat alkalmazása pótlólagos művelet, ami megnöveli a gyártási időt és ezáltal a termék költségét.

Miként fent említettük, több gyógyászati kompozíciót írtak le, amelyek a pravastatin stabilitásának, abszorpciójának és így biológiai hasznosíthatóságának tökéletesítésére vonatkoznak. Azonban, a fent leírt megoldások egyike sem teljesen kielégítő.

Mint fent említettük, az egyik követelmény egy elfogadható gyógyászati kompozícióval szemben az, hogy eléggé stabil legyen valamint ne következzen be az aktív ingrediens lényeges dekompozíciója a kompozíció gyártása és a gyógyszer testben történő abszorpciója között.

Az előzmények fényében a jelen találmány elsődleges célja az, hogy eljárást nyújtson egy olyan pravastatin gyógyászati kompozíció előállítására, amely stabil hosszú idejű tároláskor és a kívánt gyógyászati hatást biztosítja, miközben elkerüljük a korábban említett hátrányokat.



A találmány összefoglalása

A jelen találmány célja olyan pravastatin gyógyászati kompozíció nyújtása, amely jobb stabilitást és gyorsabb biológiai hasznosíthatóságot biztosít. Részletesebben, a jelen találmány olyan gyógyászati kompozíciót nyújt, amelyik stabil és alkalmas orális beadásra, hatékony mennyiségű pravastatin tartalommal vagy gyógyászatilag elfogadható sóival és egy hordozóval, az említett hordozó legalább egy hígítót és legalább egy kenőanyagot foglalva magában, hogy 6.5 és 8.5 közötti pH-t biztosítson az említett kompozíció vizes diszperziójában.

10

A jelen találmány egy másik célja szerint, stabil pravastatin készítményt nyújt gyöngyök, pirulák, granulumok, tabletták és kapszulák alakjában, pravastatint vagy annak gyógyászatilag elfogadható sóit és egy hordozót magában foglalva, amelyben a hordozó gyógyászati segédanyagokat tartalmaz, mint inert töltőanyag, kötőanyag, csúsztatóanyag, tapadásmentesítő anyag és hasonlók. A gyógyászati kompozíció szilárd adagolásban választhatóan bevonható gyorsan vízzoldható polimer film bevonattal is.

15

A jelen találmány pravastatin vagy gyógyászatilag elfogadható sói fokozottan stabil gyógyászati kompozíciójára vonatkozik, mely feldolgozási technológiák útján érhető el és olyan segédanyagokkal, amelyek ellentétesen nem befolyásolják a gyógyszer stabilitását.

20

Ami a gyógyászati kompozíció készítési technológiáját illeti, két preparatív mód ismert, a nedves granulálás és a száraz eljárás, ami száraz granulálást (tömörítés vagy szárazgranulálás) és közvetlen kompressziót foglal magában. Az összehasonlító kipróbálás feltárta, hogy a pravastatin nedves granulálása a készítmény stabilitására káros hatással van. Száraz feldolgozási eljárás inkább stabilizálta a készítményt jelentősen.

25

30

A jelen találmány száraz eljárást szolgáltat gyógyászati kompozíció előállítására, amely stabil és alkalmas orális beadásra, hatékony mennyiségű

pravastatint vagy gyógyászatilag elfogadható sóit és hordozót tartalmazva, az említett hordozó legalább egy töltőanyagot és legalább egy kenőanyagot foglal magában 6.5 - 8.5 közötti pH-t biztosítva az említett kompozíció vizes diszperziójának.

5

A jelen találmány kifejlesztésekor is sok különböző, pravastatint tartalmazó gyógyászati kompozíciót készítettünk és teszteltünk stabilitásra. Minthogy ez az oxisav vegyület (pravastatin) hajlamos degradációra lakton formává savas környezetben, szükséges volt strukturális integritását stabilizálni gyógyászati készítményekben. Különböző kötőanyag kombinációkat használva kiterjedt összehasonlító vizsgálatok útján azt találtuk, hogy a nátrium-sztearil-fumarát alkalmazása segített a készítmény stabilizálásában. Az összes rokon vegyület és lakton képződés sokkal kisebb volt, amikor nátrium-sztearil-fumarátot használtunk kenőanyagként.

15

A Találmány Részletes Leírása

A jelen találmány szerint, a gyógyászati kompozíció egy vagy több vízdoldható és / vagy vízben diszpergálható töltőanyagot tartalmazhat granulációs szubsztrátumként vagy töltőanyagként.. A jelen találmányban használható vízdoldható töltőanyagok például, de nem korlátozóan, a laktóz, szacharóz, kalcium-karbonát, kalcium-foszfát, kalcium-hidrogén-foszfát, tribázisos kalcium-foszfát, sűrítető cukor, kalcium-szulfát, szorbit, mannit, és más poliolok, dextrátok, dextrin, dextróz, maltodextrin, és hasonlóak. Vízben diszpergálható töltőanyagok közé, amelyek vízben oldhatatlan gyógyászati kötőanyagokhoz vannak sorolva és könnyen diszpergálhatók vízben, tartoznak, de nem korlátozóan, cellulóz bázisú kötőanyagok, mint mikrokristályos cellulóz, porított cellulóz, keményítők mint búzakeményítő, előzsenatinált keményítő, agyagok vagy agyag ásványok, mint kaolin, bentonit, attapulgit, és hasonlóak.

30

A jelen találmány előnyös kivitelezésénél a gyógyászati kompozíció kalcium-karbonátot tartalmaz töltőanyagként.

A töltőanyag gyógyszerre vonatkoztatott mennyisége változhat a töltőanyag természete, fizikai-kémiai tulajdonságai, a készítmény teljes súlya és más hatáserősítő adalékok függvényében, amelyek a készítmény integrális részeként lehetnek jelen. Azonban, a töltőanyag 5 - 95 súly%,
5 előnyösen 15 - 80 súly% mennyiségben lehet jelen a gyógyászati kompozíció teljes súlyára vonatkoztatva.

A jelen találmány szerint, a gyógyászati kompozíció kenőanyagot tartalmazhat a fém szerszámozáshoz való tapadás megakadályozása céljából
10 és a porkeverék könnyű folyóképessége érdekében. A kenőanyagok közé, amelyek alkalmasak a jelen találmány szerinti gyógyászati kompozícióhoz, olyanok tartoznak, amelyek nem ellentétesen hatnak a készítmény stabilitására vagy gyógyászati hatékonyságára. A kiválasztott kenőanyagnak nem szabad lényegesen csökkentenie a jelen találmány szerinti kompozíció
15 megengedett tárolási idejét. A jelen találmányhoz alkalmas kenőanyagok jól ismertek a gyógyászati szakmában, mint például nátrium-sztearil-fumarát, palmitinsav, kalcium-sztearát, magnézium-sztearát, talkum, karnaubaviasz, cink-sztearát, szilícium-dioxid, hidrogénezett növényolaj és hasonló.

20 A jelen találmány előnyös kivitelezésénél a gyógyászati kompozíció nátrium-sztearil-fumarátot tartalmaz kenőanyagként.

A találmány szerinti kompozíció kenőanyagot 0.1% - 15% és előnyösen 0.2% - 10% mennyiségben tartalmazhat a kompozíció teljes súlyára
25 vonatkoztatva.

Más lehetséges és kiegészítő hatáserősítő anyagok, mint kötőanyagok, lazítóanyagok, felületaktív anyagok, csúsztatóanyagok, tapadásgátló anyagok, színezőanyagok és hasonlóak, amelyek a szakemberek előtt
30 hagyományosnak ismertek, adott esetben alkalmazhatók a találmány szerinti készítményben. A jelen találmányt nem szabad úgy értelmezni, mintha a gyógyászati kötőanyagok különleges kötőanyagára vagy osztályára korlátozódna. A gyógyászati hatáserősítő anyagoknak nagyon tisztának és kis

toxicitásúaknak kell lenniük, hogy alkalmasak legyenek a bekeverésre és alkalmazásra. Ezen hatáserősítő anyagok kiválasztását és a felhasználandó mennyiségeket a szakembernek kell eldöntenie és függ az adagolási forma típusától.

5

A gyógyászati kompozíció kötőanyagot tartalmazhat, hogy a porkeverékből kötött massa képződjön. Ez gyógyászatilag elfogadható, nem toxikus, vízzoldható és/vagy vízzoldhatatlan, kötőképességű szer lehet. A kompozíció több alkalmazható anyagból kiválasztott kötőanyagot tartalmazhat, amilyen például a búzakeményítő, poli(vinil-alkohol), mikrokrisztályos cellulóz, poli(vinil-pirrolidon), módosított búzakeményítő, cukrok, gyanták, metil-cellulóz, hidroxipropil-cellulóz és hasonlóak.

10

A jelen találmányban használt kötőanyag mennyisége olyan mértékű, amennyi szükséges ahhoz, hogy kívánt szilárdságú kötött masszát kapjunk, amely lehetővé teszi az optimális keménységű granulumok és tabletták készítését. A kötőanyag mennyisége 0.1% - 10%, előnyösen 0.25% - 7.5% lehet a kompozíció súlyára vonatkoztatva.

15

A jelen találmány szerint a kompozíció lazítóanyagot tartalmazhat. A jelen találmányban alkalmazható alkalmas lazítóanyagok közé tartozik a keményítő, croscarmellose nátrium, nátrium keményítő glikolát, crospovidone, térhálós karboximetil keményítő, magnézium-alumínium-szilikát, poliakrilin nátrium és hasonlóak. A lazítóanyag mennyisége 1% - 10%, előnyösen 2% - 7% a kompozíció teljes súlyára vonatkoztatva.

20

25

A jelen találmány szerint, a gyógyászati kompozíció felületaktív anyagot tartalmazhat, hogy könnyebb legyen a gyógyszer nedvesedése és oldódása. A használt felületaktív anyag a gyógyászati készítményekben hagyományosan használtakból választható ki, mint nátrium-lauril-szulfát, poli(oxi-etilén)/poli(oxi-propilén) kopolimerek (poloxamer), poliszorbátok (mint Tween 20, Tween 40, Tween 60 stb.) és hasonlóak.

30

A találmány szerinti kompozíció 1% - 5%, előnyösen 1.5% - 3.5% felületaktív anyagot tartalmazhat a kompozíció teljes súlyára vonatkoztatva.

5 A fenti ingredienseken kívül kolloid szilícium-dioxid, csúsztatóanyagok, talkum, és tapadásgátló anyagok. és vas-oxid mint színezőanyag, vihetők be a hordozóba.

10 A jelen találmányt nem szabad úgy értelmezni, mintha a gyógyászati kötőanyagok különleges kötőanyagára vagy osztályára korlátozódna. A hatáserősítő adalékok kiválasztását és a felhasználandó mennyiségeket a szakembernek kell eldöntenie. A gyógyászati hatáserősítő adalékok mennyiségét úgy kell megválasztani, hogy az említett kompozíció vizes dfiszperziójának pH-ja 6.5 és 8.5 között legyen.

15 A jelen találmány szerint a gyógyászati kompozíció vagy pasztillák, gyöngyök, granulumok, tabletták vagy kapszulák alakjában állítható elő.

20 A gyógyászati kompozíció a jelen találmány szerint választhatóan bevonható gyorsan oldódó vízdoldható filmbevonattal. A vízdoldható polimerek közé tartozik a hidroxipropilmetilcellulóz, hidroxipropilcellulóz és hasonló. A szilárd egység adagolási forma 1% - 10%, előnyösen 1% - 4% bevonóanyaggal látható el a kompozíció teljes súlyára vonatkoztatva.

25 A jelen találmány szerint, amelyben a gyógyászati kompozíció kapszula adagolási formában van, a kapszula burkolat kemény zselatin vagy lágy zselatin típusú lehet. Továbbá, keményítőből vagy hidroxipropilmetilcellulózból készült kapszulák is használhatók.

30 Stabilitás vizsgálatokat a különböző gyógyászati kompozíciókra vonatkozóan a gyorsított stabilitás tesztelésként ismert módszerrel végeztünk. Ezen vizsgálatok folyamán a mintákat magas hőmérséklet és magas rel. légnedvesség mellett (40°C / 75% rel. légnedvesség) tároltuk. A kívánt idő lejártával a mintákat megvizsgáltuk a gyógyszer tartalomra és a degradációs

termékekre vonatkozóan nagyteljesítményű folyadék kromatográfiás módszerrel (HPLC).

A jelen találmány szerint a gyógyászati kompozíciót pravastatin nátrium
5 olyan hordozóval történő összekeverésével állítjuk elő, amely legalább egy kötőanyagot és legalább egy kenőanyagot és választhatóan hozzáadott hatáserősítő adalékot, továbbá tapadásgátló és csúsztatóanyagokat tartalmaz.

10 Vagyilagosan a gyógyászati kompozíció az előbb említett ingrediensek közül csupán egy kenőanyag rész összekeverésével készül. A keverék összetömörített tekercs és azután szemnagyság szerint van osztályozva, hogy granulumokat kapjunk. A granulumok kapszulákba tölthetők vagy tablettákká sajtolhatók.

15 A jelen találmány azon kivitelezéseiben, ahol az előbbi kompozíció gömbalakú pasztilla vagy gyöngyök formájában van, extrudálás és gömbképzési módszerek vagy nagy nyíró granuláláson alapuló vagy fluidágyas módszerek használhatók. Egyedi pasztillák ipari méretben
20 előállíthatók rombusz alakot és pirulákat vágó gépek használatával.

A következő példák tovább szemléltetik a jelen találmányt és nem úgy kell értelmezni mintha korlátoznák a találmány alkalmazhatósági körét, de a fenti leírással együtt a jelen találmány további megértéséről gondoskodnak és
25 a találmány szerinti kompozíció előállítási műveletét körvonalazzák.

1. Példa

30 Ez a példa a jelen találmányt tablettá formájában szemlélteti száraz előállítási eljárást és nátrium-sztearil-fumarátot használva kenőanyagként, a kompozíció összetétele az 1. táblázat szerinti.

1. Táblázat

Ingrediensek	Súly%
Pravastatin nátrium	10
Laktóz, vízmentes	75.5
Kalcium-karbonát & Maltodextrin (Calcarb 4450 PG)	12.5
Nátrium-sztearil-fumarát	2.0

Pravastatin nátriumot, laktózt, kalcium-karbonátot és maltodextrint és nátrium-sztearil-fumarátot összekevertünk és átszitáltuk 355 μm mesh szitán (British Standard Sieve (BSS) No. 44). A keveréket közvetlenül tablettákká préseltük.

A préselt tablettákat alumínium szalagokba csomagoltuk és 40°C-on és 75% relatív légnedvesség mellett tároltuk. Stabilitás vizsgálatot végeztünk, hogy meghatározzuk a gyógyszer tartalmát és az összes bomlásterméket. Az eredmények a 2. Táblázatban láthatók.

2. Táblázat

Stabilitás paraméterek	Idő	
	Kezdeti	3 hónap
Elemzési minta	106.5%	106.5%
Összes bomlástermék	0.409%	1.271%
A vizes diszperzió pH-ja	8.27	8.21

Az eredmények azt mutatják, hogy még 3 hónap múlva sincs jelentős különbség az elemzési mintában, a bomlástermékekben vagy a készítmény vizes diszperziójának pH-jában.

2. Példa

Ez a példa a jelen találmányt tablettá formájában croscarmellose nátriummal, mint lazítóanyaggal, szemlélteti. A gyógyászati kompozíció a 3. Táblázatban látható.

3. Táblázat

Ingrediensek	tömeg%
Pravastatin nátrium	13.3
Laktóz, vízmentes	64.0
Croscarmellose nátrium	4.0
Kalcium-karbonát & Maltodextrin (Calcarb 4450 PG)	16.7
Nátrium-sztearil-fumarát	2.0

5

A tablettákat elkészítettük és az 1. Példa szerint csomagoltuk. A tablettákat stabilitásra vizsgáltuk, miként az 1. Példában és az eredmények a 4. Táblázatban láthatók.

10

4. Táblázat

Stabilitás paraméterek	Idő	
	Kezdeti	3 hónap
Elemzési minta	99.8%	98.5%
Összes bomlástermék	0.523%	1.250%
A vizes diszperzió pH-ja	8.22	8.20

Az eredmények azt mutatják, hogy még 3 hónap múlva sincs jelentős különbség az értékekben.

15

3. Példa

Ez a példa a jelen találmányt tablettá formájában szemlélteti száraz eljárást alkalmazva az előállításra az 5. Táblázatban megadott kompozícióval

20

5. Táblázat

Ingrediensek	tömeg%
Pravastatin nátrium	13.33
Laktóz, vízmentes	84.67
Nátrium-sztearil-fumarát	2.0

A Pravastatin nátriumot, laktózt és nátrium-sztearil-fumarátot összekevertük és átszitáltuk 355 μm -es mesh szitán (British Standard Sieve (BSS) No. 44). A keveréket közvetlenül tablettákká préseltük.

5

A préselt tablettákat nagysűrűségű polietilén (HDPE) palackokba csomagoltuk, amelyeket indukciósan lezártunk és 40°C-on és 75% rel. légnedvesség mellett tároltunk. Stabilitást jelző vizsgálati műveleteket végeztünk, hogy meghatározzuk a gyógyszer tartalmát és a bomlásanyagok mennyiségét. Az eredmények a 6. táblázatban láthatók.

10

6. Táblázat

Stabilitás paraméterek	Idő	
	Kezdeti	3 hónap
Elemzési minta	95.3%	95.8%
Összes bomlástermék	0.572%	0.678%
A vizes diszperzió pH-ja	7.38	7.37

Az eredmények azt mutatják, hogy még 3 hónap múlva sincs jelentős különbség az elemzési mintában, a bomlástermékekben vagy a készítmény vizes diszperziójának a pH-jában.

15

Miközben ezt a találmányt nyomtatékosan az előnyös megvalósításokra írtuk le, nyilvánvaló a szakemberek előtt, hogy használhatók a jelen találmány előnyös módszereinek változatai is és a találmány másképp is megvalósítható, miként itt speciálisan le van írva. Azonkívül, jelen találmányhoz tartozik minden módosítás, amelyeket a találmány szelleme és

20

alkalmazhatósági köre magában foglal, miként azt a következő igénypontok meghatározzák.

Miközben a jelen találmányt a specifikus megvalósításai szerint írtuk le,
5 bizonyos módosítások és ekvivalens megoldások nyilvánvalóak a szakemberek előtt és ezek a találmány alkalmazhatósági körébe tartoznak.



SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Gyógyászati kompozíció, amely stabil és alkalmas orális alkalmazásra, azzal jellemezve, hogy hatékony mennyiségű pravastatint vagy
5 gyógyászatilag elfogadható sóit és hordozót tartalmaz, az említett hordozó legalább egy töltőanyagot és legalább egy kenőanyagot tartalmaz, minek következtében az említett kompozíció vizes diszperziójának a pH-ja 6.5 és 8.5 közötti.
2. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati kompozíció, azzal jellemezve, hogy
10 a töltőanyag vízzoldható, vízben diszpergálható anyag, és azok keveréke.
3. A 2. igénypont szerinti gyógyászati kompozíció, azzal jellemezve, hogy a vízzoldható töltőanyag az alábbiak valamelyike: kalcium-karbonát, kalcium-foszfát, kalcium-hidrogén-foszfát, tribázisos kalcium-foszfát, kalcium-szulfát, sűrítető cukor, laktóz, szacharóz, szorbit, mannit,
15 dextrátok, dextrin, dextróz, maltodextrin és ezek keverékei.
4. A 2. igénypont szerinti gyógyászati kompozíció, azzal jellemezve, hogy a vízben diszpergálható töltőanyag az alábbiak valamelyike: cellulóz, cellulóz származékok, keményítő, keményítőszármazékok, agyag, agyag ásványok és ezek keverékei.
- 20 5. A 3. igénypont szerinti gyógyászati kompozíció, azzal jellemezve, hogy a töltőanyag kalcium-karbonát.
6. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati kompozíció, azzal jellemezve, hogy a töltőanyag mennyisége az említett kompozíció súlyára vonatkoztatva 5% - 95%.
- 25 7. A 6. igénypont szerinti gyógyászati kompozíció, azzal jellemezve, hogy a töltőanyag mennyisége az említett kompozíció súlyára vonatkoztatva 15% - 80%.
8. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati kompozíció, azzal jellemezve, hogy a kenőanyag az alábbiak valamelyike: nátrium-sztearil-fumarát, palmitinsav, kalcium-sztearát, magnézium-sztearát, cink-sztearát,
30 talkum, karnaubaviasz, szilícium-dioxid, hidrogénezett növényolaj, és ezek keverékei.



9. A 8. igénypont szerinti gyógyászati kompozíció, azzal jellemezve, hogy a kenőanyag nátrium-sztearil-fumarát.
10. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati kompozíció, azzal jellemezve, hogy a kenőanyag mennyisége az említett kompozíció súlyára vonatkoztatva 0.1% - 15%.
11. A 10. igénypont szerinti kompozíció, azzal jellemezve, hogy a kenőanyag mennyisége az említett kompozíció súlyára vonatkoztatva 0.2% - 10%.
12. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati kompozíció, azzal jellemezve, hogy a kompozíció továbbá hatáserősítő adalékokat tartalmaz, mint például kötőanyagokat, lazítóanyagokat, felületaktív anyagokat és ezek keverékeit.
13. A 12. igénypont szerinti gyógyászati kompozíció, azzal jellemezve, hogy a kötőanyag az alábbiak valamelyike: búzakeményítő, poli(vinil-alkohol), mikrokristályos cellulóz, poli(vinil-pirrolidon), módosított búzakeményítő, cukrok, gyanták, metil-cellulóz, hidroxipropil-cellulóz és ezek keverékei.
14. A 12. igénypont szerinti gyógyászati kompozíció, azzal jellemezve, hogy a kötőanyag mennyisége az említett kompozíció súlyára vonatkoztatva 0.1% - 10%.
15. A 12. igénypont szerinti gyógyászati kompozíció, azzal jellemezve, hogy a lazítóanyag az alábbiak valamelyike: croscarmellose nátrium, keményítő, nátrium keményítő glikolát, crospovidone, térhálós karboximetil-keményítő, magnézium-alumínium-szilikát, poliakrilin kálium, és ezek keverékei.
16. A 12. igénypont szerinti gyógyászati kompozíció, azzal jellemezve, hogy a lazítóanyag mennyisége az említett kompozíció súlyára vonatkoztatva 1% - 10%.
17. A 12. igénypont szerinti gyógyászati kompozíció, azzal jellemezve, hogy a felületaktív anyag az alábbiak valamelyike: nátrium-lauril-szulfát, poli(oxi-etilén)/poli(oxi-propilén) kopolimer, poliszorbátok, és ezek keverékei.

18. A 12. igénypont szerinti gyógyászati kompozíció, azzal jellemezve, hogy a felületaktív anyag mennyisége az említett kompozíció súlyára vonatkoztatva 1% - 5%.
19. A 12. igénypont szerinti gyógyászati kompozíció, azzal jellemezve, hogy a kompozíció továbbá csúsztatóanyagokat, tapadásgátló anyagokat, színezőanyagokat vagy ezek keverékeit tartalmazza.
20. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati kompozíció, azzal jellemezve, hogy az adagolási forma az alábbiak valamelyike: pirulák, gyöngyök, granulumok, tabletták és kapszulák.
21. A 20. igénypont szerinti gyógyászati kompozíció, azzal jellemezve, hogy a tablettá gyorsan oldódó, vízben oldható polimer filmmel van bevonva.
22. A 20. igénypont szerinti gyógyászati kompozíció, azzal jellemezve, hogy a kapszulaburkolat zselatinból, hidroxipropilmetilcellulózból vagy keményítőből van.
23. Száraz eljárás gyógyászati kompozíció előállítására, amely kompozíció stabil és alkalmas orális alkalmazásra, hatékony mennyiségű pravastatint vagy gyógyászatilag elfogadható sóit és hordozót tartalmaz, az említett hordozó legalább egy töltőanyagot és legalább egy kenőanyagot tartalmaz, minek következtében az említett kompozíció vizes diszperziójának a pH-ja 6.5 és 8.5 közötti.
24. A 23. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a száraz eljárás közvetlen préselés vagy száraz granulálás.
25. A 24. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a száraz granulálást granulálással vagy hengerléses tömörítéssel végezzük.
26. A 23. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a töltőanyag vízzoldható, vízben diszpergálható anyag, vagy ezek keveréke lehet.
27. A 26. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a vízzoldható töltőanyag az alábbiak valamelyike: kalcium-karbonát, kalcium-foszfát, kalciumhidrogén-foszfát, tribázisos kalcium-foszfát, kalcium-szulfát, sűrítendő cukor, laktóz, szacharóz, szorbit, mannit, dextrátok, dextrin, dextróz, maltodextrin és ezek keverékei.
28. A 26. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a vízben diszpergálható töltőanyag az alábbiak valamelyike: cellulóz, cellulóz

származékok, keményítő, keményítőszármazékok, agyag, agyag ásványok és ezek keverékei.

29. A 26. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a töltőanyag kalcium-karbonát.
- 5 30. A 23. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a töltőanyag mennyisége 5% - 95% az említett kompozíció súlyára vonatkoztatva.
31. A 30. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a töltőanyag mennyisége az említett kompozíció súlyára vonatkoztatva 15% - 80%.
- 10 32. A 23. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a kenőanyag az alábbiak valamelyike: nátrium-sztearil-fumarát, palmitinsav, kalcium-sztearát, magnézium-sztearát, cink-sztearát, talkum, karnaubaviasz, szilícium-dioxid, hidrogénezett növényolaj, és ezek keverékei.
33. A 32. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a kenőanyag nátrium-sztearil-fumarát.
- 15 34. A 23. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a kenőanyag mennyisége az említett kompozíció súlyára vonatkoztatva 0.1% - 15%.
35. A 34. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a kenőanyag mennyisége az említett kompozíció súlyára vonatkoztatva 0.2% - 10%.
- 20 36. A 23. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a kompozíció továbbá hatás erősítő adalékokat tartalmaz, mint például kötőanyagokat, lazítóanyagokat, felületaktív anyagokat és ezek keverékeit.
- 25 37. A 36. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a kötőanyag az alábbiak valamelyike: búzakeményítő, poli(vinil-alkohol), mikrokristályos cellulóz, poli(vinil-pirrolidon), módosított búzakeményítő, mikrokristályos cellulóz, poli(vinil-pirrolidon), módosított búzakeményítő, cukrok, gyanták, metil-cellulóz, hidroxipropil-cellulóz és ezek keverékei.
38. A 36. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a kötőanyag mennyisége az említett kompozíció súlyára vonatkoztatva 0.1% - 10%.
- 30 39. A 36. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a lazítóanyag az alábbiak valamelyike: croscarmellose nátrium, keményítő, nátrium keményítő glikolát, crospovidone, térhálós karboxi-metil-keményítő, magnézium-alumínium-szilikát, poliakrilin kálium, és ezek keverékei.

40. A 36. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a lazítóanyag mennyisége az említett kompozíció súlyára vonatkoztatva 1% - 10%.
41. A 36. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a felületaktív anyag az alábbiak valamelyike: nátrium-lauril-szulfát, poli(oxi-
5 etilén)/poli(oxi-propilén) kopolimer, poliszorbátok, és ezek keverékei.
42. A 36. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a felületaktív anyag mennyisége az említett kompozíció súlyára vonatkoztatva 1% - 5%.
43. A 36. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a kompozíció
10 továbbá csúsztatóanyagokat, tapadásgátló anyagokat, színezőanyagokat vagy ezek keverékeit tartalmazza.
44. A 23. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az adagolási forma az alábbiak valamelyike: pirulák, gyöngyök, granulumok, tabletták és kapszilák.
- 15 45. A 44. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a tablettá gyorsan oldódó, vízben oldható polimer filmmel van bevonva.
46. A 44. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a kapszulaburkolat zselatinból, hidroxipropilmetilcellulózból vagy keményítőből van.

Luch Tamás

SWORKS Kft.
1134 Bp., Dévai u. 22-24/E/III.12.
MESTER TAMÁS
szabadalmi ügyvivő

nyq2 nélkül

2004. 09. 21.

PK