

17731

A2

P04 1732

78.268/ZSO

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Kopolimerek használata aktív szerként peptidet és fehérjét
tartalmazó galenikus formák előállításához

KIVONAT

A találmány kopolimerekkel vagy kopolimer keverékekkel foglalkozik, melyek a galenikus formák bevonószereként akrilsav vagy metakrilsav C_1 - C_4 alkilésztereket tartalmaznak, mely formák olyan magból állnak, ami gyógyszerészetileg aktív szerként peptideket vagy fehérjéket tartalmaz.

R

S. B. G. & K.
Szabadalmi Ügyvivői Iroda
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 461-1000, Fax: 461-1099

78.268/ZSO

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Kopolimerek használata aktív szerként peptidet és fehérjét tartalmazó galenikus formák előállításához

A jelen találmány aktív szerként peptidet és fehérjét tartalmazó gyógyszerészeti formák előállításához kopolimerek használatával foglalkozik, valamint a szóban forgó használattal kapott gyógyszerészeti formákra vonatkozik.

A szakirodalomban leírták a terápiásan aktív fehérjék orális beadását [5,591,433, 5,629,001, 5,783,193 és 6,174,529 B1 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi bejelentések]. A terápiásan aktív fehérjék példái az autoimmun betegségek kezelésére szolgáló inokulumok (vakcinák), fehérjék, vagy olyan fehérjék, melyeket a szervek átültetésében az idegen szövetek kilökésének megakadályozására alakítottak ki. Erre a célra a fehérjét magokon (nonpareilek) szerelték ki, stabilizáló szerrel, mint például laktózzal, mannittal vagy trehalózzal együtt, melyek szerepe a folyamat következő lépésében a polimer szerekekkel végzett bevonatolás károsító hatását kivédeni, valamint a bélrendszeri védelem biztosítása. Vizes körülmények között kizárólag emulziós polimereket használtak polimer bevonó szerként. A megfelelő polimerek példái a következők: hidroxipropil-metil-cellulóz-acetát-szukcinát vagy EUDRAGIT® L 30 D, ami a metil-metakrilát és a metakrilsav 50-50 tömeg%-os kopolimere. A polimer adjuvánsokkal együtt használható például 0-30

tömeg% képlékenyítő, 0-3 tömeg%% talkum és 0-0,0025 tömeg% habzástgátló szer, mint például szilikon vagy szorbitán-szeszkvioleát. A bevonat elkészítési hőmérséklete 30-50 °C között előnyös.

A jelen találmánnyal összefüggésben használat kopolimerek a szakirodalomból már ismertek [EP 0704207 A2 és EP 0704208 A2 számú szabadalmi bejelentések]. Az EP 0704207 A2 számú szabadalmi bejelentés gyógyszerbevonáshoz hőre lágyuló műanyagokat írt le, melyek a gyomornedvben oldhatók. Ezek a kopolimerek 16-40 tömeg% akrilsavat vagy metakrilsavat, 30-80 tömeg% metil-akrilátot és 0-40 tömeg% más akrilsavat és metakrilsav alkilésztert tartalmaznak.

Az EP 0704208 A2 számú szabadalmi bejelentés bevonó szereket írt le, valamint a gyógyszerbevonatokhoz kötőanyagokat, melyek a gyomornedvben képesek feloldódni. Vannak olyan kopolimerek, melyek 10-25 tömeg% metakrilsavat, 40-70 tömeg% metil-akrilátot és 20-40 tömeg% metil-metakrilátot tartalmaznak. A bejelentés nem csak egyrétegű bevonatokat, hanem többrétegű bevonatokat is leírt. Ezek a formák magot tartalmaznak, ami például bázisra vagy vízre érzékeny aktív alkotórészt tartalmaz, és a bevonó rétegek egymástól történő elkülönítésére szolgáló anyagból állnak, mint például cellulózéterből, cellulózészterből vagy EUDRAGIT® típusú kationos poli-metakrilátot, például EUDRAGIT® RS-t és RL-t is tartalmaznak, mely esetekben a formát a fentiekben említett további bevonattal együtt szerelik ki, melyek a gyomornedvekben feloldódnak.

Az EP 0704208 A2 számú szabadalmi bejelentés 4. példájában olyan pelletekből álló aktív anyag kibocsátását írták le, mely bisz-akodilt tartalmaz, és amelyet kopolimerrel vontak be, mely 70 tömeg% metil-akrilátot, 20 tömeg% metil-metakrilátot és 10 tömeg% metakrilsavat tartalmaz. A bennük lévő aktív anyag $\text{pH} = 6,8$ értéken mindössze 45 perc alatt 99 %-ban kiszabadul. A további példák azt mutatják, hogy a kopolimerrel bevont üveggyöngyök a feloldódást biztosítják. A kiindulási $\text{pH} = 7,0$; melynek görbéje meredekké válik. A további példákban a metilénkéék kibocsátását mutatják be az analóg módon bevont tablettákból. A kopolimerrel bevont tabletták 65 tömeg% metil-akrilátot, 25 tömeg% metil-metakrilátot és 10 tömeg% metakrilsavat tartalmaztak, ezek még a $\text{pH} = 6,8$ pufferben sem oldódtak fel 60 per alatt, de a $\text{pH} = 7,5$ pufferben 50 perc alatt szétestek.

A szakirodalomban leírtak olyan polimerrel bevont tablettákat és pelleteket, melyek 65 tömeg% metil-akrilátot, 25 tömeg% metil-metakrilátot és 10 tömeg% metakrilsavat tartalmaztak [Petereit és mtsai: Conference Abstract, AAPS Meeting in Boston, (1997), "Practical experiences with a new anionic methacrylic acid copolymer dispersion containing methyl methacrylate and methyl acrylate as structural monomers"]. Az ilyen típusú kopolimerek az aktív alkotórész felszabadulását csak körülbelül $\text{pH} = 7,0$ körüli vagy magasabb értéken teszik lehetővé, és ezért az aktív alkotórésznek a bél felsőbb szakaszaiban történő kibocsátásához felelnek meg.

Ennek megfelelően az EUDRAGIT® L 30 D kopolimer bevonatok, melyek 50 tömeg% etil-akrilátot és 50 tömeg% metakrilsavat tartalmaznak biztosítják az aktív alkotórész kibocsátását, melynek bizonyos mértékű idő előtti megvalósulása nem kívánt. Ez néhány esetben, amikor az aktív tényező fehérje vagy peptid különösen kritikus, mivel ezek az anyagok a bélszakaszokban jelen lévő enzimek proteolitikus hatásának kitéttek. Egy további probléma fehérje és peptid aktív alkotók esetében struktúrájuk denaturálhatósága. Ez különösen a gyógyszerészeti forma tárolása alatt lehet teljes vagy részleges, mivel a polimer bevonat vagy az adjuváns, mint például képlékenyítő, savas csoportokat tartalmaz, mely utóbbi a készítményben szintén szerepelhet.

Ezért a jelen találmány tárgya gyógyszerészeti formák biztosítása, melyek különösen akkor felelnek meg, amikor az aktív alkotórész fehérje vagy peptid.

A cél megvalósítását a gyógyszerészetileg aktív fehérje vagy peptid anyagokból álló magok bevonó szereként olyan kopolimer vagy kopolimer keverék használatával értük el, mely kopolimert vagy az akrilsav vagy a metakrilsav C_1 - C_4 alkilésztereinek kopolimer keverékét tartalmazza, mely csak metakrilsavat, vagy a keverékhez képest 5-25 tömeg% metakrilsavat tartalmaz.

A jelen találmány gyakorlatában megfelelően az így kapott gyógyszerészeti forma magból, mely az aktív anyagot, tehát peptidet vagy fehérjét tartalmazza, és kopolimer vagy az akrilsav vagy a metakrilsav C_1 - C_4 alkilésztereinek kopolimer keverékéből áll,

mely csak metakrilsavat, vagy a keverékhez képest 5-25 tömeg% metakrilsavat tartalmaz.

A jelen találmány használata olyan gyógyszerészeti formákhoz vezet, melyek az USP kibocsátási vizsgálatokban aktívak, ahol az aktív anyag kibocsátását a kezdet után 3 órával határozzák meg, melyeket a következők jellemeznek:

- ☐ pH = 1,2, kevesebb mint 20 %, előnyösen kevesebb mint 10 % kibocsátás,
- ☐ pH = 6,8, kevesebb mint 20 %, előnyösen kevesebb mint 10 % kibocsátás,
- ☐ pH = 7,2, 20-80 %, előnyösen 35-70 % kibocsátás,
- ☐ pH = 7,5, 80-100 %, előnyösen 90-98 % kibocsátás.

Az USP kibocsátási vizsgálat (USP XXIV, B módszer szerint, az "enterikusan bevont termékekhez módosítva") a szakirodalomban jártas szakemberek számára ismert. A kísérleti körülmények a következők: keverőlapátos eljárás, 100 rpm, 37 °C-on; pH = 1,2 0,1 M HCl-lel állítva, pH = 6,8, 7,2 vagy 7,5, amikor is a 0,2 M foszfát puffert 2 M NaOH-val vagy HCl-lel állítottuk a megfelelő értékre.

A jelen találmány szerint használt kopolimerek a szakirodalomban ismertek [EP 0704208 A2 számú szabadalmi bejelentés] és gyökös polimerizációval állíthatók elő, előnyösen 50-68, előnyösen 60-67 tömeg% metil-akrilát, 27-45, előnyösen 21-32 tömeg% akrilsav vagy metakrilsav C₁-C₄ alkil-észterek és 5-20, előnyösen 8-12 tömeg% metakrilsav emulzió polimerizációjával.

Nyilvánvaló, hogy a metil-akrilát tartalom különösen kritikus. Ha ez magasabb mint 68 tömeg%, akkor ez a polimer bevonat gyors feloldódásának kedvez, még körülbelül 6,8 pH értéken is, mely nem előnyös. A metil-akrilát 50-68, előnyösen a 60-67 tömeg%-os tartományában a kívánt kibocsátási tulajdonságok elérhetők, azonosan kritikus tartalmú 5-20, előnyösen 8-12 tömeg%-os metakrilsavval kombinálva.

Az akrilsav vagy a metakrilsav megmaradó C_1 - C_4 alkilészterei szintén jelen vannak, ami látszólag kevésbé fontos a kibocsátás szempontjából. Az előnyben részesített akrilsav vagy metakrilsav C_1 - C_4 alkilészterek a következők: etil-akrilát, butil-akrilát és butil-metakrilát; a metil-metakrilátot különösen előnyben részesítjük.

A polimer bevonathoz természetes kopolimert és polimer keverékeket is használhatunk, mely előbbi 20-40 tömeg% etil-akrilátot és 60-80 tömeg% metil-metakrilát tartalmaz, míg utóbbi 25-60 tömeg% metakrilsavat és 75-40 tömeg% metil-metakrilátot vagy 75-40 tömeg% etil-akrilátot tartalmaz, amikor is a metakrilsav aránya a keverékben 5-25 tömeg%. Az ilyen keverékek a szakirodalomban ismertek [EP A 152038 vagy EP A 208213 számú szabadalmi bejelentések].

A használatra kijelölt kopolimerek előnyösen vizes diszperzióban találhatók, melyek szilárd tartalma például 20-50 tömeg%, és amelyeket ismert módon az aktív anyagot tartalmazó magok vagy pelletek porlasztásos bevonására alkalmazzák.

A bevonat tömege a gyógyszerészetileg aktív anyagot tartalmazó mag tömegéhez képest 5-80, előnyösen 10-40 tömeg%.

A gyógyszerek, melyeket a szóban forgó használattal kapunk, magot tartalmaznak, mely a gyógyszerészetileg aktív anyagot tartalmazza, ami peptid vagy fehérje, és ezen kívül polimer bevonatból állnak, melyek kopolimerek vagy az akrilsav vagy a metakrilsav C_1 - C_4 alkilésztereinek kopolimer keveréke, mely csak metakrilsavat, vagy a keverékhez képest 5-25 tömeg% metakrilsavat tartalmaz.

A gyógyszerészeti forma polimer bevonattal biztosítható kopolimer formában, mely 50-68 tömeg% metil-akrilátot, 27-45 tömeg% akrilsav vagy metakrilsav C_1 - C_4 alkilésztereket, valamint 5-20 tömeg% metakrilsavat tartalmaz.

A gyógyszerészeti forma a fentieken kívül neutrális kopolimerből és polimer keverékekből álló polimer bevonattal is biztosítható, mely előbbi 20-40 tömeg% etil-akrilátot és 60-80 tömeg% metakrilátot és kopolimert tartalmaz, míg az utóbbi 25-60 tömeg% metakrilsavat és 75-40 tömeg% metil-metakrilátot vagy 75-40 tömeg% etil-akrilátot tartalmaz.

Az adjuvánsok megfelelnek a gyógyszerészeti összetételekben általánosan használt adjuvánsoknak, ez a találmány szempontjából nem kritikus pont; ezek egyébként standard módon beépíthetők.

A magok:

A bevonáshoz a szubsztrátok vagy a magok tabletták, szemcsék, pelletek és szabályos vagy szabálytalan kristályok. A szemcsék, pelletek vagy kristályok mérete rendszerint 0,01-2,5 mm, és ez tablettáknál 2,5-30,0 mm. A szubsztrát rendszerint az aktív alkotórész 1-95 %-át tartalmazza, és ha szükséges, akkor további gyógyszerészeti adjuvánst is tartalmaz. A standard termelési eljárások a következők: közvetlen préselés, száraznyomás, nedvesített vagy szinterezett szemcsézés, az extrúziót követő kerekítés, nedves vagy száraz szemcseképzés, vagy közvetlen pelletképzés (például lemezeken), vagy a porok kapcsolása (porrétegezés) gyöngyre, melyek aktív anyagot nem tartalmaznak (nonpareilek) vagy részecskék kialakítása, melyek az aktív anyagot tartalmazzák.

Az aktív alkotórész mellett a magok további gyógyszerészeti adjuvánsokat tartalmazhatnak: kötőanyagokat, mint például laktózt, cellulózt és cellulózszármazékokat, polivinil-pirrolidont (PVP), humektantokat, szétesést elősegítő anyagokat, síkosítókat, dezintegráló szereket, keményítőt és keményítő-származékokat, cukrokat, szolubilizálókat vagy más szereket.

A magok a gyógyszerészetileg aktív anyaggal standard módon biztosíthatók, felhasználva vizes kötőanyagokat, a formában a megfelelő aktív alkotók biztosítására, például aktív por forma szubsztrát részecskéken (nonpareilek). Az aktív anyag magok (pellet) különböző mérettartományban nyerhetők (mint például 0,7-1 mm) szárítással és szitálással. Többek között ezt az eljárást "por-rétegezésnek" nevezik.

A gyógyszerészetileg aktív anyag

A szerves makromolekulák egyik csoportjába a fehérjék vagy a peptidek tartoznak, melyek peptidkötéssel összekapcsolt aminosavakból állnak. Az egymáshoz kapcsolódó aminosavak sorrendje (aminosavszekvencia) adja a fehérjék elsődleges struktúráját. Ha az ilyen peptidlánc részek három dimenzióban összekapcsolódnak (például hidrogénhid kötések révén), akkor helixszerű struktúrákat (α -helix), vagy lemezes struktúrát alakítanak ki, amit másképpen másodlagos struktúrának neveznek. A további kölcsönhatások (ionos és hidrofób kölcsönhatások, valamint diszulfid hídakat tartalmazó vegyületek) a polipeptid lánc tekeredésével a polipeptidlánc különböző részei között létrehozzák a harmadlagos struktúrát. Több azonos vagy eltérő lánc együtt kialakítja a negyedleges struktúrát (mint például a hemoglobinban).

A gyógyszerészetileg aktív anyag például lehet enzim, peptid-hormon, immunmódosító fehérje, antigén vagy ellenanyag.

A gyógyszerészeti aktív anyag lehet például a pankreatin, az inzulin, a humán növekedési hormon (hGH), a karboplatin, az intron A, a kalcitonin, a kromalin, az interferon, a kalcitonin, a granulocita kolónia stimuláló faktor (G-CSF), az interleukin, a paratiroid hormonok, a glukagon, a pro-szomatosztatin, a szomatosztatin, a detirelix, a cetorelix, a vazopresszin, az 1-dezaminocisztein-8-D-arginin vazopresszin, a leuprolid-acetát vagy antigén, amit füvekből vagy más növényekből nyerhetünk, mint

amilyenek például például a rizs, búza, árpa, zab, bermudafű, lófarok, juhar, szil, tölgy, szikomórfa, nyár, cédrus, zsurló, bogáncs.

Az ellenanyagok az immunglobulin csoport endogén albumin vegyületei, az idegen szerves vegyületekkel (antigének) együtt agglutinálódnak, elárasztva a testet ártalmatlan komplexek formájában. Az ellenanyagok a magasabb rendű állatok és az emberek nyirokcsomóiban keletkeznek. Az immunitás akkor lép fel, amikor az ellenanyagok kellő mennyiségben fordulnak elő, vagy felgyorsult mennyiségben termelődnek. Ha túl sok ellenanyag keletkezik, akkor hirtelen agglutináció lép fel, ami allergiás szimptómákban jelentkezik.

Az Ig-G-t és a szülői sejtekből származó sejtekben képződő monoklonális ellenanyagokat a terápiában széles körben használják.

Dózisformák

A leírt (orális) gyógyszerészeti forma bevonatos tablettáként állítható elő, mely tablettákat összenyomott pelletekből alakítják ki, vagy a pelleteket kapszulába töltik, melyek például zselatinból, keményítőből vagy cellulózszármazékokból készülnek.

A standard gyógyszerészeti adjuvánsok

A standard gyógyszerészeti adjuvánsok ismert módon a gyógyszerészeti forma előállítása során beépíthetők. Ezek az adjuvánsok előfordulhatnak a magban vagy a bevonatban.

Száraz folyást biztosító szerek (ragadásgátló szerek)

A száraz folyást biztosító szerek a következő tulajdonságokkal bírnak: nagy a specifikus felszínük, kémiaailag inertek, szabad folyásra képesek és finoman oszthatók. Ezen tulajdonságok alapján a polimerek ragadósságát csökkentik, melyek funkcionális csoportként poláros ko-monomereket tartalmaznak. A szárazfolyást biztosító szerek példái a következők: alumínium-oxid, magnézium-oxid, kaolin, talkum, szilika (Aerosils), bárium-szulfát és cellulóz.

Kibocsátást elősegítő szerek

Ezek példái a következők: zsírsavak vagy zsírsavamidok észterei, alifás hosszúláncú karboxilsavak, zsírsavalkoholok és észterek, hegyi vagy paraffin viaszok és fémszappanok, míg a következőket csak megemlíjtük: glicerín-monosztearát, sztearilalkohol, glicerín-behénsavészterek, cetilalkohol, palmitinsav, carnauba viasz. A standard arányok a kopolimerhez viszonyítva 0,05-5 tömeg%, előnyösen 0,1-3 tömeg%.

További standard gyógyszerészeti adjuvánsok

E kategória példái a következők: stabilizálók, színezők, antioxidánsok, nedvesítő szerek, pigmentek, fényesítők, stb. Ezeket főleg folyamat elősegítőként alkalmazzák, és ezek az előállítási folyamat megbízhatóságát és ismételhetőségét biztosítják, valamint a hosszabb önéletidőt. A további standard

gyógyszerészeti adjuvánsok a kopolimerhez képest 0,001-30 tömeg%, előnyösen 0,1-10 tömeg% arányokban fordulhatnak elő.

Képlékenyítők

A kopolimert vagy a kopolimer keveréket előnyösen legfeljebb 10 tömeg%, például 1-7 tömeg% képlékenyítővel állítjuk elő. Képlékenyítőként megfelelő anyagok rendszerint 100 és 20000 molekulatömeg tartományban előforduló egy vagy több hidrofíl csoportot tartalmazó vegyületek, azaz a molekulában hidroxil-, észter- vagy aminocsoportok fordulnak elő. A megfelelő anyagok a citrátok, ftalátok, szebakátok és a ricinusolaj. A megfelelő képlékenyítők példái a következők: citromsav-alkilészterek, glicerínészterek, ftálsav-alkilészterek, szebacinsav-alkilészterek, szukrózészterek, szorbitánészterek, dibutil-szebakát és polietilénglikolok (4000-20000). Az előnyben részesített képlékenyítők a tributil-citrát, a trietil-citrát, az acetiltriethyl-citrát, a butil-szebakát és a dietil-szebakát.

Példák

EUDRAGIT® FS 30 D = 30 % diszperzió, mely a következő összetételű kopolimert tartalmazza: 65 tömeg% metil-akrilát, 25 tömeg% metil-metakrilát és 10 tömeg% metakrilsav.

EUDRAGIT® NE 30 D: 30% diszperzió, mely a következő összetételű kopolimert tartalmazza: 30 tömeg% etil-akrilát és 60-70 tömeg% metil-metakrilát.

EUDRAGIT® L 30 D-55: 30 % diszperzió, mely a következő összetételű kopolimert tartalmazza: 50 tömeg% metakrilsav és 50 tömeg% etil-akrilát.

1. A fehérjét tartalmazó magok előállítása

500 g placebo pelletet GPCG 1 folyadékágy készülékben (GLATT Co., Binzen, Germany) bevontunk a következő összetételű oldattal: 9 g csirke tojás albumin (ovalbumin), 45 g laktóz D 80 és 45 g Collidon 25, 396 g víz. A porlasztási sebesség 0,7 g/perc. A termék hőmérsékletét 24-26 °C között tartottuk, ez nem haladta meg a 30 °C-ot azt ezt követő szárítási lépésben sem, amit szárítókészülékben végeztünk. Ezek után a pelleteket 0,5 % szilikával (AEROSIL 200) összekevertük és egy éjszakán át szárítottuk.

2. A magasabb pH-n oldódó anionos polimerrel végzett bevonás

Az 1. példa szerinti 500 g ovalbumin pelletet GPCG 1 folyadékágyas készülékben (GLATT Co., Binzen, Germany) filmképző spray szuszpenzióval bevontunk, mely összetétele: 500 g EUDRAGIT® FS 30 D, 75 g talkum, 8 g trietil-citrát és 930 g víz. A porlasztási sebesség 4,8 g/perc. A termék hőmérsékletét 26-28 °C között tartottuk, ez nem haladta meg a 30 °C-ot azt ezt követő szárítási lépésben sem, amit szárítókészülékben végeztünk. Ezek után a pelleteket 0,5 % szilikával (AEROSIL 200) összekevertük és egy éjszakán át kemencében szárítottuk.

3. Anionos polimert és oldhatatlan neutrális polimert tartalmazó keverékkel végzett bevonás, mely a feloldódást késlelteti:

Az 1. példa szerinti 450 g ovalbumin pelletet GPCG 1 folyadékágyas készülékben (GLATT Co., Binzen, Germany) filmképző spray szuszpenzióval bevontunk, mely összetétele: 225 g EUDRAGIT® NE 30 D, 225 g EUDRAGIT® L 30 D-55, 23 g 0,1 N nátrium-hidroxid oldat, 68 g talkum és 273 g víz. A porlasztási sebesség 1,7 g/perc. A termék hőmérsékletét 29-30 °C között tartottuk, ez nem haladta meg a 30 °C-ot azt ezt követő szárítási lépésben sem, amit szárítókészülékben végeztünk. Ezek után a pelleteket 0,5 % szilikával (AEROSIL 200) összekevertük és egy éjszakán át kemencében szárítottuk.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Bevonószer használata gyógyszerészeti forma kialakításához, melynél a polimer bevonat a peptid és fehérje gyógyszerészetileg aktív anyagot tartalmazó mag bevonásához kopolimerből vagy az akrilsav vagy a metakrilsav C_1 - C_4 alkilésztereinek kopolimer keverékéből áll, mely csak metakrilsavat vagy a keverékhez képest 5-25 tömeg% metakrilsavat tartalmaz.

2. Az 1. igénypont szerinti használat, azzal jellemezve, hogy az alkalmazott kopolimer összetétele: 50-68 tömeg% metil-akrilát, 27-45 tömeg% akrilsav vagy metakrilsav C_1 - C_4 alkilészter, valamint 5-20 tömeg% metakrilsav.

3. Az 1. igénypont szerinti használat, azzal jellemezve, hogy neutrális kopolimer és kopolimer keveréket alkalmaznak, ahol a neutrális kopolimer összetétele: 20-40 tömeg% etil-akrilát és 60-80 tömeg% metil-metakrilát, míg a kopolimer keverék 25-60 tömeg% metakrilsavat és 75-40 tömeg% metil-metakrilátot vagy 75-40 tömeg% etil-akrilátot tartalmaz.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti használat, azzal jellemezve, hogy a kopolimer vagy a kopolimer keveréket legfeljebb 10 tömeg% képlékenyítővel, vagy anélkül szerelik ki.

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti használat, azzal jellemezve, hogy a gyógyszerészetileg aktív anyag enzim, peptid-hormon, immunmódosító fehérje, antigén vagy ellenanyag.

6. Az 5. igénypont szerinti használat, azzal jellemezve, hogy a gyógyszerészetileg aktív anyag lehet: pankreatin, inzulin, hu-

mán növekedési hormon (hGH), karboplatin, intron A, kalcitonin, kromalin, interferon, kalcitonin, granulocita kolóniasztimuláló faktor (G-CSF), interleukin, paratiroid hormonok, glukagon, proszomatosztatin, szomatosztatin, detirelix, cetorelix, vazopressin, 1-dezaminocisztein-8-D-arginin vazopresszin, leuprolid-acetát vagy antigén, amit füvekből vagy más növényekből nyerhetünk, mint amilyen például a rizs, búza, árpa, zab, bermudafű, lófarok, juhar, szil, tölgy, szikomórfű, nyár, cédrus, zsurló, bogáncs.

7. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti használat, azzal jellemezve, hogy a bevonat tömegaránya a gyógyszerészetileg aktív anyagot tartalmazó maghoz képest 5-80 tömeg%.

8. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti használat, azzal jellemezve, hogy a kopolimert diszperzióként porlasztással alkalmazták.

9. Gyógyszerészeti forma, mely a peptid vagy fehérje gyógyszerészetileg aktív anyagot tartalmazó magból és bevonó polimerből áll, mely kopolimer vagy az akrilsav vagy a metakrilsav C_1-C_4 alkilésztereinek kopolimer keveréke, mely csak metakrilsavat vagy a keverékhez képest 5-25 tömeg% metakrilsavat tartalmaz.

10. A 9. igénypont szerinti gyógyszerészeti forma, melyen a polimer bevonat kopolimer forma, ami 50-68 tömeg% metil-akrilátot, 27-45 tömeg% akrilsav vagy metakrilsav C_1-C_4 alkilésztereket, valamint 5-20 tömeg% metakrilsavat tartalmaz.

11. A 9. igénypont szerinti gyógyszerészeti forma, melyben a polimer bevonat természetes kopolimerből, mely 20-40 tömeg% etil-akrilátot és 60-80 tömeg% metil-metakrilátot, és kopolimer

kerverékből áll, mely 25-60 tömeg% metakrilsavat és 75-40 tömeg% metil-metakrilátot vagy 75-40 tömeg% etil-akrilátot tartalmaz.

12. A 9-11. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerészeti forma, melyen a polimer bevonat nem tartalmaz képlékenyítőt, vagy legfeljebb 10 tömeg% képlékenyítővel szereljük ki.

13. A 9-12. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerészeti forma, melyben a polimer bevonatot diszperzióként porlasztással visszük fel.

14. A 9-13. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerészeti forma, melyben a gyógyszerészetileg aktív anyag enzim, peptid-hormon, immunmódosító fehérje, antigén vagy ellenanyag.

15. A 14. igénypont szerinti gyógyszerészeti forma, melyben a gyógyszerészeti aktív anyag pankreatin, inzulin, humán növekedési hormon (hGH), karboplatin, intron A, kalcitonin, kromalin, interferon, kalcitonin, granulocita kolónia stimuláló faktor (G-CSF), interleukin, paratiroid hormonok, glukagon, pro-szomatostatin, szomatostatin, detirelix, cetorelix, vazopresszin, 1-deaminocisztein-8-D-arginin vazopresszin, leuprolid-acetát vagy antigén, amit füvekből vagy más növényekből nyerhetünk, mint amilyen például a rizs, búza, árpa, zab, bermudafű, lófarok, juhar, szil, tölgy, szikomórfa, nyár, cédrus, zsurló, bogáncs.

16. A 9-15. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerészeti forma, melyet a következő formákban állítanak elő: tabletták, pelleték, pelletékből nyomott tabletták vagy kapszulákba töltött pelleték.


Zoltán Szabadalmi
szabadalmi ügyvivő
G. & K. Szabadalmi Ügyvivői Iroda
tagja
62 Budapest, Andrássy út 113.
461-1000 Fax: 461-1099

2008. 10. 04. TK