



HU000229295B1

(19) **HU****MAGYARORSZÁG**
Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala(11) Lajstromszám: **229 295**(13) **B1**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 02 02495**(22) A bejelentés napja: **2000. 08. 01.**(40) A közzététel napja: **2002. 11. 28.**(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlöny és Védjegyértésítőben: **2013. 10. 28.**(51) Int. Cl.: **A61K 47/02** (2006.01)**A61K 9/22** (2006.01)**A61K 47/32** (2006.01)**A61K 9/32** (2006.01)

(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:

PCT/JP 00/05075

(87) A nemzetközi közzétételi szám:

WO 0110466

(30) Elsőbbségi adatok:

60/147,222**1999. 08. 04.****US**

(73) Jogosult(ak):

Astellas Pharma Inc., Chuo-ku, Tokió (JP)

(72) Feltaláló(k):

Yoshioka, Tatsunobu, Shizuoka (JP)**Yoshihara, Keiichi, Shizuoka (JP)****Watanabe, Shunsuke, Shizuoka (JP)****Sako, Kazuhiro, Shizuoka (JP)****Sawada, Toyohiro, Shizuoka (JP)**

(74) Képviselő:

**dr. Molnár István, DANUBIA Szabadalmi és
Védjegy Iroda Kft., Budapest**

(54)

Orális alkalmazásra szolgáló stabil gyógyszerkészítmény

(57) Kivonat

A találmány tárgya orális alkalmazásra szolgáló stabil gyógyszerkészítmény és ezek előállítása, amelyben megakadályozzák a változásokat a hatóanyag felszabadulási profilban a tárolás során még megvilágítás esetén is, ahol ezt sárga vas(III)oxid és/vagy vörös vas(III)oxid adagolásával érik el a hatóanyagot, hidrofíl alapanyagot és polietilénoxidot tartalmazó mátrix-típusú, nyújtott hatóanyag-leadású készítményben. A találmány tárgya továbbá eljárás a hatóanyag felszabadulási profilban bekövetkező változások megakadályozására a tárolás során megvilágítás esetén a hatóanyagot, hidrofíl alapanyagot és polietilén-oxidot tartalmazó mátrix-típusú, nyújtott hatóanyag-leadású készítményekben. A kapott termék minőség biztonságára vonatkozó időtartama meghosszabbítható és a termék értéke javítható a találmánynak megfelelően.

Orális alkalmazásra szolgáló stabil gyógyszerkészítmény

A találmány tárgya orális alkalmazásra szolgáló stabil, szilárd gyógyszerkészítmény, amely megakadályozza a hatóanyag felszabadulásának változását a polietilén-oxidot tartalmazó mátrix-típusú nyújtott hatóanyag-leadású készítményben. A találmány tárgya továbbá eljárás egy orális alkalmazásra szolgáló stabil, szilárd gyógyszerkészítmény előállítására, amely megakadályozza a hatóanyag felszabadulásának változását a polietilén-oxidot tartalmazó mátrix-típusú elnyújtott hatóanyag-leadású készítményben. Továbbá a találmány eljárás a hatóanyag felszabadulás változásának megakadályozására a polietilén-oxidot tartalmazó mátrix-típusú elnyújtott hatóanyag-leadású készítményben.

A gyógyszergyártás területén különféle nyújtott hatóanyag-leadású készítményeket fejlesztettek ki és a hatóanyag felszabadulása e készítményből a készítmény tervezésének fontos tényezője a hatóanyag *in vivo* felszívódása szempontjából, amikor a készítményt orálisan veszi be a beteg. A stabil hatóanyag felszabadulás a készítményből fontos a gyógyszer elkészítésétől a szállítás, tárolás során a beteg orális bevételeig, ahol a felszabadulás profilja kisebb változásokkal egyenletes.

Egyidejűleg a bejelentővel kapcsolatban álló kutatók különféle nyújtott hatóanyag-leadású készítményeket készítettek. Magától értetődik, hogy hasonlóan a fő hatóanyaghoz, a nyújtott hatóanyag-leadású készítményekben (WO 94/06414 számú PCT közrebocsátási irat) fő alapanyagként hidrogélt képező polimer-anyagnak különösen stabilnak kell lennie, hogy fenntartsa a hatóanyag felszabadulásának sebességét.

A polietilén-oxid említhető olyan polimer-anyagként, amely hidrogélt képez. Ez az

anyag egy fehér por vagy szemcse alakú, vízdoldható, hőre lágyuló gyanta, amelyet etilén-oxid polimerizálásával nyernek, és amelynek a molekulatömege néhány 100000-től néhány 1000000-ig terjed. Ismeretes, hogy mivel nedvességgel érintkezve rendkívül ragadós, az ilyen anyagot tartalmazó nyújtott hatóanyag-leadású készítmények jó hatóanyag felszabadulást mutatnak az emésztőrendszerben. Ismert tény, hogy a polimer-anyag vagy az említett anyagból készített mátrix eróziós sebessége erős hatással van a hatóanyag felszabadulásának sebességére, azonban a tényezők, amelyek befolyásolják a nyújtott hatóanyag-leadású készítmények esetében alapanyagként használt polietilén-oxid stabilitását, különösen azok a tényezők, amelyek befolyásolják a hatóanyag felszabadulásának profilját nem ismertek.

A WO9632097, DE3520184, US5322698, WO9906045, JP4346929, JP5092918, EP0901787 sz. közzétételi iratok és szabadalmak, amelyekre a jelen találmány nemzetközi és európai kutatási jelentésében hivatkoznak, nem írják le egy nagy molekulatömegű polietilén oxidban diszpergált hidrofil alapanyag kombinációját. Továbbá a vas-oxid a javasolt módokon használva színezékként és a fényérzékeny hatóanyag védelmére szolgál, nem pedig a nyújtott hatóanyag-leadást biztosító mátrix tárolás által okozott fokozott hatóanyag-leadás elleni védelmére, ahogy azt a 12. igénypontban ismertetjük.

Az US4859470 közzétételi sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentés ozmotikus eszközt ír le, amely tartalmaz egy hatóanyagréteget és egy kinyomó készítményt, amely tartalmaz polietilént 7 000 000-s molekulatömeggel, hidrofil bázist, úgymint NaCl és HPMC, valamint vas-oxidot. Ugyanakkor a hatóanyag nincs diszpergálva a kinyomó készítményben.

Kísérleteket végeztünk a polietilén-oxiddal alapanyagként a nyújtott hatóanyag-leadású készítmények esetén, és felismertük, hogy a polietilén-oxiddal készült mátrix eróziója felgyorsul, amikor a készítményt fénynek kitéve tároljuk. Ennek eredményeként

a hatóanyag felszabadulás sebessége az idővel felgyorsul és megváltozik a hatóanyag felszabadulási profil, kívánatos ezért ennek megakadályozása.

A találmány tárgya egy stabil készítmény, amely a tárolás során fénynek kitéve nem mutat változást a hatóanyag felszabadulási profilban a polietilén-oxidot tartalmazó mátrix-típusú nyújtott hatóanyag-leadású készítményekben. Azonkívül a találmány tárgya eljárás egy olyan stabil készítmény előállítására, amellyel nincs változás a hatóanyag felszabadulási profilban a polietilén-oxid tartalmú, mátrix-típusú nyújtott hatóanyag-leadású készítményekben. A találmány további tárgya eljárás, amellyel megakadályozzuk a tárolás során fénynek kitett anyag hatóanyag felszabadulási profiljában bekövetkező változásokat a hatóanyagokat és polietilén-oxidot tartalmazó, mátrix-típusú nyújtott hatóanyag-leadású készítményekben.

A fenti körülmények között kiterjedt kísérleteket végeztünk és felismertük, hogy a hatóanyag felszabadulási profilban bekövetkező változások megakadályozhatók a tárolás során még a fény hatásának kitéve is, ha a gyógyszer adalékanyagok között színezékként alkalmazott sárga vas(III)oxidot vagy vörös vas(III)oxidot adunk 10 tömeg% mennyiségben fizikailag összekeverve, amely feleslegben van a polietilén-oxidot tartalmazó, mátrix-típusú nyújtott hatóanyag-leadású készítményben a hatóanyaggal és polietilénnel együtt használt színezék mennyiségéhez képest (amely mennyiség nagyon kicsi és kevesebb, mint 0,1 tömeg%), majd ebből tablettát készítünk. További kísérleteket végeztünk és arra a felismerésre jutottunk, hogy a készítmény hatóanyag felszabadulási profiljában bekövetkező változások megakadályozhatók sárga vas(III)oxid vagy vörös vas(III)oxid adagolásával, de nem csak fizikai hozzákeveréssel, hanem a tablettá bevonásával is. A sárga vas(III)oxid vagy vörös vas(III)oxid adagolásával kifejtett gátló hatás mechanizmusa nem világos, de úgy gondoljuk, hogy a mechanizmus nem pusztán a polietilén-oxid fény hatására történő lebomlásának megakadályozása. Azt találtuk, hogy a 400 nm-nél kisebb hullámhosszú (UV) fényt

elnyelő és a 400 nm-nél nagyobb hullámhosszú (UV) fényt visszaverő titánium-oxid, vagy a teljes hullámhosszon (széles tartományban) elnyelő gyógyhatású szén nem tudja csökkenteni a hatóanyag felszabadulási profilban bekövetkező változásokat a polietilén-oxidból és polietilén-glikolból álló, mátrix-típusú tablettában, még akkor sem, ha 10 tömeg%/tabletta mennyiségben fizikai keverés segítségével adjuk hozzá. Várható, hogy a fénnel szembeni stabilitás fenntartható, ha a polietilén-oxid stabilitását befolyásoló hullámhosszt (szín) blokkoljuk. Ezzel ellentétben a tablettá eluciós profiljában bekövetkező változások nem csökkenthetők még akkor sem, ha minden látható fényt blokkolunk akár visszaverés, akár elnyelés segítségével. Úgy gondoljuk, hogy ez azért van, mert a stabilitás befolyásolására ható speciális hullámhossz a látható tartományban nem létezik, mert a polietilén vizes oldat színtelen és átlátszó és így nincs olyan speciális hullámhossz, amely befolyásolná a stabilitást a látható tartományban. Ez amiatt is lehet, hogy még ha a stabilitás befolyásolására ható speciális hullámhossz létezik is, akkor az várható, hogy az összes additív visszaverési teljes látható fény (fehér szín) vagy az additív elnyelési teljes látható fény (fekete szín) kiválasztása stabilá tudja tenni a készítményt azzal együtt, hogy nem változik a hatóanyag felszabadulási profil. Az előzőekkel ellentétben ez egy nem várt eredmény. Következésképpen, azonban a fény hatásától eltérő ismeretlen tényező(k) hatnak a hatóanyag felszabadulási profil során történő változásokra, és az eredmények azt sugallják, hogy a sárga vas(III)oxid vagy vörös vas(III)oxid specifikus mennyiségének összekeverés, fizikai keverés vagy tablettá bevonás segítségével történő hozzáadása a legalább polietilén-oxidot tartalmazó mátrix-típusú nyújtott hatóanyag-leadású készítményhez hatékony az olyan tényezőkkel szemben, amelyek megváltoztatják a hatóanyag felszabadulási profilját. Ennek megfelelően a találmány 1) egy olyan orális alkalmazásra szolgáló stabil gyógyszerkészítményre vonatkozik, amely egy hatóanyagot, egy hidrofíl alapanyagot, és polietilén-oxidot tartalmaz, és amely egy mátrix-típusú nyújtott hatóanyag-leadású

készítmény, amely sárga vas(III)oxidot és vörös vas(III)oxidot tartalmaz hatékony mennyiségben a hatóanyagot, hidrofil alapanyagot és polietilén-oxidot tartalmazó, mátrix-típusú nyújtott hatóanyag-leadású készítmény stabilizálása céljából. Ezen felül a találmány 2) az 1) pontnál említettek szerinti, orális alkalmazásra szolgáló stabil gyógyszerkészítményre vonatkozik, ahol az adagolt sárga vas(III)oxid és/vagy vörös vas(III)oxid mennyisége a tablettá tömegéhez viszonyítva több mint 0,3 tömeg%. A találmány 3) az 1) vagy 2) pontnál említettek szerinti, orális alkalmazásra szolgáló stabil gyógyszerkészítményre vonatkozik, ahol az adagolt sárga vas(III)oxid mennyisége a készítmény tömegéhez viszonyítva 1-20 tömeg%. Továbbá, a találmány 4) az 1) vagy 2) pontnál említettek szerinti, orális alkalmazásra szolgáló stabil gyógyszerkészítményre vonatkozik, ahol az adagolt vörös vas(III)oxid mennyisége a készítmény tömegéhez viszonyítva 5-20 tömeg%. A találmány 5) orális alkalmazásra szolgáló stabil gyógyszerkészítmény előállítási eljárásra vonatkozik, amely a sárga vas(III)oxid és/vagy vörös vas(III)oxid hatóanyaghoz, hidrofil alapanyaghoz és polietilén-oxidhoz történő hozzáadásából áll a mátrix-típusú nyújtott hatóanyag-leadású készítmény stabilizálása céljából. Ezen felül a találmány 6) az 5) pontnál ismertetettek szerint orális alkalmazásra szolgáló stabil gyógyszerkészítmény előállítási eljárására vonatkozik, ahol a sárga vas(III)oxidot és/vagy vörös vas(III)oxidot a filmbevonás, granulálás és összekeverés legalább egyikével adjuk hozzá a készítményhez. Továbbá a találmány 7) az 5) vagy 6) pontnál ismertetettek szerint orális alkalmazásra szolgáló stabil gyógyszerkészítmény előállítási eljárására vonatkozik, ahol a sárga vas(III)oxid és/vagy a vörös vas(III)oxid mennyisége több mint 0,3 tömeg% a tablettá tömegére vonatkoztatva. A találmány 8) a hatóanyag felszabadulási profilban bekövetkező változások megakadályozására szolgáló eljárásra vonatkozik, ahol a hatóanyagot, hidrofil alapanyagot és polietilén-oxidot tartalmazó mátrix-típusú nyújtott hatóanyag-leadású készítmény stabilizálása céljából sárga vas(III)oxid és/vagy vörös vas(III)oxid hatékony mennyiségét adjuk a

készítményhez. A találmány továbbá 9) a sárga vas(III)oxid és/vagy vörös vas(III)oxid hatóanyagot, hidrofil alapanyagot és polietilén-oxidot tartalmazó mátrix-típusú nyújtott hatóanyag-leadású készítmény stabilizálása céljából hatékony mennyiségben történő alkalmazására vonatkozik, hogy megakadályozzuk a változásokat a hatóanyag felszabadulási profilban.

A „mátrix készítmény” kifejezés azt jelenti, hogy ez egy olyan készítmény, amely a nyújtott hatóanyag-leadású készítmény alapanyagaként polietilén-oxidot tartalmaz, ahol a hatóanyagot és a hidrofil alapanyagot az említett polietilén-oxidban diszpergáljuk.

Nincs semmilyen különleges korlátozás a találmányban alkalmazott hatóanyagot illetően feltéve, hogy az egy olyan hatóanyag, amelyet olyan nyújtott hatóanyag-leadású készítményekben alkalmaznak, amelyek egyik alapanyagként polietilén-oxidot tartalmaznak. Ilyen hatóanyagokként említhetjük a gyulladásgátló, lázcsillapító, görcsoldó vagy érzéstelenítő szereket, például az indometacint, diklofenakot, diklofenak-nátriumot, kodeint, ibuprofént, fenilbutazont, oxifénbutazont, mepirizolt, aszpirint, eténzamidot, acetaminofént, aminopirint, fenacetint, butilszkopolamin-bromidot, morfint, etomidolint, pentazocint, fenopropén-kalciumot, naproxént, celekoxibet, valdekoxibot, és toramadolt, reumaelleni szereket, például etodolakot, tuberkulózis elleni hatóanyagokat, például izoniazidot és etámbutol-hidrokloridot, szív- és érrendszerre ható szereket, például az izoszorbid-dinitrátot, nitroglicerint, nifedipint, barnidipin-hidrokloridot, nikardipin-hidrokloridot, dipiridamolt, amrinont, indenolol-hidrokloridot, hidralazín-hidrokloridot, metildopát, furoszemidet, spironolaktont, guanetidín-nitrátot, rezerpint, amoszulalol-hidrokloridot, lizinopril, metoprololt, pilokarpint, és talcetint, antipszichotikus szereket, például klórpromazín-hidrokloridot, amitriptilín-hidrokloridot, nemonapridot, haloperidolt, moperon-hidrokloridot, perfenazint, diazepamot, lorazepamot, klórdiazepoxidot, adinazolamot, alprazolamot, metilfenidátot, milnacipránt, peroxetint, riszperidont, és nátrium-valproátot, hányást megszüntető szereket, például meto-

klopramidot, ramoszetron-hidrokloridot, graniszetron-hidrokloridot, ondanszetron-hidrokloridot és azaszetron-hidrokloridot, antihisztaminokat, például klórfeniramin-maleátot és difenhidramin-hidrokloridot, vitaminokat, például tiamin-nitrátot, tokoferol-acetátot, ciklotiamint, piridoxál-foszfátot, kobamamidot, aszkorbinsavat és nikotinamidot, köszvény elleni szereket, például allopurinolt, kolchicint, és probenecidet, Parkinson-kór elleni szereket, például levodopát és szelegilint, nyugtatószereket és altatószereket, például amobarbitált, brómvaleril-karbamidot, midazolamot és klorál-hidrátot, antineoplasztikus szereket, például fluoruracilt, karmofurt, aklarubicin-hidrokloridot, ciklofoszfamidot, és tiotepát, allergia elleni szereket, például pszeudoefedrint és terfenadint, vértolulás gátló szereket, például fenilpropanolamint és efedrint, cukorbetegség elleni szerek, például acetohexamidot, inzulint, tolbutamidot, dezmozesszint és glipizidet, vizelethajtó szereket, például hidroklorótiazidot, politiazidot és triamterént, hörgőtágító szereket, például aminofillint, formoterol-fumarátot és teofillint, köhögéscsillapító szereket, például kodein-foszfátot, noszkapint, dimemorfán-foszfátot és dextrometorfánt, antiaritmias szereket, például kinidin-nitrátot, digitoxint, propafenon-hidrokloridot és prokainamidot, helyi érzéstelenítőket, például etil-aminobenzoátot, lidokaint és dibukain-hidrokloridot, görcsoldószereket, például fenitoint, etoszuximidet és primidont, szintetikus glükokortikoidokat, például hidrokortizont, prednizolont, triamkinolont és bétametazont, fekélyesedést gátló szereket, például famotidint, ranitidin-hidrokloridot, cimetidint, szukralfát, szulpiridet, teprenont, plaunotolt, 5-amino-szalicilsavat, szulfaszalazint, omeprazolt, és lanzoprazolt, a központi idegrendszerre ható szereket, például indeloxazint, idebenont, tiaprid-hidrokloridot, bifemelán-hidrokloridot és kalcium-pantotenátot, a vérben lévő túlzott lipoprotein mennyiség csökkentésére szolgáló szereket, például pravasztatin-nátriumot, szimvasztatint, lovasztatint és atorvasztatint, antibiotikumokat, például ampicillin-hidrokloridot, ftalilszulfacetamidot, cefotetánt és jozamicint, BPH terápiás szereket,

például tamszulozin-hidrokloridot, doxazozin-mezilátot és terazozin-hidrokloridot, méhmozgásra ható hatóanyagokat, például pranlukaszt, zafirlukaszt, albuterolt, ambroxolt, budenozidot és reproterolt, a prosztaglandin I származékok környéki keringését fokozó hatóanyagokat, például beraproszt-nátriumot, alvadásgátlókat, vérnyomáscsökkentő anyagokat, szívgyengesség kezelésére szolgáló szereket, a cukorbetegség különféle szövődményeinek kezelésére alkalmazott szereket, gyomorfekély terápiás szereket, bőrfekély terápiás szereket, a vér magas zsírtartalmának kezelésére alkalmazott szereket, tokolitikumokat, stb. A hatóanyagok szabad formájukban vagy gyógyászatilag elfogadható sóik alakjában használhatók. Ezen felül a találmányban egy illetve kettő vagy több hatóanyag kombinációja alkalmazható.

Nincs különösebb korlátozás a találmányban alkalmazott hatóanyagok adagolási arányát illetően feltéve hogy olyan mennyiségről van szó, amelyet normálisan a gyógyászati kezelésre vagy kórmegelőzésre alkalmaznak, de előnyösen ez a mennyiség 85 tömeg% vagy kevesebb, előnyösebben 80 tömeg% vagy kevesebb a teljes készítményre vonatkoztatva.

Nincs semmilyen különleges korlátozás a találmányban alkalmazott polietilén-oxidot illetően feltéve, hogy az szabályozni képes a hatóanyag felszabadulását a készítményből. A polietilén-oxidra (a későbbiekben PEO-ként utalunk rá) példák a POLYOX® WSR-303 (viszkozitás-átlagos molekulatömeg: 7000000, viszkozitás: 7,5-10 Pa.s (Pa.s: 25 °C-on 1 %-os vizes oldat esetén)), POLYOX® WSR Koaguláns (viszkozitás-átlagos molekulatömeg: 5000000, viszkozitás: 5,5-7,5 Pa.s (25 °C-on 1 %-os vizes oldat esetén)), POLYOX® WSR-301 (viszkozitás-átlagos molekulatömeg: 4000000, viszkozitás: 1,65-5,5 Pa.s (25 °C-on 1 %-os vizes oldat esetén)), POLYOX® WSR N-60K (viszkozitás-átlagos molekulatömeg: 2000000, viszkozitás: 2,0-4,0 Pa.s (25 °C-on 2 %-os vizes oldat esetén)) (az összes az Union Carbide terméke), ALKOX® E-

75 (viszkózitás-átlagos molekulatömeg: 2000000-2500000, viszkózitás: 0,04-0,07 Pa.s (25 °C-on 0,5 %-os vizes oldat esetén)), ALKOX® E-100 (viszkózitás-átlagos molekulatömeg: 2500000-3000000, viszkózitás: 0,09-0,11 Pa.s (25 °C-on 0,5 %-os vizes oldat esetén)), ALKOX® E-130 (viszkózitás-átlagos molekulatömeg: 3000000-3500000, viszkózitás: 0,13-0,14 Pa.s (25 °C-on 0,5 %-os vizes oldat esetén)), ALKOX® E-160 (viszkózitás-átlagos molekulatömeg: 3600000-4000000, viszkózitás: 0,15-0,16 Pa.s (25 °C-on 0,5 %-os vizes oldat esetén)) és ALKOX® E-240 (viszkózitás-átlagos molekulatömeg: 4000000-5000000, viszkózitás: 0,20-0,24 Pa.s (25 °C-on 0,5 %-os vizes oldat esetén)) (mindegyik a Meisei Kagaku (Chemical) terméke), PEO-8 (viszkózitás-átlagos molekulatömeg: 1700000-2200000, viszkózitás: 0,02-0,07 Pa.s (25 °C-on 0,5 %-os vizes oldat esetén)), PEO-15 (viszkózitás-átlagos molekulatömeg: 3300000-3800000, viszkózitás: 0,13-0,25 Pa.s (25 °C-on 0,5 %-os vizes oldat esetén)) és PEO-18 (viszkózitás-átlagos molekulatömeg: 4300000-4800000, viszkózitás: 0,25-0,48 Pa.s (25 °C-on 0,5 %-os vizes oldat esetén)) (mindegyik a Seitetsu Kagaku (Chemical Industry) Co. Ltd. terméke), stb. Ezen felül a találmányban alkalmazott PEO előnyösen a gélesedéskor magas viszkózitással vagy magas viszkózitás-átlagos molekulatömeg értékkel rendelkezik. Előnyös PEO az, amelyik 2 Pa.s vagy nagyobb viszkózitással rendelkezik 2 %-os vizes oldatként (25 °C-on) vagy az, amelyik 2000000 vagy nagyobb viszkózitás-átlagos molekulatömeg értékkel rendelkezik. A találmány szerinti PEO-ként egy illetve kettő vagy több különböző molekulatömegű, tisztaságú, stb. PEO kombinációja alkalmazható.

Nincs semmilyen különleges korlátozás a találmányban adagolt polietilén-oxid arányát illetően feltéve, hogy a mennyiség olyan, amellyel a hatóanyag felszabadulása a készítményből rendszerint szabályozható. Azonban előnyösen 10-95 tömeg%, vagy 15-90 tömeg% alkalmazható a teljes készítményre vonatkozóan. Az adagolt PEO mennyisége előnyösen 70 mg vagy több, különösen 100 mg vagy több 1 egységnyi

készítmény esetében.

A találmánynak megfelelő orális alkalmazásra szolgáló gyógyszerkészítmény egy hatóanyagot, hidrofil alapanyagot és polietilén-oxidot tartalmazó mátrix-típusú nyújtott hatóanyag-leadású készítmény, ahol ehhez sárga vas(III)oxidot és vörös vas(III)oxidot adunk, ahogy azt az 1, 4, és 8. igénypontban ismertetjük. E készítmény működési mechanizmusát a WO 94/06414 számú PCT nemzetközi közrebocsátási iratban ismertetik. Mivel a készítmény vizet szív fel, amikor a felsőbb emésztőrendszeri szakaszban tartózkodik, és ezáltal majdnem teljesen gélesedik (több mint 70 %, előnyösen több mint 80 %) és tovább halad az alsóbb emésztőrendszeri szakaszokba, miközben a készítmény felszíne szétmállik azzal együtt, hogy a hatóanyag a további erózióval felszabadul, majd a hatóanyag folytonosan és teljesen felszabadul és felszívódik. Ennek eredményeként nyújtott felszabadulási teljesítmény valósul meg, még a vastagbélben is, ahol kevés a víz.

Nincs semmilyen különösebb korlátozás a hidrofil alapanyagot illetően feltéve, hogy a találmány szerinti gélekben alkalmazott polietilén-oxid hozzáadása előtt feloldható. Az 1 g ilyen hidrofil alapanyag oldásához szükséges víz mennyisége előnyösen 5 ml vagy kevesebb (20 ± 5 °C-on), előnyösebben 4 ml vagy kevesebb (ugyanazon a hőmérsékleten). Az említett hidrofil alapanyagokra példák a vízzoldható polimerek, például polietilén-glikol (például Macrogol 400, Macrogol 1500, Macrogol 4000, Macrogol 6000 és Macrogol 20000 (mind a Nihon Yushi terméke)), és polivinil pirrolidon (például PVP® K30 (BASF)), cukor-alkoholok, például D-szorbitol és xilitol, szacharidok, például szacharóz, maltóz, laktulóz, D-fruktóz, dextrán (például Dextrán 40) és glükóz, felületaktív anyagok, például polioxietilén hidrogénezett ricinusolaj (például Cremophor® RH40 (BASF), HCO-40, HCO-60 (Nikko Chemicals)), polioxietilén polioxipropilén glikol (például, Pluronic® F68 (Asahi Denka), stb.) vagy polioxietilén szorbitán hosszú szénláncú zsírsavészterek (például Tween 80 (Kanto Kagaku

(Chemical)), stb.), sók, például nátrium-klorid és magnézium-klorid, szerves savak, például citromsav és borkősav, aminosavak, például glicin, β -alanin, lizin-hidroklorid és aminoszacharidok, például meglumin, stb. A polietilén-glikol, szacharóz és polivinil-pirrolidon az előnyös és a polietilén-glikol (különösen a Macrogol 6000) a legelőnyösebb. Ezen felül egy illetve kettő vagy több hidrofil alapanyag kombinációja alkalmazható a találmányban.

Amikor a találmánynak megfelelően hidrofil alapanyagot adagolunk az alkalmazott arány előnyösen 5-80 tömeg%, különösen 5-60 tömeg% a teljes készítményre vonatkozóan.

A találmánynak megfelelően alkalmazott sárga vas(III)oxid és/vagy vörös vas(III)oxid önmagában vagy kombinálva alkalmazható.

Nincs semmilyen különös korlátozás azt illetően, hogy milyen arányban adjuk a találmány szerinti sárga vas(III)oxidot és/vagy vörös vas(III)oxidot feltéve, hogy ez olyan mennyiség, amely képes stabilizálni a mátrix-típusú nyújtott hatóanyag-leadású készítményt és csökkenti a hatóanyag felszabadulási profilban bekövetkező változásokat. Ez a keverési arány eltér az anyag típusától és az adagolási eljárástól függően, de előnyösen 1-20 tömeg%, különösen 3-15 tömeg% a mátrixban a fizikai összekeverés esetében a készítmény tömegére vonatkoztatva. Például a vörös vas(III)oxid esetében ez előnyösen 5-20 tömeg%, különösen 10-15 tömeg% a készítmény tömegére vonatkoztatva. Amikor filmbevonatot képzünk ez előnyösen 0,3-2 tömeg%, különösen 0,5-1,5 tömeg% tabletta tömegére vonatkoztatva. A filmben lévő sárga vas(III)oxid vagy vörös(III)oxid koncentrációja előnyösen 5-50 tömeg%, előnyösebben 10-20 tömeg%.

A leírásban alkalmazott „fizikai keveredés a mátrixban” kifejezés azt jelenti, hogy például a hatóanyag és sárga vas(III)oxid és/vagy vörös vas(III)oxid egyenletesen diszpergálódik a PEO-ban, amely a nyújtott hatóanyag-leadású készítmény

legfontosabb alapanyagaként szolgál. Ezen felül a „filmbevonat készítés” kifejezés azt jelenti, hogy például a vas(III)oxidot a hidroxipropil-metil cellulóz, stb. vízoldható polimer oldatában oldjuk vagy szuszpendáljuk és ezt vékony filmként visszük fel a tablettára, amelyet külön készítünk el. A találmány szerinti sárga vas(III)oxid és/vagy vörös vas(III)oxid az elkészítés bármely pontján adagolható. Például a filmbevonat készítés esetén a film tartalmazhatja, granulálás esetén a granulák tartalmazhatják vagy a mátrixban lehetnek jelen (például a polietilén-oxid körül lehet).

Nincs semmilyen különleges korlátozás a hatóanyag találmány szerinti, polietilén-oxidot tartalmazó, orális alkalmazásra szolgáló gyógyszerkészítményből történő felszabadulásában bekövetkező változások csökkentésére vonatkozó eljárást illetően feltéve, hogy sárga vas(III)oxidot és/vagy vörös vas(III)oxidot adunk a készítményhez. Példaképpen a filmbevonást, granulálást, keverést, stb. említhetjük. Az eljárások önmagukban illetve két vagy több eljárás kombinálásával végezhetők.

Más gyógyászatilag elfogadható adalékanyagok is adhatók igény szerint a találmány szerinti gyógyszerkészítményhez. Például a töltőanyagok, így a laktóz, mannit, burgonya keményítő, búza keményítő, rizs keményítő, kukorica keményítő, kristályos cellulóz stb., kötőanyagok, így a hidroxipropilmetil cellulóz, hidroxipropil cellulóz, metil-cellulóz, arab mézga, stb., duzzadást segítő anyag, így karboximetil-cellulóz, karboximetil-cellulóz kalcium, térhálós karboximetil-cellulóz nátrium, stb., kenőanyagok, így a sztearinsav, kalcium-sztearát, magnézium-sztearát, talkum, magnézium metaszilikoaluminát, kalcium-hidrogén-foszfát, vízmentes kalcium-hidrogén-foszfát, stb., folyósítószer, így a szilícium-dioxid-hidrát, könnyű szilícium-anhidrid, száraz alumínium-hidroxid gél, stb., színezékanyagok, így sárga vas(III)oxid, vas(III)oxid, stb., felületaktív anyagok, így nátrium-laurilszulfát, szacharóz zsírsav észterek, stb., bevonó szerek, kukoricaprolamin, hidroxipropil-metil-cellulóz, hidroxipropil-cellulóz, stb., aromanyagok, így 1-mentol, mentaolaj, édeskömény-olaj,

stb., tartósítószer, így nátrium-szorbát, kálium-szorbát, metil-parabenzoát, etil-parabenzoát, etc., pufferek, így a citromsav, borostyánkősav, fumársav, borkősav, aszkorbinsav és ezek sói, glutaminsav, glutamin, glicin, aszpartámsav, alanin, arginin és ezek sói, magnézium-oxid, cink-oxid, magnézium-hidroxid, foszforsav, bórsav és sóik egyike vagy ezek közül kettő vagy több kombinációja adható a készítményhez igény szerint.

Nincs semmilyen különleges korlátozás a találmány szerinti gyógyászati összetevőkből álló gyógyszerkészítmény előállítását illetően feltéve, hogy az eljárás a hidrogél készítményekre rendszerint alkalmazható eljárás. Ilyen például a tablettázó eljárás, ami által a sárga vas(III)oxidot és/vagy a vörös vas(III)oxidot és különféle adalékanyagokat, például hidrofil alapanyagot, stb., igény szerint összekeverjük a hatóanyaggal és a PEO-val, majd a keveréket sajtoljuk; töltéskor kapszulázzuk; extrudáljuk, vagy fröccsöntjük, ahol a keveréket megolvasztjuk és megszilárdítjuk. Továbbá igény szerint bevonatképzés, például hagyományos cukorbevonás és préselés után történő filmbevonás végezhető. Lehetséges továbbá a termék kapszulákba történő töltése is préselés után.

A találmányt a következőkben az összehasonlító példákra, példákra és hatástani példákra való hivatkozással világítjuk meg részleteiben, de a találmányt nem értelmezhető a példákra való korlátozással.

Összehasonlító példák

Polietilén-oxid (Polyox® WSR303)	150 tömegrész
Macrogel 6000	30 tömegrész

A polietilén-oxidot és a Macrogel 6000-et egy mozsárban mozsártörővel összekeverjük és egy olajsáttal tablettákká alakítjuk 1 tonna/útás tablettázó nyomáson, így 8 mm átmérőjű és 180 mg tablettatömegű bevonat nélküli tablettát kapunk.

1. Példa

Polietilén-oxid (Polyox® WSR303)	150 tömegrész
Macrogel 6000	30 tömegrész

A polietilén-oxidot és a Macrogel 6000-et egy mozsárban mozsártörővel összekeverjük és egy olajszerűvel tablettákká alakítjuk 1 tonna/ütés tablettázó nyomáson, így 8 mm átmérőjű és 180 mg tablettát tömegű bevonat nélküli tablettát kapunk.

8,0 g hidroxipropil-metil-cellulóz 2910-t (TC-5R) és 1,5 g Macrogel 6000-et 88,5 g tisztított vízben oldjuk és ezután ebben 2,0 g sárga vas(III)oxidot diszpergálunk bevonó folyadék kinyerése céljából. Az előzőleg kapott bevonat nélküli tablettákat a tablettát tömegre vonatkozó 3 %-os oldattal vonjuk be filmbevonó készülék (HCT-mini, Freund Sangyo) alkalmazásával, így a találmány szerinti tablettákat kapunk.

2. Példa

Az 1. példa szerinti bevonat nélküli tablettákat filmbevonattal látjuk el a következő bevonó oldattal:

8,0 g hidroxipropil-metil-cellulóz 2910-t (TC-5R) és 1,5 g Macrogel 6000-et 88,5 g tisztított vízben oldjuk és ezután ebben 2,0 g vörös vas(III)oxidot diszpergálunk bevonó folyadék kinyerése céljából. Az előzőleg kapott bevonat nélküli tablettákat a tablettát tömegre vonatkozó 3 %-os oldattal vonjuk be filmbevonó készülék (HCT-mini, Freund Sangyo) alkalmazásával, így a találmány szerinti tablettákat kapjuk.

3. Példa

Az 1. példa szerinti bevonat nélküli tablettákat filmbevonattal látjuk el a következő bevonó oldattal:

8,0 g hidroxipropil-metil-cellulóz 2910-t (TC-5R) és 1,5 g Macrogel 6000-et 88,5 g tisztított vízben oldjuk és ezután ebben 2,0 g sárga vas(III)oxidot és 0,5 g titánium-oxidot diszpergálunk bevonó folyadék kinyerése céljából. Az előzőleg kapott bevonat nélküli tablettákat a tablettát tömegre vonatkozó 3 %-os oldattal vonjuk be filmbevonó készülék

(HCT-mini, Freund Sangyo) alkalmazásával, így a találmány szerinti tablettákat kapjuk.

4. Példa

Az 1. példa szerinti bevonat nélküli tablettákat filmbevonattal látjuk el a következő bevonó oldattal:

8,0 g hidroxipropil-metil-cellulóz 2910-t (TC-5R) és 1,5 g Macrogel 6000-et 88,5 g tisztított vízben oldjuk és ezután ebben 2,0 g vörös vas(III)oxidot és 0,5 g titánium-oxidot diszpergálunk bevonó folyadék kinyerése céljából. Az előzőleg kapott bevonat nélküli tablettákat a tabletták tömegre vonatkozó 3 %-os oldattal vonjuk be filmbevonó készülék (HCT-mini, Freund Sangyo) alkalmazásával, hogy a találmány szerinti tablettákat kapjuk.

5. Példa

Polietilén-oxid (Polyox® WSR303)	150 tömegrész
Macrogel 6000	30 tömegrész
Vörös vas(III)oxid	20 tömegrész

A polietilén-oxidot, a Macrogel 6000-et és a vörös vas(III)oxidot egy mozsárban mozsártörővel összekeverjük és egy olajsatuval tablettákká alakítjuk 1 tonna/ütés tablettázó nyomáson, így 8 mm átmérőjű és 200 mg tablettatömegű találmány szerinti tablettákat kapunk.

6. Példa

Polietilén-oxid (Polyox® WSR303)	150 tömegrész
Macrogel 6000	30 tömegrész
Sárga vas(III)oxid	20 tömegrész

A polietilén-oxidot, a Macrogel 6000-et és a sárga vas(III)oxidot egy mozsárban mozsártörővel összekeverjük és egy olajsatuval tablettákká alakítjuk 1 tonna/ütés tablettázó nyomáson, így 8 mm átmérőjű és 200 mg tablettatömegű találmány szerinti tablettákat kapunk.

7. Példa

Polietilén-oxid (Polyox® WSR303)	150 tömegrész
Macrogel 6000	30 tömegrész
Sárga vas(III)oxid	9,5 tömegrész

A polietilén-oxidot, a Macrogel 6000-et és a sárga vas(III)oxidot egy mozsárban mozsártörővel összekeverjük és egy olajsatuval tablettákká alakítjuk 1 tonna/ütés tablettázó nyomáson, így 8 mm átmérőjű és 189,5 mg tablettatömegű találmány szerinti tablettákat kapunk.

Hatástani példa (stabilitás a fénynek kitett tárolás során)

Az összehasonlító példában és az 1-7. példákban kapott tabletták egy műanyag edénybe tesszük, majd fénnel megvilágítjuk. A megvilágítást 8 hétig tartó fénynek való kitéttel végezzük az ICH útmutatók 1 lehetősége alapján (D65, amely az ISO10977 szabványnak megfelelő külső megvilágítás nemzetközi szabványa) úgy, hogy a teljes megvilágítási intenzitás 1200000 Lux-óra legyen. A következő kísérletet megvilágított tabletták és azonos ideig, de árnyékolt körülmények között tárolt tabletták alkalmazásával végezzük.

Mátrix-eróziós kísérlet

A kísérletet 200 ford./perc lapátkeverési sebességgel végezzük a Japán Gyógyszerkönyv Oldódás Vizsgálati Eljárások fejezet 2. számú eljárásának megfelelően 500 ml tisztított víz alkalmazásával vizsgálati oldatként. A kísérlet megkezdése után 6 órával a tablettákat eltávolítjuk a lombikból és 4 napig szárítjuk egy szárítóberendezésben 40 °C-on a mátrix tabletták víztartalmának bepárlása céljából. A mátrix-eróziós arányt a tabletták kiindulási tömege és a száraz tömeg közötti különbségből számoljuk az (I) egyenlet alkalmazásával (1. táblázat):

Mátrix-eróziós arány = $(\text{kezdeti tömeg} - \text{száraz tömeg}) / \text{kezdeti tömeg} \times 100$ (I. egyenlet).

1. táblázat. Mátrix-eróziós kísérleti eredmények

	Eróziós arány (%)	
	Árnyékolt tárolás	1200000 Lux·óra megvilágítás
1. összehasonlító példa szerinti	39,7±0,4	57,4±2,1
1. példa szerinti	42,0±0,3	42,6±0,0
2. példa szerinti	42,3±1,0	41,5±0,1
3. példa szerinti	42,4±0,5	42,8±0,4
4. példa szerinti	42,4±0,5	42,8±0,1
5. példa szerinti	42,8±0,5	47,7±0,3
6. példa szerinti	41,8±0,2	41,6±0,2
7. példa szerinti	41,5±0,4	42,8±0,2

(n = 3, átlag ± szórás)

Eredmények és következtetés

Amint az 1. táblázat mutatja azt várjuk, hogy az összehasonlító példa, amely példában a készítmény nem tartalmaz sárga vas(III)oxidot és/vagy vörös vas(III)oxidot, hatóanyag felszabadulási sebessége felgyorsul a megvilágítással, mivel a mátrix-eróziós arány megnő. A mátrix-eróziós arány hasonló szinten van, mint a fénytől való árnyékolás melletti tárolásnál, ahol sárga vas(III)oxidot vagy vörös vas(III)oxidot tartalmazó filmbevonatot alkalmazunk. Ezen felül a mátrix-eróziós arány felgyorsulását akadályozzuk meg és különösen jó eredményeket kapunk a sárga vas(III)oxid hozzáadásával, amikor a sárga vas(III)oxidot vagy vörös vas(III)oxidot keverünk fizikailag a készítményhez. Következésképpen, az eredmények azt jelzik, hogy a találmány szerinti orális alkalmazásra szolgáló gyógyszerkészítmény, amelyhez sárga

vas(III)oxidot vagy vörös vas(III)oxidot adunk, egy stabil készítmény, amely nem mutat változásokat a hatóanyag felszabadulási profilban a tárolás során még megvilágítás esetén sem.

Ipari alkalmazhatóság

Az orális alkalmazásra szolgáló gyógyszerkészítmény és a találmány szerinti készítmény előállítására szolgáló eljárás egy olyan stabil készítményt és a stabil készítmény előállítására szolgáló olyan eljárást biztosít, amelynek során nincs változás a hatóanyag felszabadulási profilban a polietilén-oxidot tartalmazó, mátrix-típusú nyújtott hatóanyag-leadású készítményekben a tárolás során megvilágítás esetén sem.

Az orális alkalmazásra szolgáló gyógyszerkészítmény egy olyan stabil orális alkalmazásra szolgáló gyógyszerkészítményt biztosít a bevonatképzés vagy fizikai keverés segítségével sárga vas(III)oxid és/vagy vörös vas(III)oxid hozzáadásával, amelyben nincs változás a hatóanyag felszabadulási profilban. A keverés eszközével stabilizáló eljárás egyszerűsíti a termelési eljárások lépését, mivel az előbb említett anyag a granulálás során együtt adható a polietilén-oxiddal és az adalékanyagokkal.

Továbbá a találmány szerinti eljárás lehetővé teszi egy olyan eljárás biztosítását, amely megakadályozza a változásokat a hatóanyag felszabadulási profilban egy hatóanyagot, hidrofíll alapanyagot és polietilén-oxidot tartalmazó mátrix-típusú, nyújtott hatóanyag-leadású készítményben.

Következésképpen, a termék minőségbiztonsági időtartama várhatóan meghosszabbodik és a termék értéke növelhető a nyújtott hatóanyag-leadású készítmények stabilizálásának eredményeként.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Orális alkalmazásra szolgáló stabil, mátrix-típusú, nyújtott hatóanyag-leadású gyógyszerkészítmény, amely tartalmaz

(a) egy hatóanyagot,

(b) 5-80 tömeg% mennyiségben hidrofil alapanyagot, amelynek oldhatósága olyan, hogy 1 g hidrofil alapanyag feloldásához 5 ml vagy kevesebb víz szükséges $20 \pm 5^\circ\text{C}$ -on,

(c) 10-95 tömeg% mennyiségben polietilén-oxidot (i), amelynek viszkozitása 2 Pa.s vagy nagyobb 2%-os vizes oldatként 25°C -on vagy (ii) viszkozitás-átlagos molekulatömege 2000000 vagy több, az említett hatóanyag és hidrofil alapanyag az említett polietilén-oxid mátrixában vannak diszpergálva, és

(d) sárga vas(III)oxidot és/vagy vörös vas(III)oxidot, ahol (i) sárga vas(III)oxid és/vagy vörös vas(III)oxid a készítmény hatóanyag-leadási sebességének stabilizálásához hatékony mennyiségű, és (ii) a sárga vas(III)oxid mennyisége a készítmény tömegére vonatkoztatva 1-20 tömeg% vagy a vörös vas(III)oxid mennyisége a készítmény tömegére vonatkoztatva 5-20 tömeg%.

2. Az 1. igénypont szerinti készítmény, ahol a mátrix a készítmény tömegére vonatkoztatva a sárga vas(III)oxid 3-10 tömeg% mennyiségét vagy a vörös vas(III)oxid 10-15 tömeg% mennyiségét fizikailag keveredve tartalmazza.

3. Az 1. vagy 2. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, ahol a polietilén-oxid a készítmény tömegére vonatkoztatott 15-90 tömeg% mennyiségű.

4. Orális alkalmazásra szolgáló stabil, mátrix-típusú, nyújtott hatóanyag-leadású gyógyszer-tabletta, amely tartalmaz

(a) egy hatóanyagot,

(b) 5-80 tömeg% mennyiségben hidrofil alapanyagot, amelynek oldhatósága olyan, hogy 1 g hidrofil alapanyag feloldásához 5 ml vagy kevesebb víz szükséges $20 \pm 5^\circ\text{C}$ -on,

(c) 10-95 tömeg% mennyiségben polietilén-oxidot (i), amelynek viszkozitása 2 Pa.s

vagy nagyobb 2%-os vizes oldatként 25 °C-on vagy (ii) viszkozitás-átlagos molekulatömege 2000000 vagy több, az említett hatóanyag és hidrofíl alapanyag az említett polietilén-oxid mátrixában vannak diszpergálva, és

(d) sárga vas(III)oxidot és/vagy vörös vas(III)oxidot a tabletta hatóanyag-leadási sebességének stabilizálásához hatékony mennyiségben, a tabletta tömegének 0,3-2 tömeg%-ában tartalmazó tabletta-filmbevonatot.

5. A 4. igénypont szerinti tabletta, ahol a filmbevonatban lévő sárga vas(III)oxid és/vagy vörös vas(III)oxid mennyisége a tabletta tömegére vonatkoztatva 0,5-1,5 tömeg%.

6. A 4. vagy 5. igénypont szerinti tabletta, ahol a sárga vas(III)oxid és/vagy vörös vas(III)oxid koncentrációja a filmbevonatban 5-50%.

7. A 4-6. igénypontok bármelyike szerinti tabletta, amelyben a polietilén-oxid a készítmény teljes tömegére vonatkoztatott 15-90 tömeg% mennyiségű.

8. Eljárás orális alkalmazásra szolgáló stabil, mátrix-típusú, nyújtott hatóanyag-leadású gyógyszerkészítmény előállítására, amely eljárás tartalmazza a következők kombinálását:

(a) egy hatóanyag,

(b) 5-80 tömeg% hidrofíl alapanyag, amelynek oldhatósága olyan, hogy 1 g hidrofíl alapanyag feloldásához 5 ml vagy kevesebb víz szükséges 20±5°C-on,

(c) 10-95 tömeg% mennyiségű polietilén-oxid (i), amelynek viszkozitása 2 Pa.s vagy több 2%-os vizes oldatként 25 °C-on vagy (ii) viszkozitás-átlagos molekulatömege 2000000 vagy több, az említett hatóanyag és hidrofíl alapanyag az említett polietilén-oxid mátrixában vannak diszpergálva, és

(d) sárga vas(III)oxid és/vagy vörös vas(III)oxid, ahol

(i) sárga vas(III)oxid és/vagy vörös vas(III)oxid a készítmény hatóanyag-leadási sebességének stabilizálásához hatékony mennyiségű, és (ii) a sárga vas(III)oxid a készítmény tömegére vonatkoztatva 1-20 tömeg% mennyiségben vagy a vörös

vas(III)oxid a készítmény tömegére vonatkoztatva 5-20 tömeg% mennyiségben van jelen, vagy az említett (a)-(c) összelevők tablettázását az egyes tablettákat sárga vas(III)oxidot és/vagy vörös vas(III)oxidot a tablettá hatóanyag-leadási sebességének stabilizálásához hatékony mennyiségben, a tablettá tömegének 0,3-2 tömeg%-ában tartalmazó tablettá-filmbevonattal ellátva.

9. A 8. igénypont szerinti eljárás, ahol a sárga vas(III)oxidot és/vagy vörös vas(III)oxidot fizikailag a mátrixba keverjük a készítmény tömegére vonatkoztatva 1-20 tömeg% mennyiségben.

10. A 8. vagy 9. igénypont szerinti eljárás, ahol a készítmény tömegére vonatkoztatva sárga vas(III)oxid 3-10 tömeg% mennyiségét vagy vörös vas(III)oxid 10-15 tömeg% mennyiségét fizikailag keverjük a mátrixba.

11. A 8-10. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, ahol a polietilén-oxid a készítmény tömegére vonatkoztatott 15-90 tömeg% mennyiségű.

12. Sárga vas(III)oxid és/vagy vörös vas(III)oxid alkalmazása hatóanyagot, hidrofíll alapanyagot és polietilén-oxidot tartalmazó, mátrix-típusú, nyújtott hatóanyag-leadású készítmény stabilizálására a hatóanyag-leadási sebességben a tárolás hatására bekövetkező gyorsulással szemben..

13. A 12. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a sárga vas(III)oxid és/vagy vörös vas(III)oxid a készítményben filmbevonatban, granuláció által, vagy fizikailag a mátrixba keverve van jelen.

A meghatalmazott:

Raja Seltül.

2013.09.11.

Ur

**Danubia Szabadalmi és
Védjegy Iroda Kft.**

dr. Molnár István
szabadalmi ügyvivő