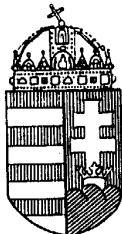


(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

202 101 B

(22) Bejelentés napja: 1987.09.17.

(33) GB

(32) 1986.09.18., 1987.04.03.

(31) 8622482, 8708011

(21) 4139/87

(51) Int Cl⁵

A 61 K 9/54

(41) (42) Közzététel napja: 1988.06.28.

(45) Megadás meghirdetésének dátuma

a Szabadalmi Közlönyben: 1991.02.28. SZKV/1991.02.

(72) Feltalálók:

Newton John Michael,

Devereux Jane Elizabeth, London (GB)

(73) Szabadalmaz:

London School of Pharmacy Innovation

Ltd., London (GB)

(54) ELJÁRÁS SZABÁLYOZOTT HATÓANYAGLEADÁSÚ, PERORÁLIS GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A gyomorban szabályozott hatóanyagleadású, szilárd gyógyszerkészítmények emberi gyomorban való tartózkodási ideje szignifikánsan növelhető azáltal, ha az egységek sűrűsége a szokásosnál sokkal magasabb. A találmány szerinti eljárással előállított gyógyszerkészítmény olyan kapszula, vagy más aggolási forma, melynek mérete 2 mm

felett van, és amely egy vagy több egységből áll. Minden egyes egység sűrűsége legalább 2,5 és általában legalább 2,7 g/ml, ami oly módon érhető el könnyen, hogy legalább 50 tömeg%-nyi mennyiségben valamilyen nehezítőszer, például bárium-szulfátot alkalmaznak.

A leírás terjedelme: 13 oldal, ábra nélkül

HU 202 101 B

A találmány tárgya eljárás olyan orális, szilárd gyógyszerkészítmény előállítására, mely embereknek, szájon át történő adagolásra alkalmas, és amelynek segítségével biztosítható valamely gyógyszerészeti aktív hatóanyag szabályozott leadása a gyomorba — és adott esetben a vékonybél felső részébe is —, hosszabb időtartamon keresztül.

Valamely orálisan adagolható, szilárd gyógyszerkészítmény (gyógyszerészeti adagolási forma) egy vagy több gyógyszerészeti egységből áll, mely egységek mindegyike gyógyszerészeti aktív hatóanyagot és valamilyen kötőanyagot magába foglaló vivőanyagot is tartalmaz.

Amennyiben az egységek kicsik, például méretük 2 mm alatt van, az adagolási forma az egységek nagy számát tartalmazza. Előnyösen a készítmény adagolási formája kapszula, az egyedi egységek pedig kisméretű granulák.

Amennyiben az egység mérete nagy, például 5 mm-nél nagyobb tableta, a készítmény (adagolási forma) állhat egyetlen tablettából vagy más egységből.

A kötőanyag kiválasztása — beleértve alkalmazásának módját is — meghatározza az aktív hatóanyagok az egyes egységekből történő leadásának sebességét. Abban az esetben például, ha a kötőanyag jól oldódik a gyomornedvben, az egység a gyomorba jutást követően gyorsan szétesik, és ezzel teljes aktív hatóanyagtartalmának lényegében azonnali leadását idézi elő. Amennyiben a kötőanyag — mely lehet mátrix-kötőanyag vagy pedig gyakrabban az egységet körülvevő bevonat — a gyomorban szabályozott hatóanyagleadást biztosító kötőanyag, a gyomorba való bejutáskor nem teszi lehetővé a készítmény szétesését, hanem ehelyett biztosítja az aktív hatóanyagok a gyomornedvbe történő, előre meghatározott időben és sebességgel végbemenő átszivárgását. Ezáltal az aktív hatóanyag a gyomorban, valamint a vékonybélben is — ahová a gyomornedv átkerül — hasznosíthatóvá válik. Amennyiben a kötőanyag enteroszolvens tulajdonságú, a gyomorban megakadályozza az aktív hatóanyag felszabadulását, és azt csak a vékonybél felső részén uralkodó magasabb pH viszonyok mellett teszi lehetővé. Így módon az enteroszolvens egységek nem adnak le hatóanyagot a gyomorban.

Következésképpen, a kötőanyag megfelelő kiválasztása lehetőséget nyújt arra, hogy széles határok között változtassuk az aktív hatóanyag leadásának időtartamát és helyét, az aktív hatóanyag hosszantartó leadásának és optimális hasznosításának kombinálása azonban nehéz vagy lehetetlen. Abban az esetben, ha a hatóanyagleadás túl lassú, az egység még azelőtt elhagyja a választott helyet — sőt esetleg az egész testet —, hogy az aktív hatóanyag teljes leadása megtörténne. Amennyiben a hatóanyagleadás túl gyors, az előző dózis után azonnal egy másik dózis beadása válik szükségessé, az aktív hatóanyagok a választott környezetben történő hosszantartó használhatóságának fenntartása érdekében.

A gyomorból gyorsan kikerülő egységek

továbbá a testből is kiürülhetnek még azt megelőzően, hogy az aktív hatóanyag teljes egészében felszabadult volna, ami szintén az aktív vegyület veszteségét okozza.

Sajátos probléma, hogy a gyomorban és a vékonybél felső részében nehezen tartható fenn a hatóanyag hosszantartó használhatósága, mivel az egység vagy egységek gyakran már viszonylag rövid idővel a lenyelés után kikerülnek a gyomorból a táplálékkal vagy a folyadékkal. Történtek próbálkozások a gyomorban való tartózkodási idő meghosszabbítására, például olyan adagolási formák alkalmazásával, melyek nagyságuk vagy duzzadási képességük révén késleltetik a gyomorból való kiürülést, e kísérletek azonban nem jártak teljes sikerrel, továbbá az elzáródás kockázatát vonhatják maguk után.

Az aktív hatóanyagok a gyomorban történő, előre meghatározott használhatósága elérésének nehézségeit tovább súlyosbítja a tény, hogy az egység tartózkodási ideje a gyomorban attól függően változik, hogy a beteg jóllakott vagy éhez állapotban van-e. Megfigyelhető például az a tendencia, hogy a szabályozott hatóanyagleadású tableta sokkal gyorsabban halad át a gyomron, ha a beteg éhez, mint akkor, amikor a tablettát evés után adagoljuk. E hatás tehát teljesen megszünteti azt a szabályozott hatóanyagleadási hatást, amit a szabályozott hatóanyagleadást biztosító kötőanyag megfelelő kiválasztásával elérni kívántunk.

Sürgősen szükség van tehát olyan, teljesen új módszer biztosítására, melynek segítségével lehetővé válik az aktív hatóanyag hosszantartó leadásának elérése az emberi gyomorban.

A hagyományos tabletták és granulák sűrűsége általában körülbelül 1,0–1,5 g/ml között van. A granulák és tabletták legtöbb alkotórészének sűrűsége ebbe a tartományba esik vagy ennél kevesebb. Néhány komponens ennél nehezebb, de a gyakorlatban ezeket mindig más, könnyebb összetevőkkel együtt használják, hogy a granulák és tabletták végső sűrűsége a hagyományos tartományba essék. Az alumínium-oxid alkalmazása például a GB 1.590.573. sz. szabadalmi leírás szerint gél-precipitációs eljárással történik, de mindig olyan mennyiségben és olyan összetevőkkel együtt, hogy a keletkező termékek sűrűsége jellegzetesen viszonylag alacsony legyen.

Robens és munkatársai a „Porózus szilárd részecskék jellemzése” című szimpóziumon ("Symposium on the Characterization of Porous Solids, July 1978, University of Neuchâtel") ismertette az adagolási formák előállítását, amit úgy végeznek, hogy először az alumínium-oxidot a hatóanyag jelenlétében kicsapják, majd a porózus alumínium-oxidot a hatóanyaggal impregnálják és összekeverik őket, az alumínium-oxidot a hatóanyag-porral együtt sajtolják és megvizsgálják a keletkező mikroporózus szerkezet hatását. A szerző nem közölt részletes információt a szilárd adagolási formák előállítására vonatkozóan, és nem javasolta szabályozott hatóanyagleadást biztosító kötőanyag alkalmazását sem. Tudomásunk szerint mindezekig nem alkalmazták a szerző

porózus alumínium-oxid rendszerét. Az ebben alkalmazott sűrűség valószínűleg igen alacsony, a porozitás magas foka miatt.

Több évig vizsgálták a sűrűség hatását a szilárd részecskének az emésztőrendszeren történő áthaladási idejére. Hoelzel például a „Semleges anyagok áthaladásának sebessége az emésztőrendszeren keresztül” (The Rate of Passage of Inert Materials through the Digestive Tract”, Am. J. Physiol., 92, 1930, pp. 466–497) című munkájában kimutatta, hogy az emberi emésztőrendszeren való áthaladási idő körülbelül 25 óra volt a 0,9–1,6 g/ml sűrűségű táplálék esetében, körülbelül 80 óra a körülbelül 7,7 g/ml-es sűrűségű acélgolyók és körülbelül 82 óra a 10,53 g/ml sűrűségű hajlított ezüstszulát esetében.

Nyomelemeket adagoltak szarvasmarháknak oly módon, hogy a szarvasmarha kérődző gyomrába olyan súlyos és nagy bóluszt — jellemzően 50 mm-nél nagyobb átmérőjű — helyeztek, mely a nyomelemet szabályozott hatóanyagleadást biztosító kötőanyagban tartalmazta. A bólusz mérete olyan, hogy az néhány héten keresztül a gyomorban marad, a kötőanyag pedig lehetővé teszi a nyomelem igen lassú, fokozatos leadását ezen periódus alatt. Bár a fentiek jól alkalmazhatók kérődző emésztőrendszer esetében, nyilvánvalóan teljesen helytelenek volnának az emberi emésztőrendszer vonatkozásában, ahol súlyos gondot okozna az a lehetőség, hogy valamely orálisan adagolt gyógyszerészeti egység néhány napnál tovább maradjon az emésztőrendszerben. Súlyos gondot okozna például az elzáródások és akadályok kialakulásának lehetősége az emésztőrendszeren belül.

A Gastroenterology (1985, 82, 805–13) című folyóiratban közölt cikk szerzői azt vizsgálták, hogyan hat a sűrűség a nem-emészthető, szemcsés szilárd anyagok gyomorból való kiürülésének sebességére, krónikus duodenális fisztulás kutyákban. Az eredmények némelyike ellentmondásos. Ezek között olyan megállapítások is vannak, hogy a 0,015 mm-es részecskék ugyanolyan sebességgel ürülnek ki, mint az 1 mm-esek, és hogy az 1-nél kisebb vagy 1-nél nagyobb sűrűségű gömbök lassabban ürülnek ki, mint az 1-es sűrűségűek. A legmagasabb vizsgált sűrűség 2 g/ml. A gömbök nem rendelkeznek szabályozott hatóanyagleadási tulajdonságokkal.

Szintén sokan vizsgálták a gyógyszerkészítmények (gyógyszerészeti egységek) sűrűségének az emberi gyomor-bélrendszeren való áthaladási idejére gyakorolt hatását. Bechgaard és munkatársai (J. Pharm. Pharmac. (1978) 30, 690–692) arról számoltak be, hogy az 1,6 g/ml sűrűségű granuláknak a bélrendszeren történő teljes áthaladási ideje szignifikánsan nagyobb, mint az 1,0 g/ml-es granuláké, ileosztomiás betegeken. A szerzők felvetik a kérdést, vajon a granulák áthaladási (tranzit-)ideje ileosztomiás betegek bélrendszerén keresztül hasonló-e az egészséges egyének bélrendszerében mért tranzit-időhöz, és véleményük szerint az 1,5 mm-es átmérőt maximálisnak kell tekinteni a valódi, sok egységből álló készítmények esetében.

Hasonló vizsgálatról számol be Bechgaard az US 4.193.985. számú szabadalmi leírásban. E szabadalom szerint különböző sűrűségű, a gyomorban szabályozott hatóanyagleadást biztosító granulákat tartalmazó kapszulákat készítenek oly módon, hogy minden egyes kapszula a szabályozott hatóanyagleadású, különböző sűrűségű granulák egész skáláját tartalmazza. Az alkalmazott legnagyobb sűrűség 3,4 g/ml. In vivo vizsgálatot azonban — ismét ileosztomiás betegeken — csak a legfeljebb 1,6 g/ml sűrűségű granulákkal végeztek. Az eredmények szerint a sűrűségbeli különbségek befolyásolják a granulák áthaladási idejét a bélrendszeren keresztül. A szabadalom javasolja, hogy az egyes kapszulák különböző sűrűségű labdacsokat tartsanak, és megállapítja, hogy „nyilvánvalóan a könnyebb és nehezebb egységeknek a sok egységet tartalmazó dózisokban történő kombinálása elősegíti az egységeknek a gyomor-bélrendszerben történő jobb eloszlását”. Az egységek tömegének legalább 25%-ának sűrűsége legalább 25%-kal meg kell haladja a készítményben lévő többi egység sűrűségét.

Bechgaard és más szerzők azóta közölték, hogy a sűrűség emelése nem növeli az emberi gyomor-bélrendszeren való áthaladási (tranzit-)időt.

Bechgaard és munkatársai (J. Pharm. Pharmac. (1985) 37, 718–721) arra szolgáltatnak bizonyítékot, hogy véleményük közvetlen ellentmondásban áll fent közölt, korábbi eredményeikkel. Újabb vizsgálatok kimutatták, hogy nincs szignifikáns különbség a 0,9 g/ml-es és az 1,96 g/ml-es sűrűségű részecskék áthaladási idejében, ileosztomiás betegségek esetében.

A „Radionuklid jelölés a gyógyszerkutatásban” („Radionuclid Imaging in Drug Research”) című közleményükben (Croom Helm, London, (1982) 294–296) Bogentoft és munkatársai egészséges önkénteseken végzett vizsgálatokról számolnak be. Eredményeik szerint a granulák sűrűségének 1,24-ről 1,81 g/ml-re történő emelése csökkenti a tranzit-időt.

Wilson és Washington az 1986-os Európai Kapszula Előállítási Szimpóziumon („European Capsule Technology Symposium, Vienna, October 1986) a „A kapszulák viselkedésének szcintigráfiai vizsgálata a gyomor-bélrendszerben” („Scintigraphic Studies of the Behaviour of Capsules in the Gastro Intestinal Tract”) című előadásukban azt állították, hogy „a táplálékkal együtt adott részecskék sokasága a folyadékkal és a megemésztett táplálékkal együtt távozik a gyomorból”, továbbá azt, hogy amint valamely anyag bejut a vékonybélbe, „a legtöbb fizikai tényező — például a sűrűség — lényegtelennek válik”.

Davis megállapítása szerint (Pharm. Res. (1986) 3, 208–213) — melyet 0,94 g/ml-es és 1,96 g/ml-es sűrűségű granulák, illetve 1,2 g/ml sűrűségű egyedi egységek felhasználásával végzett vizsgálatainak összegzése során tett „a sűrűség felhasználása a gyógyszerkészítmények (gyógyszerészeti adagolási formák) — többszörös és egyedi egységek — gyomorbéli tartózkodási idejének megváltoztatására kevés vagy semmilyen cred-

ménnyel nem jár. Az egyedi egységek gyomorból történő kiürülését meghatározó legfontosabb tényező a táplálék jelenléte." Fentieket Kaus is megerősíti (Pharmaceutical Research, (1987) 4 (1) 78.

Meg kell jegyeznünk, hogy a három utoljára említett cikk közlése már az e találmány elsőbbségi idejét követően történt. Mindent egybevéve, az irodalom szerint nyilvánvaló, hogy a találmány elsőbbségi idejekor és azt követően az alábbiak állapíthatók meg: (a) a kis egységek sűrűségéhez 1,96 g/ml-ig történő emelése nem növeli előre látható módon az emberi gyomor-bélrendszeren való áthaladási időt, illetve az emberi gyomorban való tartózkodási időt; (b) a tabletták emberi gyomorban való tartózkodási ideje elsősorban attól függ, hogy azokat jóllakott vagy éhes egyének adagolják-e; és (c) a kis egységek a gyomorból viszonylag gyorsan kiürülnek mind jóllakott, mind pedig éhezé állapot esetén.

Az AU-A-46570/85. és az EP 0173210A. számú szabadalmi leírások az US 4.193.985. számú szabadalmi leírásban közöltek tárgyalják, és azt javasolják, hogy az előállítandó granula-készítményben a granulák sűrűsége 1,4-2,4 g/ml, átmérője pedig 0,2-1,8 mm legyen, és olyan bevonatot vagy más kötőanyagot tartalmazzanak, mely ellenálló a gyomornedvvel szemben (például a kötőanyag lehet enteroszolvens — bélben oldódó típusú is). A szerzők állítása szerint a granulák sűrűsége előnyösen 1,5 és 1,8 g/ml között van. A granulákat előnyösen valamilyen be nem vont aktív hatóanyaggal együtt adagolják, miáltal a be nem vont anyag azonnal hasznosíthatóvá válik, az enteroszolvens bevonatú anyag pedig csak a bélben adja le az aktív hatóanyagot.

A bélben oldódó bevonatú anyagból nem történik aktív hatóanyagleadás a gyomorban. Ezt az a tény is bizonyítja, hogy a speciálisan enteroszolvens anyagként leírt bélben oldódó anyagok valamennyien ellenállóak a gyomornedvvel szemben. Példa erre az Eudragit (bejegyzett márkanév/ L és S jelzésű fajtái — melyek a találmány szerinti előnyös anyagok — az előállító cég adatlapja szerint a természetes gyomornedvben oldhatatlanok és impermeábilisak (ellentétben az Eudragit RS-sel, mely permeábilis). E szabadalom tehát nem segíti elő az emberi gyomorban történő hosszantartó aktív hatóanyagleadás biztosítására irányuló törekvések jobb megoldását.

Meglepetésünkre azt a felfedezést tettük, hogy a gyomorban szabályozott hatóanyagleadást biztosító egységek tartózkodási ideje az emberi gyomorban megnövelhető azáltal, ha emeljük az egységek sűrűségét, feltéve, hogy a sűrűség eléggé magas. Úgy tűnik számunkra, hogy a sűrűségnek az áthaladási és tartózkodási időre gyakorolt hatását tanulmányozó valamennyi újabb vizsgálatban a gyógyszerkészítmények (gyógyszerészeti egységek) sűrűsége túlságosan közel volt a hagyományos sűrűséghez, és ezért nem volt megfigyelhető a gyomorbeli tartózkodási idő meghosszabbodása.

A találmány szerinti eljárással előállított,

orálisan adagolható, szilárd gyógyszerkészítmény (gyógyszerészeti adagolási forma) minimális átmérője legalább 2 mm. A készítmény embereknek, szájon át történő adagolásra alkalmas, és legalább egy, a gyomorban szabályozott hatóanyagleadást biztosító egységet tartalmaz, mely a gyógyszerészeti aktív hatóanyagból és egy olyan, gyógyszerészeti elfogadható vivőanyagból áll, mely a gyomorban történő szabályozott hatóanyagleadást biztosító kötőanyagot tartalmazza. E kötőanyag teszi lehetővé az aktív hatóanyag szabályozott leadását azon idő alatt, amíg a szabályozott hatóanyagleadású egység a gyomorban tartózkodik. Az említett szabályozott hatóanyagleadású egység, illetve valamennyi szabályozott hatóanyagleadású egység sűrűsége legalább 2,5 g/ml.

A találmány szerinti eljárás során a gyógyszerészeti aktív hatóanyagot elegendő mennyiségű nehezítőszerrel — legalább 2 g/ml sűrűségű készítmény (adagolási forma) előállítás céljából —, továbbá elegendő mennyiségű, a gyomorban szabályozott hatóanyagleadást biztosító kötőanyaggal kombináljuk annak érdekében, hogy az egységnek az emberi gyomorban való tartózkodása alatt az aktív hatóanyagnak az egységből történő szabályozott leadása biztosított legyen. Szükség esetén több egység kombinálásával hozható létre gyógyszerkészítmény.

A gyógyszerkészítmény átmérőjének körülbelül 2 mm feletlinek kell lennie, mivel az ennél kisebb adagok nem megfelelőek és hatástalanok. Az US 4.193.985. számú szabadalmi leírás szerinti egyedi granula például nem képezhet gyógyszerkészítményt. Ha a készítményben lévő szabályozott hatóanyagleadású egység viszonylag nagy, például tablettá formájú, akkor a készítmény állhat egyetlen szabályozott hatóanyagleadású egységből, illetve gyakran csak egy ilyen egységet tartalmaz. Gyakran azonban a gyógyszerkészítmény sok ilyen szabályozott hatóanyagleadású egységből áll, s ebben az esetben lényegében a készítményben lévő valamennyi említett szabályozott hatóanyagleadású egységnek meghatározott sűrűségűnek kell lennie.

Annak érdekében, hogy a tartózkodási idő az emberi gyomorban hasznos mértékben növekedjen, lényeges szempont, hogy a sűrűség körülbelül 2,5 g/ml felett legyen. Azon meghatározott értékek, amelyeknél a tartózkodási idő nagyobb növekedése nyilvánvalóvá válik, függ a vizsgált személytől, továbbá például a készítmény méretétől. Általában a tartózkodási idő a sűrűségnek körülbelül 2 g/ml fölé emelkedésével növekszik, és így, bár a legalább 2,1 vagy előnyösen legalább 2,3 g/ml-es értékek a tartózkodási idő hasznos növekedését idézik elő. A legjobb eredmények a legtöbb vizsgált személy esetében akkor érhetők el, amikor a sűrűséget körülbelül 2,5 g/ml fölé, illetve előnyösen körülbelül 2,7 g/ml fölé emeljük. Például a 2,8 és 3,0 g/ml közötti tartományba eső sűrűségek gyakran a tartózkodási idő és más tulajdonságok különösen előnyös kombinációit eredményezik. A sűrűség emelhető körülbelül 4 g/ml-ig vagy még tovább, például

6 g/ml-ig is, általában azonban szükségtelen a körülbelül 3,5 g/ml fölé történő emelése.

Amennyiben a gyógyszerészeti egység viszonylag nagy (például 5 mm feletti, illetve általában 10 mm feletti átmérőjű) tabletta, annak gyomorból történő kibocsátási idejét a korábbi nézetek szerint nagy mértékben befolyásolta volna, hogy a tablettát éhezéskor vagy táplálékkal együtt adagolták, s az előbbi esetben a gyomorból való kijutás sokkal gyorsabban történt. A találmány szerinti viszonylag nagy, meghatározottan magas sűrűségű tabletták alkalmazása késlelteti a gyomorból való kiürülést táplálékkal együtt adva, különösen pedig akkor, ha az éhezéskor adagoljuk a tablettákat. Így módon, amennyiben az egység egy viszonylag nagy tabletta, a találmány szerint a tartózkodási idő kevésbé függ attól, hogy a tablettát táplálékkal együtt vagy éhezéskor adagoljuk.

Amikor a készítmény (adagolási forma) számos, viszonylag kis egységből áll, és ezen egységek hagyományos sűrűségűek és a labdacok mérete is a szokásos, például 1 és 1,4 mm közötti, régebben úgy gondolták, hogy ezek lényegében folyamatosan ürülnek ki a gyomorból, például úgy, mint a folyadékok. Ezzel ellentétben azt tapasztaltuk, hogy a kiürülés kezdete, felezési ideje — azaz azon idő, mely alatt a granulák fele kiürül — és a kiürülés befejeződése egyaránt szignifikánsan növelhető a találmány szerint, lényegében függetlenül attól, hogy a készítményt táplálékkal együtt vagy éhezéskor adagoljuk. A növekedés akkor is létrejön, ha a vizsgált személy valamilyen italt vagy csak néhány falat ételt fogyaszt, de az egységek kibocsátása gyakran csak akkor fejeződik be, amikor a vizsgált személy kiadós étkezésre gondol, illetve azt elfogyasztja. A gyomorból való kiürülés kezdete és felezési ideje például gyakran legalább 30 perccel vagy több, mint 1 órával növelhető, ami a hagyományos sűrűségű granulák megfelelő idejének százalékban kifejezve legalább 10%, gyakran 20%, némelykor pedig 70, sőt 100% is lehet.

E százalékban kifejezett növekedések arra az időre is vonatkoznak, amely alatt a találmány szerinti kis és nagy egységek gyomorból történő kiürülése befejeződik, és ezen idő jellemzően körülbelül 1/2 vagy 1 órával hosszabb annál az időnél, mely a hagyományos sűrűségű, megfelelő egységre jellemző. A tartózkodási idő növekedése gyakran körülbelül 1 1/2 vagy 2, sőt esetleg 3 órát tesz ki. Például az ilyen egységek gyomorból történő teljes kiürülési ideje hagyományosan gyakran körülbelül 2 1/2 órától (éhezéskor) körülbelül 3 1/2 óráig (jóllakott állapotban) terjed, a találmány szerint pedig valamennyi fenti érték könnyen megnövelhető körülbelül 1-től körülbelül 2 óráig terjedő értékkel.

Következésképpen, a találmány szignifikánsan megnövelhető a gyomorban való tartózkodási idő, és azt kevésbé befolyásolja, hogy a készítményt táplálékkal együtt vagy éhezéskor adagoljuk.

Az aktív hatóanyag leadása a gyomorban az említett szabályozott hatóanyagleadást biztosító kötőanyag általánosan ismert módon történő

megfelelő kiválasztása révén előre meghatározott és ellenőrzött sebességgel és időben történik. Előfordulhat például, hogy a hatóanyagleadás a gyomorban csak egy előre meghatározott tartózkodási idő eltelte után történik meg. Más esetben a hatóanyag leadása a gyomorban való tartózkodás nagy része vagy teljes egésze alatt megy végbe.

A gyomorból fel nem szívódott aktív hatóanyagok a folyadékokkal a vékonybél felső részébe jutnak. Az aktív hatóanyag felszívódása itt is megtörténhet, és valószínűleg a gyomorbélrendszer további részeiben is. Hasonló módon, miután az egység a gyomorból kijutott, az aktív hatóanyag leadása a bélben is megtörténhet. Így módon a találmány szerint lehetségessé válik az aktív hatóanyag használhatóságának (hasznosíthatóságának) meghosszabbítása az emberi gyomorban, például 3 órától 5 vagy esetleg 6 órára, továbbá arra, hogy a hatóanyag hasznosíthatóságát a vékonybél felső részén is meghosszabbíthassuk.

Mivel minden egyes egység egyébként hagyományos alakú, méretű és összetételű, alkalmazásuk nem vet fel toxikológiai problémákat, és nem lép fel azon kockázat sem, hogy az egység a gyomor-bélrendszerben felhalmozódna. Ez tehát szignifikáns előny a méret-kizárásos készítményekkel szemben. A testből történő teljes kiürülés a szokásos időben, például 1 és 5 nap között várható.

A gyomorban való meghosszabbított tartózkodási idő, és ezáltal az aktív hatóanyag megnövekedett használhatósági időszaka a gyomorban — vagy a gyomorban és a vékonybél felső részén — azt jelenti, hogy csökkenthető az a szám, ahányszor a vizsgált személyeknek a készítményt adagolni kell annak érdekében, hogy az aktív hatóanyag lényegében egyenletes használhatóságát biztosítsuk. Például azon készítmény, amelyet jelenleg naponta négyszer vagy annál többször kell adagolni, a találmány szerint csak napi két vagy három alkalommal, egy olyan készítményt pedig, melyet jelenleg naponta háromszor vagy többször adunk, most csak kétszer — esetleg csak egyszer — kell adagolni naponta.

A készítmény méretének és alakjának olyannak kell lennie, hogy orálisan adagolható legyen embereknek, átmérőjének azonban legalább körülbelül 2 mm-esnek kell lennie annak érdekében, hogy könnyen kezelhető legyen és a hatás eléréséhez elegendő mennyiségű aktív hatóanyagot tartalmazzon.

Minden egyes készítmény (adagolási forma) tömege általában körülbelül 3 g-nál kevesebb, előnyösen a 0,3 vagy 0,5-től 2-ig terjedő tartományba esik, például 1,5 g alatt van. Az aktív hatóanyag mennyisége valamennyi készítményben általában 1 g-nál kevesebb, gyakran 0,25 g alatt van. Lehet igen alacsony, 0,0001 g, abban az esetben például, ha prosztata-glandinról vagy más igen alacsony dózisban hatékony anyagról van szó, gyakran azonban legalább 0,001 és általában 0,1 g.

A készítmény (adagolási forma) lehet tasak vagy más olyan kiszerezési forma, mely az említett egységek sokaságát tartalmazza, és amely adagolás

céljából a táplálékra vagy folyadékba üríthető, előnyösen azonban a készítmény egészében lenyelhető, mely esetben azonban méretének és alakjának olyannak kell lennie, hogy lehetővé tegye az orális adagolást egészben, embereknek. Előnyösen tehát a maximális mérete körülbelül 25 mm-ig terjedhet, s általában az 5 vagy 10 mm-től 25 mm-ig terjedő tartományba esik. Minimális mérete általában 10 mm alatt van, előnyösen 2 vagy 3 mm és 10 mm közé esik.

Az adagolási forma lehet például kapszula, például egy olyan, lényegében hengeres vagy ovális kapszula, melynek hossza 5 és 25 mm között van, kisebbik átmérője pedig körülbelül 10 mm-nél kevesebb. A kapszula tartalmazhat egyetlen egységet, általában azonban az egységek sokaságát tartalmazza. A kapszula az ismert módon állítható elő zselatinból vagy más olyan anyagból, amely a gyomorban vagy még a gyomorba jutás előtt feloldódik vagy más módon bomlik le annak érdekében, hogy az egységek leadását biztosítsa.

Más esetben a készítmény (adagolási forma) lehet egyetlen, 3–25 mm-es maximális méretű — gyakran 5–15 mm-es átmérőjű — tablettát. A tablettát állhat egyetlen szabályozott hatóanyagleadású egységből, más esetben pedig lehet olyan ostya vagy szétesésre képes tablettát, mely az említett egységek sokaságát tartalmazza olyan vivőanyaggal összekötve, mely a lenyelés után — gyakran a gyomor belsejében — szétesik, biztosítva ezáltal az egységek leadását. Bár amennyiben a találmány szerinti gyógyszerkészítmények tabletták, azok előnyösen hagyományos tablettá alakúak, előnyös lehet a szokatlan alakok alkalmazása is, például szilárd hengerek, üreges hengerek vagy gyűrűk formájában. Az alak megfelelő kiválasztása optimálissá teheti az aktív hatóanyag leadásának ütemét a gyomorban való elhúzóódó tartózkodás alatt.

A készítmény előnyösen kapszula, széteső tablettát vagy olyan ostya formájában található, mely az említett szabályozott hatóanyagleadású egységek sokaságát tartalmazza. Az említett szabályozott hatóanyagleadású egységek előnyösen legalább körülbelül 1 mm méretűek, és előnyösen valamennyi egység mérete körülbelül legalább 1 mm.

Amennyiben az egységek túl kicsik, akkor még igen magas sűrűség esetén is hajlamosak arra, hogy a folyadékkal együtt távozzanak a gyomorból. Az a méret, amelynél a leghasznosabb eredmények érhetők el, alanyonként változó lehet, és függhet például a vizsgált személy pillorusszfinkterének (záróizmának) a tulajdonságaitól. Míg néhány személynél a tartózkodási idő hasznos növelése érhető el azáltal, ha az egységek mérete kicsi, például 0,8 vagy esetleg 0,5 mm, a legtöbb alanynál azonban ennél sokkal nagyobb méretek szükségesek az optimális eredmények eléréséhez. Példaként említjük a túlságosan kis méretre azt a megfigyelésünket, hogy az 5 mikronos nagyságú részecskéket a gyomor folyadékként kezeli, függetlenül a sűrűségüktől.

Jobb eredmények érhetők el, ha az említett

egység sűrűsége legalább 2,5 g/ml, előnyösen legalább 2,7 g/ml, átlagos mérete pedig legalább körülbelül 1 mm.

Az előnyös készítmények az egységek sokaságát tartalmazzák olyan granulák formájában, melyek átlagos maximális mérete 2 mm alatt van, előnyösen 1 és 1,7 mm közé eső tartományba esik, legelőnyösebben pedig 1,2–1,4 mm. A készítmény az ilyen granulák nagy számát tartalmazza, előnyösen 50-nél is többet. A granulák alakja és formája jellemző az olyan granulákra, amelyeket hagyományosan alkalmaztak a sok-egységes gyógyszerkapszulákban, jellegzetesen rúd-alakúak vagy előnyösen lényegében gömb-alakúak.

Más esetben a kapszula vagy a széteső tablettát a nagyobb, súlyos, szabályozott hatóanyagleadású egységek kisebb számát is tartalmazhatja, ilyenek például a 2 mm-nél nagyobb átmérőjű tabletták, melyek átmérője jellegzetesen a 3 és 10 mm közötti tartományba esik. Előnyösen az ilyen tabletták átmérője 3-tól 5 vagy 6 mm közé esik. Hosszúságuk általában kisebb, mint átmérőjük, például kevesebb, mint az átmérő fele, és jellegzetesen az 1 és 3 mm közé eső tartományban vannak. Az ilyen kis tabletták kapszulába vagy széteső tablettába csomagolhatók például oly módon, hogy a tabletták sokaságát koaxiálisan (közös tengely mentén) halomra rakjuk, egyiket a másik tetejére, a kapszula vagy a széteső tablettát belsejében. A szilárd készítmény tartalmazhat legalább két ilyen tablettát, például 2–10 tablettát. A kapszulák vagy más készítmények tartalmazhatnak egy vagy több súlyos, szabályozott hatóanyagleadású tablettát és a kisebb, súlyos, szabályozott hatóanyagleadású egységek sokaságát.

A készítmény az említett súlyos, a gyomorban szabályozott hatóanyagleadást biztosító egységen vagy egységeken kívül is tartalmazhat gyógyszerészeti egységeket. Tartalmazhat például olyan, a gyomorban szabályozott hatóanyagleadást biztosító egységeket, melyek gyógyszerészetileg aktív hatóanyaga különböző, s amelyek sűrűsége bármilyen választott érték lehet, előnyösen — de nem szükségszerűen — a találmány szerinti érték. Így módon a készítmény úgy alakítható, hogy az egyik gyógyszerészetileg aktív hatóanyagnak a gyomorban szabályozott hatóanyagleadású egységei számára a hagyományos gyomorbéli tartózkodási időt, egy másik gyógyszerészetileg aktív hatóanyagnak a gyomorban szabályozott hatóanyagleadású egységei számára pedig a találmány szerinti, elhúzóódó gyomorbéli tartózkodási időt biztosítson.

A készítmény tartalmazhat továbbá olyan egységeket is, melyek nincsenek ellátva a gyomorban szabályozott hatóanyagleadást biztosító kötőanyaggal. Tartalmazhatnak például továbbá bármilyen kívánt sűrűségű enteroszolvens (bélben oldódó) egységeket is, melyek tehát csak a bélben adják le aktív hatóanyagukat. Olyan egységeket is tartalmazhat, melyek nincsenek ellátva a gyomorban szabályozott hatóanyagleadást biztosító vagy bélben oldódó bevonattal, amelyek tehát az aktív hatóanyagnak az adagolást követő lényegében azonnali leadását biztosítják. Ezen

különböző egységek tartalmazhatják ugyanazon aktív hatóanyagot, mint az ismertetett, szabályozott hatóanyagleadású, találmányszerinti egységek, vagy pedig tartalmazhatnak más aktív hatóanyagot is. A készítmény állhat két vagy több különböző típusú, nagy sűrűségű, a gyomorban szabályozott hatóanyagleadást biztosító egységből is. A különböző típusok tartalmazhatnak például különböző aktív hatóanyagokat vagy különböző, a gyomorban szabályozott hatóanyagleadást biztosító kötőanyagokat. Az egységek lehetnek az aktív hatóanyagok keverékei is. Amennyiben bármilyen adott gyógyszerészeti aktív hatóanyag szabályozott hatóanyagleadású egységeinek sokaságáról van szó, a hatás elérése érdekében az aktív hatóanyagot tartalmazó valamennyi, a gyomorban szabályozott hatóanyagleadást biztosító egységnek meghatározott sűrűségűnek kell lennie annak érdekében, hogy biztosítsa az aktív hatóanyag hosszantartó használhatóságát a gyomorban, továbbá azt, hogy az aktív hatóanyag maximális hasznosítására kerüljön sor.

A gyomorban szabályozott hatóanyagleadást biztosító egység, illetve az ilyen egységek mindegyike — függetlenül attól, hogy olyan, viszonylag nagy egységről van szó, mely önmagában alkotja a készítményt (adagolási formát) vagy pedig olyan egységről, mely a kisebb méretű, számos szabályozott hatóanyagleadású egység egyike —, meghatározott, gyógyszerészeti aktív hatóanyagból — vagy az ilyen hatóanyagok keverékéből — és egy gyógyszerészeti elfogadható vivőanyagból áll, mely tartalmazza azt, a gyomorban szabályozott hatóanyagleadást biztosító kötőanyagot, mely lehetővé teszi az aktív hatóanyag az egységből történő leadását a gyomorban való tartózkodás alatt, és amely adott esetben a bélben való további hatóanyagleadást is biztosítja. A gyomorban szabályozott hatóanyagleadást biztosító kötőanyag lehet olyan mátrix-kötőanyag, mely oly módon kapcsolja össze az egységben lévő összetevőket, hogy lehetővé váljon a hatóanyagleadás szabályozása, előnyösen azonban a gyomorban szabályozott hatóanyagleadást biztosító kötőanyag bevonat formájában helyezkedik el az egység körül. Nincs tehát szükség további kötőanyagokra, más esetben azonban hagyományos mátrix-kötőanyag is alkalmazható.

A mátrix-kötőanyagként alkalmazható ismert anyagok általában polimerek. Ezek lehetnek szintetikus polimerek is, de általában természetes polimerek vagy azok származékai, például keményítő, vagy előnyösen cellulóz, illetve származékai. Az előnyös anyag a mikrokristályos cellulóz, mely a gyártási folyamat elősegítése érdekében tartalmazhat kis mennyiségű cellulóz-származékot is, például nátrium-karboxi-metil-cellulózt vagy más polimert. Normális esetben a mátrix-kötőanyag viszonylag oldhatatlan vízben.

A bevonatként vagy mátrix-kötőanyagként, vagy mindkettő formájában elhelyezkedő, a gyomorban szabályozott hatóanyagleadást biztosító kötőanyagként a hagyományos, szabályozott hatóanyagleadást biztosító kötőanyagok bármelyike

választható, mely lehetővé teszi az aktív hatóanyag szabályozott leadását a kívánt időben és sebességgel. Készíthető például oly módon, hogy a fokozatos hatóanyagleadás csak a gyomorban való meghatározott tartózkodási idő után történjék meg. Általában azonban a hagyományos módon állítják elő, a fokozatos, de lényegében azonnali hatóanyagleadás elérése érdekében, például a gyomorba történő adagolást követően 15–45 perccel. Gyakran olyan a kötőanyag, hogy lehetővé teszi a hatóanyagleadás legalább három órán keresztül való fennmaradását a gyomorban, de olyan is lehet, mely az egységnek a gyomorból való kiürülése után is biztosítja a hatóanyag leadását.

Az ilyen kötőanyagok jól ismertek, és általában hidrofob akril-polimereket vagy cellulóz-származékokat, vinil-polimereket és más, nagy molekula-tömegű természetes polimer-származékokat vagy szintetikus polimereket tartalmaznak. Előnyös filmképző, a gyomorban szabályozott hatóanyagleadást biztosító kötőanyagok az etil-cellulóz vagy az akril-észter-polimerek, melyek lényegében nem tartalmaznak anionos csoportokat és amelyek előnyösen kis százalékban tartalmaznak kationos csoportokat, például az etil-akrilát és a metil-metakrilát kopolimerjét. A megfelelő anyagok jól ismertek, és az Eudragit RS 100 márkanéven forgalomban lévő terméket tartalmazzák. Előnyös esetben a hatóanyagleadás lényegében független a pH-tól.

A szabályozott hatóanyagleadást biztosító bevonat vagy más kötőanyag adott esetben tartalmazhat más olyan, gyógyszerészeti elfogadható anyagokat is, melyek javítják a bevonat vagy a kötőanyag tulajdonságait. Ilyenek például a lágyítószer, az anti-adhéziós szerek, a diffúziót gyorsító vagy azt késleltető szerek, a színező-, zavarosító- vagy töltőanyagok. Például az etil-cellulózzal együtt jól alkalmazható lágyítószer az acetil-tributil-citrát.

A szabályozott hatóanyagleadást biztosító bevonatok jellegzetes vastagsága 10–100 mm. A filmet oly módon vihetjük fel, hogy az oldószer-rendszerben feloldott vagy diszpergált kötőanyagot rápermetezzük az egységeket tartalmazó, mozgásban lévő alaprétgre. A legáltalánosabban használt módszerek a fluidizációs berendezést és a drázsírozóüstöt alkalmazó rendszerek, közülük a fluidizációs berendezéssel végzett eljárás jelenti az előnyös módszert.

Mivel az egység más összetevőinek sűrűsége általában körülbelül 1,5 g/ml alatt van, szükségessé válik megfelelő mennyiségű — általában legalább az egység 50 tömegszázalékának megfelelő —, gyógyszerészeti elfogadható nehezítőszer behelyezése az egységbe. E nehezítőszer általában valamilyen szervesetlen vegyület, mely például valamilyen fém sója, oxidja vagy hidroxidja lehet (beleértve az olyan keveréket is, amelyen például a ferrum reductum).

A nehezítőszer általában szemcsés formában található. Sűrűsége általában legalább 2,5 g/ml, előnyösen legalább 3,0 g/ml, még előnyösebben legalább 3,5 g/ml, általában 4,0-nél több, illetve

néha 5,0 g/ml-nél is magasabb. A sűrűség általában 10 g/ml-nél kevesebb, és gyakran válik szükségessé, hogy 6,0 g/ml alatt legyen. A következő táblázat példákat mutat be a megfelelő szemcsés anyagokra, feltüntetve a porok sűrűségét is, g/ml-ben.

Magnézium-triszilikát	3,2	
Magnézium-oxid	3,6	
Alumínium-oxid	4,0	10
Bizmut-szubkarbonát (bismuthum subcarbonicum)	6,3	
Bizmut-szubnitrát (bismuthum subnitricum)	4,9	
Cink-oxid	5,6	15
Titán-dioxid	3,9-4,2	
Kalcium-ferrát(III)	5,1	
Vas(II)-oxid	5,7	
Bárium-szulfát	4,5	20
Vas(III)-oxid	4,5	

A legalönyösebb porok a bárium-szulfát, a vas(III)-oxid, a ferrum-reductum, a titán-dioxid és alumínium-oxid vagy -hidroxid, a kalcium-karbonát, a bárium-foszfát, a bizmut-foszfát, a kalcium-alumino-szilikát, a cinkónium-szilikát, a kalcium-foszfát, a szilícium-karbid és a magnézium-karbonát. Az előnyös neheztőszerek általában a bárium-szulfát, de szintén igen megfelelő anyag erre a célra a vas(II)-oxid vagy a ferrum-reductum.

A neheztőszerek mennyiségét oly módon választjuk meg, hogy a kívánt sűrűséget érjük el, ez viszont részben a csomagolási sűrűségtől is függ, és így a neheztőszerek és egyéb összetevők részecske-nagyságától és alakjától is. A neheztőszerek mennyisége gyakran meghaladja az 50 vagy 60%-ot, általában 90 vagy 95% alatt van, az egység száraztömegére számítva. Gyakran érhető el különösen jó eredmények a 70 vagy 75% és 90 tömeg% közötti értékekkel.

A szabályozott hatóanyagleadást biztosító kötőanyag összmenyisége általában legalább 0,1%, gyakran az egység tömegének 1-5%-a. Ez az érték lehet 10% alatti, sőt esetleg a 10%-ot is meghaladhatja, általában azonban szükségtelen a 30%-nál magasabb érték alkalmazása. A kötőanyag összmenyisége — szabályozott hatóanyagleadást biztosító és egyéb kötőanyag — általában 50% alatt van, és általában nem haladja meg az egység száraztömegének 30%-át.

Az egységek kívánt nagy sűrűségének elérése érdekében a neheztőszerek mennyiségének a lehető legmagasabbnak kell lennie. A jellegzetes egységek 50-90% neheztőszert, 2-30% kötőanyagot — a szabályozott hatóanyagleadást biztosító kötőanyag mennyisége 0,1 és 10% között van —, 0,0001-41% — általában 20%-nál kevesebb — aktív hatóanyagot és 0-45% — általában 0-20% — egyéb vivőanyagot tartalmaznak.

Abban az esetben, amikor a szabályozott hatóanyagleadású egység nagy átmérőjű — például 10 mm feletti — tablettá, gyakran ajánlatos, hogy a vivőanyag tartalmazzon egy olyan anyagot, mely a gyomorban feloldódik

vagy más módon lép reakcióba annak érdekében, hogy létrehozza a tablettá szétesését vagy erózióját a gyomorban való, több mint 6 óras tartózkodás esetén. A szétesésnek előnyösen 6 óránál nem rövidebb időn belül, és 72 óránál nem később kell megtörténnie a tablettá lenyelését követően. Abban az esetben például, ha a készítmény 10-25 mm nagyságú talbetta, illetve előnyösen 10-15 mm nagyságú tablettá formájában található, a vivőanyag tartalmazhat egy, a gyomornedvben oldódó anyagot is.

Mivel a kötőanyag általában eléggé átjárható a gyomornedv számára, sósavban oldódó neheztőszerek — például alumínium-hidroxid, bárium-szulfát, kalcium-karbonát, kalcium-foszfát vagy magnézium-karbonát — alkalmazása hasznos módszer lehet a tablettá szétesésének elérésére, a gyomorban való elhúzódtó tartózkodást követően.

Az egységek vivőanyaga más, hagyományos vivőanyagokat is tartalmazhat, amilyenek például a kenőanyagok, a töltőanyagok, a stabilizáló szerek és/vagy a színezőanyagok.

Minden egyes egység az aktív hatóanyag, a neheztőszerek és valamilyen mátrix-kötőanyag komponens homogén vagy nem-homogén keveréke lehet. Például minden egységnek lehet egy neheztőszerből álló magja, melyet aktív hatóanyag-burok vesz körül vagy megfordítva, vagy pedig az egység aktív hatóanyag és a neheztőszerek keverékéből is előállítható.

Az egységek előállításához a létrehozni kívánt egységek alakja és mérete szerint választott, ismert eljárások alkalmazhatók. A tablettákat például előállíthatjuk hagyományos tablettázó eljárások segítségével, vagy pedig oly módon hogy a hatóanyag-pasztát sajtoljuk, szárítjuk, és a sajtolás vagy a szárítás során megfelelő hosszúságú darabokra törjük vagy vágjuk.

A neheztőszerek és az aktív hatóanyag kiindulási keverékét általában oly módon hozzuk létre, hogy a két összetevőt fizikai úton összekeverjük, néha azonban koprecipitációt alkalmazunk.

A viszonylag kis egységeket — például a 2 mm-nél kisebbeket — előállíthatjuk a hagyományos granulakészítési módszerekkel. A granulákat például oly módon állítjuk elő, hogy az aktív hatóanyag kristályait magokként használjuk fel, majd ezt követően a magokat bevonjuk a tömör anyaggal és a kötőanyaggal. Más esetben a tömör anyagból és a tetszés szerinti kötőanyagból nehéz magokat hozhatunk létre, melyeket azután az aktív hatóanyaggal és a kötőanyaggal vonunk be.

A granulák előállításának egy további módszere gél-precipitációval történik, melynek során valamely szervesetlen vegyület vagy oldatát vagy kolloid oldatát (szol) hozzuk létre, mely a gélképző anyagot, a terápiásan aktív hatóanyagot és a neheztőszert tartalmazza. A gélképzés úgy történik, hogy a fenti oldatot valamilyen precipitáló oldatba csepegtetjük vagy fordítva, más esetben pedig gáz halmazállapotú precipitáló szert alkalmazunk. Ilyen módszereket ismertet továbbá a GB 1590573. számú szabadalmi leírás és a J. Pharm. Pharmac. közleménye (1984. 36. 1-6.), az eljárást azonban — mint valamennyi ismert módszert

— módosítani kell a választott neheztőszert elegendő mennyiségének alkalmazásával, a kívánt sűrűség elérése céljából.

Hasonló módszereket ismertet a GB 1590574. számú szabadalmi leírás, mely szerint az aktív hatóanyagokat tartalmazó géleket szol-gél transzformáció segítségével állítják elő. A gél-granulák általában valamilyen mátrix-kötőanyagtartalmazzanak, majd oly módon készíthetők, hogy az aktív hatóanyagok leadása bevonat hiányában is eléggé szabályozott legyen, vagy pedig bevonat alkalmazása is lehetséges.

A granulák vagy más egységek előállítására vonatkozó előnyös eljárás során azonban a neheztőszert, az aktív hatóanyag és a mátrix-kötőanyag keverékét hozzuk létre, majd ezt követően alakítjuk ki a keverékből az egységeket. A granulaképződés elősegítése érdekében általában bizonyos mennyiségű vizet is adunk a keverékhez. A granulakészítési vagy egyéb keverési vagy alakformálási lépés során a keverékhez adott víz optimális mennyisége függ az alkalmazott kötőanyagtól, a neheztőszertől és az aktív hatóanyagtól is. Ez általában az 5 és 50 tömeg% közötti tartományba esik, előnyösen 20–40 tömeg%, a száraz összetevők össztömegére vonatkoztatva.

A granulákat általában úgy állítjuk elő, hogy a nedves masszát hengerekkel préseljük. Ezeket azután megfelelő hosszúságúra vágjuk, vagy pedig lehetővé tesszük, hogy különböző hosszúságú darabokra törjenek, majd szárítjuk, olyan hengerek előállítására céljából, melyek átmérője jellemzően 0,4 és 2 mm között van, általában pedig 1 és 2 mm között. A hengerek hosszúsága általában 1 mm feletti. A szárított granulák hengerek formájában történő előállítása helyett a granulákat előnyösen szferonizálás segítségével hozzuk létre, azaz oly módon, hogy a préselt nedves hengereket gömb formájúvá alakítjuk. A gömb kialakítása történhet a préselt nedves hengerek görgetésével vagy rázatással történő megforgatásával, előnyösen azonban az alábbi közleményben leírtak szerint végezhető: „Pharmacy International” May 1985, pp. 119–123. A tömör anyag, az aktív hatóanyag, a víz és a kötőanyag keverékét hengerekkel préseljük, melyek előnyösen azonos átmérőűek és megfelelő, bár nem feltétlenül azonos hosszúságúak. A hengereket ezután olyan szferonizáló készülékben alakítjuk gömbbé, mely egy függőleges henger belsejében elhelyezkedő, felső felületén vájatokkal ellátott vízszintes forgó lemezt tartalmaz. A hengereket mindaddig a szferonizáló készülékben hagyjuk, amíg azok gömb-alakúvá válnak, ami általában 15 perc alatt történik meg.

A kívánt alak létrehozása után a granulákat — általában forró levegő alkalmazásával, fluidizációs szárító berendezés segítségével — szárítjuk. A szárító berendezésben bármilyen felületi bevonás alkalmazható. Ez általában úgy történik, hogy a granulák felületére rápermetezzük a bevonó anyag oldatát vagy szuszpenzióját.

A granulákat vagy más egységeket az ismert módon helyezhetjük bele valamely oldható anyagból készült kapszulákba. Az egyes kapszulákban lévő granulák tömege függ a kapszula

méretétől, az alkalmazott sűrűségtől, valamint a mérettartománytól, tehát az egyes kapszulákban elhelyezhető egységek számától. Például a 2,9 g/ml sűrűségű 1,2–1,4 mm átmérőjű granulák tömege a 0,84 g-tól a 0,9 g közé eső tartományban van, az egyes, jellegzetes kapszulákon belül.

Bár véleményünk szerint a találmány kiterjedten alkalmazható a gyógyszerészetileg aktív hatóanyagok széles skálájának adagolásakor, a találmány különleges jelentőségét az adja, hogy elsősorban jobb adagolási eljárást biztosít olyan szerek esetében, amilyenek az emésztőrendszerre ható és anyagcserét befolyásoló szerek, a kardiovaszkuláris hatású szerek, a vér- és alvadási készítmények, a központi idegrendszeri és egyéb neurológiai készítmények, a H₁ receptor antagonisták, valamint a vírusellenes hatással rendelkező szerek, végül meg kell említenünk, hogy a találmány a prosztata-glandinok kis dózisainak adagolására is rendkívül megfelelő eljárást biztosít.

A találmány jelentősége különösen nagy abban az esetben, ha a hatóanyagnak a gyomorból kell felszívódnia, mint például olyankor, amikor gyomorbetegségek helyi kezelését végezzük, valamint abban az esetben, ha a hatóanyag felszívódásának a vékonybél felső részén kell megtörténnie. Különösen fontosak az aktív transzporttal felszívódó hatóanyagok. A találmány alkalmazása azt eredményezheti, hogy csökken a helyi irritáció a gyomor-bélrendszerben, és lehetővé válik az egyes dózisok adagolása közötti időszak növelése, miáltal javul a beteg együttműködése és stabilizálódik a hatóanyagok plazmaszintje. Ez különösen fontos olyan szerek esetében, melyek felezési ideje rövid és/vagy szűk a terápiás tartományuk.

A hasznos szerek egyik csoportját azok a készítmények alkotják, melyek az emésztőrendszerre és az anyagcserére hatnak, mint például a peptikus fekély kialakulásának megakadályozására és kezelésére szolgáló szerek, az antracid készítmények, a flatulenciát gátló szerek, a sztomatológiai termékek, a gyomor-bélrendszerre ható szerek, a görcsoldó és antikolinerg hatású szerek, a hányáscsillapítók és a hányingert csökkentő szerek, a hasmenés kezelésére szolgáló készítmények, a hashajtók, a kolagóg anyagok és a májvédő termékek, az elhízás elleni szerek, az emésztést elősegítő készítmények, a diabetesz kezelésére szolgáló termékek, a szisztémás anabolikus szerek, az étvágyfokozók és egyéb, anyagcserét befolyásoló szerek, beleértve az esszenciális aminosavak pótlására szolgáló, a végbélre és a vastagbélre ható és egyéb, a gyomor-bélrendszert befolyásoló szereket.

A peptikus fekély-elleni szerekre példaként említhetjük a H₂ receptor antagonistákat, amilyenek például a GB 2.075.007. számú szabadalmi leírásban tárgyalt vegyületek, elsősorban a szufotidin, a GB 2.023.133. szabadalmi leírásban szereplő anyagok, elsősorban a lamptidin, valamint a GB 2.047.238. számú szabadalmi leírásban ismertetett vegyületek, elsősorban a loxidin, valamint a cimetidin és a ranitidin.

Néhány proszttaglandin is rendelkezik fekélyel-
lenes tulajdonságokkal, és ezek különösen jelen-
tősek a találmányban való alkalmazás szempont-
jából. A felhasználható proszttaglandinokra példa-
ként említhetjük azokat a vegyületeket, amelyeket
a GB 2.097.397., a GB 2.217.406., a GB 2.174.702.
és az EP 160.495. számú szabadalmi leírások
ismertetnek. Más fekély-elleni kezelési eljárások
omeprazolt, karbanoxolant, liquoricet és szukral-
fátot alkalmaznak.

A görcsoldó szerekre példaként említhetjük az
atopin-szulfátot, a propantelin-bromidot, a mebe-
verint és a ciklomot. A hányáscsillapító és a
hányingert gátló szerek például az indolszármá-
zékok, mint például azok a vegyületek, amelyeket
a GB 2.153.821., az EP 219.193., az EP 210.840.
és az EP 191.562. számú szabadalmi leírás tárgyal,
valamint az 1,2,3,9-tetra-hidro-3-[(2-metil-imidazol-
1-il)-metil]-9-metil-4H-karbazol-4-on, a ciklizin, a
cinnarazin, a domperidon, a proklorperazin és a
hioszcin. A hasmenés kezelésére szolgáló készítmé-
nyek közé tartozik a difenoxilát-hidroklorid, a
loperamid és a kodein-foszfát. A nátrium-kromog-
likát és a szulfazalanin megfelelő, a végbélre/vas-
tagbélre ható szerek, a metoklopramid pedig
előnyös kolagóg készítmény.

A készítmények másik olyan csoportját,
melynél a találmány alkalmazható, a vitaminok,
ásványi anyagok és tonizálószerke alkotják. A
találmányban alkalmazható vitaminok a B₂, a B₁₂
és a B₆, az ásványi anyagok között pedig a
vasat, a cinket, a szeléniumot és más nyomele-
meket említhetjük. A találmány alkalmazható
egyéb, orálisan adott nutritív hatású termékek
esetében is, amilyenek például az esszenciális
aminosavak.

A találmány szerinti előnyös készítmények
további csoportját alkotják a kardiovaszkuláris
rendszerre ható szerek. Ide tartoznak a szív
kezelésére való készítmények, az anti-aritmiás
szerek, a vérnyomáscsökkentő (antihipertenzív)
szerek, köztük a centrális hatású és egyéb
vérnyomáscsökkentők, a diuretikumok, az agyi-
és perifériás vazoterápiás készítmények, köztük
az érszűkítők és az értágítók, az aranyérbetegség
és a visszértágulat kezelésére szolgáló szerek,
a béta-blokkoló szerek, köztük a kardioszelektív
béta-glokkolók, a kalcium-antagonisták, az ACE-
gátlók és más enzim-inhibitorok és enzim-stimu-
lánsok, valamint egyéb kardiovaszkuláris készítmé-
nyek.

Az előnyös antiaritmias készítmények közé
sorolható az amiodaron, a flekainid, a verapamil,
a prokainamid és a kinidin. Az előnyös
vérnyomáscsökkentő szerek közé tartozik például
a metildopa és a klonidin. A diuretikumok között
említhetjük a klorotiazidot és a hidroklorotiazidot.
Az értágítók csoportjába tartozik az izosorbid-
dinitrát/mononitrát. A például migrén kezelésére
alkalmas agyi érszűkítők között említhetjük a GB
2.162.522. számú szabadalmi leírásban ismertetett
vegyületeket, különösen a 3-[2-(dimetilamino)-etil]-
N-metil-1H-indol-5-metán-szulfonamidot. A béta-
receptor gátlók közé tartozik a propranolol, a
labetalol, az oxprenolol, az acebutolol és a

metoprolol. A kalcium antagonisták (blokkolósze-
rek) közé tartozik a nifedipin. Az ACE-gátlók
példáiként említhetjük a kaptopril és az analapril.

A találmány további előnyös alkalmazási
területét azon szerek csoportja képezi, melyek
közé a vér- és véralvadási készítmények tartoznak,
köztük az antikoagulánsok és a vérlemezkéket
gátló szerek, fibrinolitikus készítmények, a
vérzéscsillapító szerek, az antianémiás és a
lipid-szintet csökkentő szerek, a vérlemezkéket
gátló szerek közé tartozik a dipiridamol. Az
antianémiás készítmények közé soroljuk a vas-só-
kat és a folsavakat.

A találmány bőrgyógyászati termékekre is
alkalmazható, amilyenek például a gomba-ellenes
és az akné-ellenes szerek.

Egy további, a találmány szempontjából
előnyös gyógyszer-csoport az urogenitális rend-
szerre ható termékek és nemi hormonok csoportja,
köztük a nőgyógyászati gyulladások elleni szerek
és egyéb nőgyógyászati készítmények, a nemi
hormonok, köztük a fogamzásgátlók és az urológiai
készítmények. További csoportba tartoznak a
hormonok — a nemi hormonok kivételével —,
például a szisztémás kortikoszteroidok, a pajzsmi-
rigy kezelésére szolgáló szerek és más, sziszté-
mában adható hormonok.

A találmány szempontjából további előnyös
termékcsoportot alkotnak az antibiotikumok, köztük
a szisztémás antibiotikumok, a szisztémás gom-
ba-ellenes szerek, a szisztémás szulfonamidok és
egyéb, fertőzések kezelésére alkalmas szerek,
elsősorban a vírus-ellenes készítmények.

Az antivirális szereket alkalmazhatjuk az
emberi retrovírus fertőzések — mint például az
AIDS —, a herpes vírus okozta fertőzések —
pl. a herpes simplex, herpes zoster —, a
citomegalovírus fertőzések kezelésére, továbbá a
cervix carcinoma keletkezésében szerepet játszó
és egyéb rák okozó vírusok, valamint egyéb vírus
által okozott fertőzések esetében. A herpes-vírus
által okozott fertőzések kezelésére alkalmas
készítményekre találunk példákat a GB 1.523.865.
számú szabadalmi leírásban. Ilyenek például az
aciklovir és a ganciklovir, az EP 196185. számú
szabadalmi leírásban ismertetett zidovudin (AZT)
és egyéb vegyületek pedig az AIDS-ellenes
készítményekre szolgáltatnak példákat.

A találmány szerint alkalmazható termékek
egy további csoportját képezik a rák-ellenes
szerek, köztük az alkiláló szerek, az antimetabo-
litok, a rák-ellenes hormonok, az immunmodulá-
torok és egyéb, vitosztatikus hatású készítmények.

Parazita-elleni szerek is felhasználhatók a
találmánynak megfelelően, ilyenek például a
féregirtó szerek.

A találmányt a csont- és izomrendszer
betegségeinek kezelésére alkalmas termékek ese-
tében is alkalmazhatjuk, amilyenek például a
reuma-ellenes szerek, az izomrelaxánsok, a
köszvény kezelésére alkalmas vegyületek és a
gyulladás gátló enzimek. A köszvény kezelésére
szolgáló termékek között említhetjük az allopuri-
nolt, a kolhicint és a probenecidet.

A találmány szempontjából további előnyös

termékcsoportot képeznek a neurológiai szerek, ezek között az analgetikumok, az epilepszia kezelésére alkalmas szerek, az antiparkinson-készítmények, a pszicholeptikumok — köztük a neuroleptikus szerek, a hipnotikumok, szedatívumok és nyugtatószerek — valamint a pszichoanaleptikumok — azaz az antidepresszánsok, pszichostimulánsok és nootrop szerek —, valamint az agyi értágító szerek.

Az előnyös analgetikumok közé tartoznak a következők: a morfin, a kodein, a dihidrokódein, a metadon, valamint az indometacin és a diklofen-nátrium. Előnyös epilepszia-elleni szerek a karbamazepin, a klorazepam és a fenobarbitál. Az antiparkinson készítmények közé tartozik az L-dopa, az amantidin, a bromokriptin és a prociklidin. Előnyös pszicholeptikus hatású szerek a következők: triazolam, diazepam, lorazepam, klórdiazepoxid, klobazam és oxazepam. Előnyös pszichoanaleptikumok a klórpromazin, a lítium-sók, a haloperidol, az amitriptilin, a perfenazin, a klomipramin, a promazin és a mianzerin.

A találmány szempontjából előnyös további termékcsoporthat a légzőrendszerre ható készítményeket tartalmazza, azaz az asztma-ellenes szereket, köztük a hörgőtágító (bronchodilatátor) és antiallergiás hatású készítményeket. Példaként említhetjük az előnyös asztma-ellenes szerekre a szalbutamolt, a terbutalint, az aminofilint és a teofilint.

A H₁ receptor antagonisták szintén egy, a találmány szempontjából előnyös készítménycsoportot alkotnak. A H₁-antagonisták közé tartozik a triprolidin, a klórfeniramin, a brómfeniramin és egyéb arilalkilamin-származékok, mint például az EPA 85959. számú szabadalmi leírásban tárgyalt vegyületek, elsősorban az (E)-3-[6-(E)-3-(1-pirrolidinil)-1-(p-tolil)-1-propenil]-2-piridil-akril av (akrivasztin); a fenotiazin származékok, például az EPA 117.302. számú szabadalmi leírásban

ismertetett vegyületek; a dibenzoxepin- és a dibenzocikloheptén-származékok, amilyenek például az EPA 214779. számú szabadalmi leírásban szereplő vegyületek; végül a terfenadin és az asztemizol.

Egyéb, a találmány szerint alkalmazható készítmények a köhögés és megfűlés kezelésére alkalmas szerek, valamint az érzékszervek kezelésére használatos termékek, amilyenek például a glaukoma kezelésére szolgáló szerek, a szemészeti készítmények, valamint a fülészetben alkalmazott szerek.

A fenti leírás, valamint az alábbiakban ismertetendő példák során a gyógyszerkészítmények fajsúlyát a levegővel való összehasonlítás elvén működő piknométer segítségével határoztuk meg.

A találmányt a továbbiakban annak példaképeni kiviteli alakjai kapcsán ismertetjük részleteiben.

1. példa

Nagy sűrűségű anyagok porának — a megjelölés szerint — keverékét, kötőanyagként minden esetben 15% nátrium-karboxi-metilcellulóz tartalmazó mikrokristályos cellulóz meghatározott mennyiségeit kevertük össze vízzel, a massa előállítása céljából. A masszát ezután olyan hengerekre préseltük, melyek átmérője az 1,2–1,4 mm közötti tartományba esik, hosszúságuk pedig 2–15 mm. A hengereket ezután egy szferonizáló berendezésben mindaddig formáltuk, amíg körülbelül 1,2–1,4 mm átmérőjű gömbökké nem alakultak. A gömböket ezt követően fluidizációs szárító berendezés segítségével szárítottuk.

A következő táblázat a nagy sűrűségű anyagokat és az összetevők viszonylagos mennyiségét, valamint a granulák szárítás utáni sűrűségét sorolja fel.

Neheztőszér	Tömeg%-ban kifejezett mennyiség a száraz por össz-mennyiségére vonatkoztatva	A kötőanyag mennyisége 1%-ban a száraz por össz-mennyiségére vonatkoztatva	A préselt massa víztartalma t%-ban a száraz por össz-mennyiségére vonatkoztatva	A szárított granulátumok sűrűsége g/ml-ben
a Al ₂ O ₃	80	20	25	3,0
b Mg(SiO ₂) ₃	80	20	40	2,9
c BaSO ₄	80	20	25–27	3,2
d BaSO ₄	75	25	28–30	3,0
e MgO	75	25	36	2,7
f MgO	80	20	32	2,8
g Ca(PO ₄) ₂	75	25	40	2,7
h Fe ₂ O ₃	75	25	38	3,2
i Fe ₂ O ₃	80	20	35	3,4

A fenti, be nem vont granulátumokat ezután szabályozott hatóanyagleadású granulákká alakítottuk oly módon, hogy szabályozott hatóanyagleadást biztosító, a granulák össztömegére vonatkoztatva 2,5 tömeg%-nyi etil-cellulóz bevonattal láttuk el őket. Ezáltal a granulák sűrűsége körülbelül

0,1 g/ml-nek megfelelő értékkel csökkent.

2. példa

Az 1. példában leírtaknak megfelelően olyan granulákat állítottunk elő, melyek 80% bárium-szulfátot, 19,9% mikrokristályos cellulóz kötőanya-

got és 0,1% riboflavint tartalmaztak. A préselt massa víztartalma 25–27%-nyi volt, a nehezítő-szer, a kötőanyag és a riboflavin össztömegére számítva. A szárított granulák sűrűsége 3,2 g/ml volt. 2 tömeg%-nyi szabályozott hatóanyagleadást biztosító etil-cellulóz vagy Eudragit RS 100 bevonat alkalmazása esetén a sűrűség körülbelül 3,1 g/ml-re csökkent. Ezután egy zselatin kapszulát számos ilyen granulával töltöttünk meg, 0,85 g-nyi mennyiségben.

Hasonló módon, a 0,1% riboflavin a fent említett egyéb, terápiásan hatékony aktív hatóanyagok bármelyikével helyettesíthető, és a granulákat kapszulákba vagy tasakokba csomagolhatjuk, vagy pedig keményítő segítségével szételésre képes tablettákká köthetjük össze.

3. példa

80% alumínium-oxid, 17% mikrokristályos cellulóz és 0,5% riboflavin keverékét poli-vinil-pirrolidon (PVP) vizes oldatával granuláltuk, 1%-os végső PVP tartalom eléréséig. A granulákat ezután szárítottuk és 1% magnézium-sztearáttal összekevertük, majd 1 mg riboflavint tartalmazó 3,0 g/ml-nél nagyobb sűrűségű, 10 mm átmérőjű, 200 mg-os tablettákká préseltük őket. A tablettákat ezután a gyomorban szabályozott hatóanyagleadást biztosító, körülbelül 6 mg-nyi mennyiségű etil-cellulóz vagy Eudragit RS bevonattal láttuk el, miáltal a sűrűségük legalább 2,7 g/ml-re csökkent.

4. példa

Körülbelül 4 mm átmérőjű, 50 mg-os tablettákat készítettünk a 3. példa szerinti keverékből, majd

szintén a 3. példa szerinti bevonattal láttuk el őket. Valamennyi tabletta 0,25 mg riboflavint tartalmazott. Négy ilyen tablettát csomagoltunk egy-egy zselatin kapszulába.

5. példa

Annak érdekében, hogy szemléltessük az egységeknek a gyomron keresztül történő áthaladási sebességét, 2,8–2,9 g/ml sűrűségű, az 1d. példában leírtak szerint előállított nehéz granulákat Technécium⁹⁹ izotóppal jelöltünk, és etil-cellulóz bevonattal láttuk el őket. A gömbök végső sűrűsége 2,8–2,9 g/ml lett. Ugyanezen módszerrel előállított, de a nehéz anyag helyett laktózt tartalmazó gömböket hasonló módon jelöltünk és láttuk el őket bevonattal, így módon 1,5 g/ml sűrűségű granulákat nyertünk.

A könnyű, illetve a nehéz granulákat tartalmazó mintákat olyan egészséges önkénteseknek adagoltuk, akik vagy éheztek, vagy pedig könnyű reggelit fogyasztottak, és a kérdéses gyomorterületen megmértük a radioaktivitást, gamma-szcintigráfiafeljárással, kétgamma-kamera segítségével, melyek közül az egyiket az önkéntessel szemben, a másikat pedig — a mérés pontossága érdekében — a háta mögött helyeztük el.

Regisztráltuk a gyomor-ürülés kezdetének idejét, a felezési időt — azt az időt, mely alatt a granulák fele kiürült —, valamint a gyomor-ürülés befejeződésének az idejét, és kiszámítottuk az átlagértékeket. Az eredményeket a következő táblázatban mutatjuk be.

	Könnyű (percek)	Nehéz (percek)	Növekedés (%)
<i>Kezdet</i>			
Jóllakott	116	199	71
Éhes	101	141	40
<i>Felezési idő</i>			
Jóllakott	181	269	49
Éhes	125	204	48
<i>Befejeződés</i>			
Jóllakott	236	288	22
Éhes	152	217	43

A fenti táblázat nyilvánvalóan bizonyítja, hogy a nehéz granulák tartózkodási ideje a gyomorban sokkal hosszabb, mint a könnyű granuláké, mind jóllakott, mind pedig éhes állapotban.

Abban az esetben, amikor a vizsgálatot 2,5 g/ml sűrűségű granulákkal végeztük, a kiürülés kezdetének, felezési idejének és befejeződésének értékei a fenti táblázatban a nehéz granulákra megadott értékeknél minden esetben kisebbek, a könnyű granulákra megadott értékeknél azonban nagyobbak voltak.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás embereknek perorálisan adagolható, legalább 2 mm minimális méretű egységből álló és legalább egy részegységet tartalmazó, a gyomorban szabályozott hatóanyagleadású gyógyszerkészítmény előállítására a gyógyászati hatóanyagnak a gyomorban való tartózkodási ideje alatt történő szabályozott hatóanyagleadást biztosító kötőanyagot és adott esetben nehezítőszerrel is tartalmazó vivőanyaggal és/vagy bevonattal és a szokásos gyógyszerészeti segédanyagokkal ismert módon gyógyszerkészítménnyé való feldolgozásával és adott esetben az egyedi egységek egyesítésével azzal jellemezve, hogy a szabályozott

hatóanyagleadású egységnek vagy az egységek mindegyikének sűrűségét legalább 2,5 g/ml-re állítjuk be. (Elsőbbsége: 1987. 04. 03.)

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a sűrűséget legalább 2,7 g/ml-re állítjuk be. (Elsőbbsége: 1987. 04. 03.)

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a sűrűséget 6 g/ml-nél kisebb értékre állítjuk be. (Elsőbbsége: 1987. 04. 03.)

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy legalább 1 mm átlagos méretű részegységeket egyesítünk. (Elsőbbsége: 1987. 04. 03.)

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az egységeket kapszulává vagy széteső tablettává egyesítjük. (Elsőbbsége: 1987. 04. 03.)

6. Az 5. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy átlagosan 1-2 mm-es egységeket egyesítünk. (Elsőbbsége: 1987. 04. 03.)

7. Az 5. vagy 6. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy olyan gömbbé alakított granulákat egyesítünk, melyek átlagos mérete 1 és 2 mm között van. (Elsőbbsége: 1987. 04. 03.)

8. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy egyetlen szabályozott hatóanyagleadású tablettafarmájú egységet képzünk, amelynek maximális mérete 5 és 25 mm között, minimális mérete pedig 10 mm alatt van. (Elsőbbsége: 1987. 04. 03.)

9. Az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy 50% és 95% közötti — az egység tömegére vonatkoztatott — mennyiségben olyan gyógyszerészetiileg elfogadható neheztőszert is tartalmazó vivőanyagot alkalmazunk, amelynek sűrűsége legalább 3,0 g/ml. (Elsőbbsége: 1987. 04. 03.)

10. A 9. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy neheztőszerként bárium-szulfátot vagy vas(II)-oxidot alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1987. 04. 03.)

11. Az 1-10. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a szabályozott hatóanyagleadású egység vagy az ilyen egységek mindegyike körül szabályozott hatóanyagleadást biztosító bevonatot képezünk. (Elsőbbsége: 1987. 04. 03.)

12. Az 1-11. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként vitamint alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1987. 04. 03.)

13. Az 1-12. igénypontok bármelyike szerinti

eljárás, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként riboflavint alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1987. 04. 03.)

14. Eljárás emberek perorálisan adagolható, több részegységből álló, a gyomorban szabályozott hatóanyagleadású kapszulázható vagy tablettává egyesíthető gyógyszerkészítmény előállítására a gyógyászati hatóanyagnak a gyomorban való tartózkodási ideje alatt történő szabályozott hatóanyagleadást biztosító kötőanyagot és adott esetben neheztőszert is tartalmazó vivőanyaggal és/vagy bevonattal és a szokásos gyógyszerészeti segédanyagokkal ismert módon gyógyszerkészítménnyé való feldolgozásával és a részegységek egyesítésével, *azzal jellemezve*, hogy a részegységek mindegyikének sűrűségét legalább 2,5 g/ml-re állítjuk be. (Elsőbbsége: 1989. 09. 18.)

15. A 14. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a sűrűséget legalább 2,7 g/ml-re állítjuk be. (Elsőbbsége: 1989. 09. 18.)

16. A 14. vagy 15. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a sűrűséget 6 g/ml-nél kisebb értékre állítjuk be. (Elsőbbsége: 1989. 09. 18.)

17. A 14-16. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az egységeket kapszulává vagy széteső tablettává egyesítjük. (Elsőbbsége: 1989. 09. 18.)

18. A 17. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy 1,0-1,7 mm-es egységeket egyesítünk. (Elsőbbsége: 1989. 09. 18.)

19. A 14-18. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy olyan gyógyszerészetiileg elfogadható neheztőszert is tartalmazó vivőanyagot alkalmazunk, amelynek sűrűsége legalább 3,0 g/ml. (Elsőbbsége: 1989. 09. 18.)

20. A 19. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy neheztőszerként bárium-szulfátot vagy vas(II)-oxidot alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1989. 09. 18.)

21. A 14-20. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a részegységek mindegyike körül szabályozott hatóanyagleadást biztosító bevonatot képezünk. (Elsőbbsége: 1989. 09. 18.)

22. A 14-21. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként vitamint alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1989. 09. 18.)

23. A 22. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként riboflavint alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1989. 09. 18.)