



HU000227810B1

(19) **HU****MAGYARORSZÁG**
Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala(11) Lajstromszám: **227 810**(13) **B1**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 02 01907**(22) A bejelentés napja: **2000. 06. 27.**(40) A közzététel napja: **2002. 12. 28.**(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlöny és Védjegyértesítőben: **2012. 03. 28.**(51) Int. Cl.: **A61K 9/50** (2006.01)(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:
PCT/EP 00/06792(87) A nemzetközi közzétételi szám:
WO 0100181

(30) Elsőbbségi adatok: 99401605.3 1999. 06. 28. EP	(73) Jogosult(ak): SANOFI-AVENTIS, Párizs (FR)
(72) Feltalálók(k): Alaux, Gérard, Beynes (FR) Ducassou, Jean, Anglet (FR) Lewis, Gareth, Dourdan (FR) Andre, Frédéric, Antony (FR)	(74) Képvisező: CHINOIN Gyógyszer- és Vegyészeti Termékek Gyára Zrt., Budapest

(54) **Időzített kettős hatóanyag-leadású dózisformák, amelyek rövid ideig ható altatót vagy annak sóját tartalmazzák**

(57) Kivonat

A találmány rövid ideig ható altatókat vagy sóikat tartalmazó, időzített kettős hatóanyag-leadású dózisformákra vonatkozik, amelyek a rög id ideig ható altatót egy előre meghatározott idő alatt adják le egy oldódási profilnak megfelelően, és amely dózisformákra jellemző, hogy a hatóanyagot két szakaszban adják le, az első szakaszban, amely legfeljebb 30 percig tart, a hatóanyag-leadás azonnal, és a második szakaszban egy meghatározott, 50 és 200 perc közötti idővel késleltetve történik.

**MEGADÁS ALAPJÁUL
SZOLGÁLÓ VÁLTOZAT**SSY-34
2011.10.18.**Időzített kettős hatóanyag-leadású dózisformák, amelyek rövid ideig ható altatót
vagy annak sóját tartalmazzák**

A találmány időzített kettős hatóanyag-leadású dózisformákra vonatkozik, amelyek rövid ideig ható altatókat vagy azok sóit tartalmazzák.

A rövid ideig ható altatók a legkülönbözőbb terápiás csoportokhoz tartozhatnak:

- a pirazolopirimidinek terápiás csoportjába, mint például a zaleplon,
- a ciklopirrolonok terápiás csoportjába, mint a zopiklon és enantiomerjei, például az (R)-zopiklon,
- a benzodiazepinek terápiás csoportjába, mint a triazolam, a temazepám vagy a brotizolám,
- a fenotiazinok terápiás csoportjába, mint az alimemazin vagy annak tartarátja,
- az imidazopiridinek terápiás csoportjába, mint a zolpidem.

A zolpidem egyik előnyös sója a zolpidem-hemitartrát.

Az ilyen típusú hatóanyagok hatás-gyorsaságának megfelelően ezideig csak azonnali hatóanyag-leadású dózisformákat fejlesztettek ki, amelyek a gyomor-bél traktusban gyorsan szétesnek, a gyomor-bél traktus nedvében feloldódnak és szisztémásan felszívódnak, ahol a rövid ideig ható altató, amit a következőkben "hatóanyag"-nak nevezünk, kifejtheti farmakológiai hatását és a beteget elaltatja.

A WO-96/41617 publikációs számú PCT-bejelentés azonnali hatóanyagleadású és egy késleltetett (lassú) hatóanyagleadású gyógyszerkészítmény kombinációját ismerteti, mely

nemcsak az azonnali terápiás hatást, hanem ennek hosszabb időtartamon keresztüli fenntartását is biztosítja.

Az EP-0908177A publikációs számú szabadalmi bejelentés olyan brómazepám hatóanyagú gyógyszerkészítményt ismertet, mely kombinációja az azonnali hatóanyagleadású és az elnyújtott lassú hatóanyagleadású készítményeknek. Itt a brómazepám állandó és hatékony plazmaszintjét szabályozott és elnyújtott hatást eredményező granulákból vagy tablettákból álló készítmény biztosítja.

A fenti készítmények a gyors elalvást és folyamatos megfelelő mélységű alvást nem biztosítják. Ezért határozott igény van olyan gyógyszerkészítményekre, melyek a fenti cél elérését lehetővé teszik.

A jelen találmány szerinti új dózisformák lehetővé teszik mindenképp azt, hogy a rövid ideig ható altató vérszintje röviddel a bevétel után megfelelő legyen az elalvás kiváltásához, és azután a rövid ideig ható altató egy második adagja az adagolást követően egy meghatározott idő eltelté után felszabaduljon az alvás fenntartása céljából.

A találmány első tárgya tehát időzített kettős hatóanyag-leadású formák rendelkezésre bocsátása, amelyek rövid ideig ható altatókat vagy azok sóit tartalmazzák, amelyeket az oldódási profilnak megfelelően egy előre meghatározott idő alatt adnak le, és amelyekre jellemző, hogy hatóanyag-leadás két ütemben történik, ahol az első hatóanyag-leadás azonnali, és a második egy meghatározott idővel késleltetve van.

A "hatóanyag teljes mennyisége" a találmány szerinti egész dózisformában levő hatóanyagoknak a tömegét jelenti.

A profil azonnali hatóanyag-leadású szakaszát (első ütem) úgy határozzuk meg, mint a hatóanyagoknak egy alkalmas *in vitro* oldódási tesztben 30 perc alatt feloldódott

részét. Alkalmos oldódási teszt például az, amelyet az 1. példában leírtunk: olyan eljárás, ahol a mérést az Európai Gyógyszerkönyv szerinti forgólapátos készülékben valósítjuk meg 50 fordulat/perc keverési sebesség mellett, 1 és 7,5 közötti pH-jú vizes pufferben például 0,01 M sósav oldatban 37 °C-on, vagy ezen meghatározás valamilyen változata, amely a szakember által jól ismert.

A hatóanyagnak ebben az ütemben leadott része a hatóanyag összes mennyiségének az a része, amely 30 perc alatt feloldódik. A találmány szerinti dózisformák egyik előnyös kiviteli alakjában az első ütemben való leadásra szánt hatóanyag 90 %-a vagy még nagyobb része 20 perc alatt, és előnyösebben 15 perc alatt feloldódik. Ez a megvalósítási mód különösen előnyös azon dózisformák esetében, amelyek zolpidemet vagy egy zolpidemsót tartalmaznak.

A profil késleltetett hatóanyag-leadású szakaszában leadott rész az a rész, amely 30 perc eltelte után oldódik, amit egy alkalmas, például az 1. példában leírt *in vitro* oldódási tesztben mérhetünk.

A profil késleltetett hatóanyag-leadású részét a T_1 és T_2 időkből leadott hatóanyag %-ával adjuk meg a későbbiekben meghatározott módon.

A T_1 a második, késleltetett hatóanyag-leadású szakasz kezdetét írja le, és úgy határozzuk meg, mint az az idő, amely alatt a profil késleltetett hatóanyag-leadású szakaszában leadásra szánt hatóanyag 10 %-a szabadul fel.

A T_2 a késleltetett hatóanyag-leadású szakasz végét írja le, és úgy határozzuk meg, mint az az idő, amely alatt a profil késleltetett hatóanyag-leadású részében leadásra szánt hatóanyag 85 %-a felszabadul.

A késleltetett hatóanyag-leadású szakaszban a hatóanyag felszabadulása kevésbé gyors is lehet, mint az azonnali hatóanyag-leadású szakaszban. A T_2 - T_1 időszak például 30 és 200 perc közötti hosszúságú lehet.

Emellett a késleltetett hatóanyag-leadású szakasz 50 és 200 perc, és előnyösen 60 és 150 perc közötti idő eltelte után kezdődhet az oldódás megkezdődése után, ezt az időtartamot nevezzük "meghatározott idő"-nek.

A késleltetett hatóanyag-leadásnak valójában a beadást követően a kívánt alvásidővel és a hatóanyagnak az emberi testből egy megfelelően alacsony szintig történő eliminálásához szükséges idővel kompatibilis időpontban teljessé kell válnia, ami megközelítőleg 8 óra az adagolástól számítva. Erre tekintettel a T_2 2 és 6 óra, és előnyösen 2,5 és 5 óra közötti.

Az azonnali hatóanyag-leadású szakaszban a hatóanyag teljes mennyiségének 40 és 70 % közötti mennyisége szabadulhat fel.

Egy ilyen *in vitro* hatóanyag-leadási profilt mutatunk be az 1. ábrán, ahol a hatóanyag összes mennyiségének 60 %-a szabadul fel az azonnali hatóanyag-leadású szakaszban, és a második szakaszban a késleltetett hatóanyag-leadás 90 perc eltelte után (T_1) történik egy 150 perces T_2 idővel.

A találmány második tárgyát rövid ideig ható altatók vagy azok sóinak időzített kettős hatóanyag-leadású dózisformái képezik, amelyekre jellemző, hogy a hatóanyag kétféle gyógyszer-egységét tartalmazzák: egy azonnali hatóanyag-leadású egységet és egy késleltetett hatóanyag-leadású egységet. A hatóanyagnak az a része, amely a kezdeti, az azonnali hatóanyag-leadású szakaszban (30 perc előtt) feloldódik, az azonnali hatóanyag-leadású egységbe, és a második, a késleltetett hatóanyag-leadású szakaszban (amely a

meghatározott idő után kezdődik) felszabaduló része a késleltetett hatóanyag-leadású egységbe van foglalva.

Egy gyors hatóanyag-leadású készítményben a hatóanyag kis mennyiségeit visszatarthatja a készítmény, és így ezek a kis mennyiségek az oldódás kezdetétől számított 30 perc eltelte után szabadulhatnak fel, ezért a profil késleltetett hatóanyag-leadású részébe tartoznak. Hasonlóképpen, a késleltetett hatóanyag-leadású gyógyszerészeti egységbe foglalt hatóanyag kis mennyiségei felszabadulhatnak 30 percnél rövidebb idő alatt is, és így a profil azonnali hatóanyag-leadású részéhez tartoznak.

A jelen találmánynak megfelelően az azonnali hatóanyag-leadású egységbe foglalt hatóanyagnak 30 percen belül feloldódó része legalább 90 %. És a késleltetett hatóanyag-leadású egységbe foglalt hatóanyag 30 percen belül felszabaduló része 0 és 20 %, előnyösen 0 és 5 % közötti.

Az időzített kettős hatóanyag-leadású profil követelményeinek megfelelő és a fentebb meghatározott két fajta gyógyszerészeti egységet tartalmazó dózisformák közül a kapszulákat, a tablettákat, a többretegű tablettákat és a többszörösen bevont tablettákat említjük.

Az azonnali hatóanyag-leadású egység a jelen találmány szerint egyetlen azonnali hatóanyag-leadású gyógyszerészeti egység, mint például egy azonnali hatóanyag-leadású tablettá vagy pellet, vagy több ilyen egység kapszulába vagy tablettába foglalva; egy azonnali hatóanyag-leadású mátrix egy tablettában; egy azonnali hatóanyag-leadású réteg, amely egy többretegű tablettába építhető be; egy azonnali hatóanyag-leadású bevonóréteg egy többszörösen bevont tablettában vagy pelletben.



A késleltetett hatóanyag-leadású egység a jelen találmány szerint egy olyan késleltetett hatóanyag-leadású gyógyszerészeti egység, mint például egy késleltetett hatóanyag-leadású tablettá vagy pellet, vagy több ilyen egység kapszulába vagy tablettába foglalva; egy késleltetett hatóanyag-leadású mag vagy egy késleltetett hatóanyag-leadású bevonóréteg egy többszörösen bevont tablettában; egy késleltetett hatóanyag-leadású pellet egy széteső tablettában.

Azok a dózisformák is a jelen találmány körébe tartoznak, ahol az azonnali hatóanyag-leadású egységet és a késleltetett hatóanyag-leadású egységet egyidejűleg, de külön-külön adagoljuk.

A rövid ideig ható altatók jelen találmány szerinti dózisformákba foglalt összes mennyisége az egyes hatóanyagoktól függ.

A találmány szerinti dózisformák például jellemzően 10-30 mg zaleplont vagy 7,0-15 mg zopiklont tartalmaznak.

Ugyanílyen módon a találmány szerinti dózisformák jellemzően 4-16 mg zolpidemet zolpidem bázis formájában, és előnyösen 6-12 mg zolpidemet tartalmaznak zolpidem bázis formájában. A zolpidemet bázisként vagy gyógyászatilag elfogadható sójaként is a készítménybe foglalhatjuk. Azok közül a találmány szerinti dózisformák közül, amelyek zolpidem sót és nem zolpidem bázist tartalmaznak, a zolpidem-hemitartarátot tartalmazók különösen előnyösek.

Az előnyös megvalósítási módokban a dózisformákat úgy is készíthetjük, hogy a második hatóanyag-leadási szakaszban az oldódás a pH-tól függetlenül történjen. Az ilyen oldódás megvalósításának előnyös módja rövid ideig ható bázikus altatók, például a zolpidem, a zopiklon vagy a zaleplon esetében az, hogy gyógyászatilag elfogadható

szerves savat foglalunk a dózisformába a szakember által ismert eljárások alkalmazásával. Az ilyen dózisformákat részesítjük előnyben.

Ezeket a gyógyászatilag elfogadható szerves savakat például a maleinsav, borkősav, almasav, fumársav tejsav, citromsav, adipinsav vagy a borostyánkősav és ezen savak savanyú sói közül választjuk, ahol ilyen létezik, amelyek racemátok vagy izomerek formájában vannak, ahol ilyen létezik. A találmány szerint különösen előnyös sav a borkősav, a fumársav, a citromsav és a borostyánkősav, valamint ezeknek a savaknak a savanyú sói.

A következőkben különböző készítményeket írunk le a találmány szemléltetése céljából, amelyek azonban a jelen találmány körét nem korlátozzák.

(1) Azonnali és késleltetett hatóanyag-leadású, 0,2-2 mm nagyságú részecskék keveréke, amelyek pelletként, gyöngyként, szemcséként vagy gömbként ismertek, egy kapszulába foglalva

A gyöngyöket, pelleteket, szemcséket vagy gömböket a szakember által jól ismert bármilyen eljárással előállíthatjuk: granulálással egy nagysebességű granulátorban, extrudálással, majd gömbölyítéssel, egy cukrot vagy mikrokristályos cellulózt vagy mannitot vagy bármely más alkalmas, farmakológiailag közömbös anyagot tartalmazó cukorgömbnek hatóanyagot tartalmazó keverékkel való fokozatos bevonásával.

A pelletek, szemcsék vagy gömbök egy részét ezután a későbbiekben ismertetett módon bevonjuk, hogy késleltetett hatóanyag-leadásúvá váljanak. A bevonatnak a hatóanyag szempontjából át nem eresztőnek kell lennie vízes folyadékkal való érintkezés során, de egy alkalmas időszak eltelte után, amint azt fentebb leírtuk, és nem hamarabb, a hatóanyag számára átteresztővé kell válnia vagy a bevonat eróziója következtében vagy a

bevonat átteresztőképességének növekedése miatt, amit például vizes pórusok képződése vagy a film lebomlása okoz; ezt a következőképpen érhetjük el:

(i) egy vagy több vizet és a hatóanyag molekuláit át nem eresztő polimert, például etilcellulózt, B típusú ammonio-metakrilát kopolimert, cellulóz-acetátot, cellulóz-acetát-butirátot, poli(vinil-klorid)ot, poli(vinil-acetát)ot, és egy vagy több vizet átteresztő polimert, például hidroxipropilmetilcellulózt, hidroxietilcellulózt, metilcellulózt, A típusú ammonio-metakrilát kopolimert tartalmazó bevonatot készítünk, ahol a keverék összetételét úgy állítjuk be, hogy a film fokozatos hidratálódását és egy késleltetett hatóanyag-leadású oldódási profilt tegyen lehetővé;

(ii) egy olyan bevonatot készítünk, amely az (i) alatt megadott és egymással fizikailag nem kompatibilis (nem elegyedő) polimerek keverékét tartalmazza. Az ilyen keverékre példaként az etilcellulóz és a kvaterner ammóniumcsoportokat tartalmazó metakrilát kopolimerek (A vagy B típusú ammónio-metakrilát kopolimer) keverékét említjük;

(iii) egy hidrofóbusan erodálódó bevonatot készítünk, amely egy viaszt, például karnaubaviaszt, gliceril-behenátot vagy hidrogénezett ricinusolajat tartalmaz. Ezt egy vagy több oldhatatlan hígítóanyaggal, például kalcium-dihidrogén-foszfáttal vagy talkummal keverhetjük, és olvadt viaszként vihetjük fel például egy fluidágyas bevonókészülékben.

Az egyik előnyös megvalósítási módnak megfelelően, abban az esetben, amikor a bevonó polimerek közül egy vagy több ammonio-metakrilát kopolimer, egy alkalmas kationos felületaktív anyagot vagy egy amfoter vagy ikerinonos felületaktív anyagot foglalunk a magba.

A felületaktív anyag a bevonatba diffundál, és egy adott szinten a film tulajdonságaiban hirtelen változást okoz, és gyors hatóanyag-leadást vált ki.

Ez a speciális megvalósítási mód azzal az előnnyel jár, hogy felgyorsítja a késleltetett szakaszt és lényegében a hatóanyag teljesebb felszabadulását eredményezi, mint azok a metakrilát kopolimerrel bevont pelleték, szemcsék vagy gömbök, amelyeknek a magja nem tartalmaz felületaktív anyagokat.

Az ilyen kationos felületaktív anyagokra példaként a trimetil-dimirisztoil-ammónium-propánt, a dimetil-dioktadecil-ammónium-bromidot, a trimetil-cetil-ammónium-bromidot (CTAB), a dimetil-didodecil-ammónium-bromidot [DDAB(12)], a benzalkónium-kloridot, a cetilpiridínium-kloridot és a cetramidot említjük.

Ikerionos felületaktív anyagok például az N-alkilbetainok, a C-alkilbetainok, az N-alkilamidobetainok, így a kokamidopropilbetain, az N-alkilglicinek és a foszfatidilkolinok vagy lecitinek.

Ezt a módszert alkalmazzuk a 2., 3. és 5. példában leírt esetben.

Az említett előnyös készítmény, ahol a bevonó polimerek közül egy vagy több ammonio-metakrilát kopolimer, szintén tartalmazhat kationos és/vagy ikerionos felületaktív anyagokat, különösen az előzőekben említett felületaktív anyagok keverékét.

Amennyiben a bevonóanyag egy hidrofób viasz, a készítménybe, a magba egy vagy több nem-ionos felületaktív anyagot foglalhatunk a film oldódásának és eroziójának elősegítésére.

A mag más anyagokat is tartalmazhat, amelyeket a gyógyszerkészítésben járatos szakemberek a formuláláshoz szükségesnek vagy előnyösnek tartanak, különösen szerves savat a pellet belsejében levő pH állandóan tartásához. A magot vízoldható polimerrel,

például hidroxipropilmetilcellulózzal vagy poli(vinilpirrolidon)nal is bevonhatjuk a külső bevonat felvitele előtt annak érdekében, hogy a mag és a külső bevonat ne kerüljön érintkezésbe.

(2) Késleltetett hatóanyag-leadású részecskék és egy azonnali hatóanyag-leadású por keveréke kapszulában

A késleltetett hatóanyag-leadású részecskék az ismert szemcsék, pelleték, gyöngyök és mikrogömbök lehetnek, amelyeket az (1) alatt leírtunk. Az azonnali hatóanyag-leadású port egyszerűen úgy állítjuk elő, hogy a hatóanyagot gyógyászatiilag hatástalan anyagokkal összekeverjük, vagy a hatóanyag és gyógyászatiilag hatástalan anyagok keverékét granuláljuk, amihez a gyógyszerkészítésben járatos szakemberek által jól ismert granulálási eljárások egyikét használjuk.

(3) Tabletta, amely (1) alatt leírt, nyújtott hatóanyag-leadású, bevont pelletéket tartalmaz olyan mátrixba ágyazva, amely szintén tartalmaz hatóanyagot

Egy másik megoldás szerint a tablettá késleltetett hatóanyag-leadású bevont pelleték és azonnali hatóanyag-leadású bevonat nélküli pelleték keverékéből állhat, amelyek a hatóanyagot tartalmazzák, és egy olyan mátrixba vannak ágyazva, amely nem tartalmaz hatóanyagot.

További lehetőség, hogy a késleltetett hatóanyag-leadású pelletéket egy hatóanyagot és más segédanyagokat tartalmazó réteggel is bevonjuk, amely a rétegből azonnali hatóanyag-leadást tesz lehetővé, és ezeket a pelletéket egy hatóanyagtól mentes mátrixba ágyazzuk.

Más esetben a tablettá egy vagy több rétegből állhat, amely hatóanyagtartalmú, késleltetett hatóanyag-leadású bevont pelletéket tartalmaz hatóanyagtól mentes mátrixba

ágyazva, és egy vagy több olyan hatóanyagtartalmú rétegből, amely a hatóanyagot azonnali hatóanyag-leadású mátrixban tartalmazza.

A pelleteket körülvevő mátrix előnyösen úgy formulálandó, hogy a tablettákká préselés ne befolyásolja a pelleteket körülvevő membrán integritását. Nedvességgel való érintkezés hatására a tabletták szétesnek, a hatóanyagot gyorsan leadja a mátrixból, az azonnali hatóanyag-leadású pelletekből vagy az azonnali hatóanyag-leadású pellet-bevonatokból vagy az azonnali hatóanyag-leadású rétegből, és azután egy meghatározott idő elteltével leadja a hatóanyagot a késleltetett hatóanyag-leadású pelletekből. A pellet gyógyszerileg elfogadható szerves savval is formulálható a pellet mikro-pH-jának fenntartására a semleges pH-jú körülmények közé történő oldódás ideje alatt. A mátrix közömbös gyógyszerészeti anyagokat tartalmaz, amelyek a gyógyszerkészítés területén jártas szakember által jól ismertek. A mátrix közelebbről egy vagy több hígítóanyagot, például mikrokristályos cellulózt, laktózt, mannitot, keményítőt és egy vagy több szétesést elősegítő anyagot, például kroszpovidont, nátrium-keményítő-glikolátot és kroszkarmelózt tartalmaz. Más segédanyagokat, például kenőanyagokat, így magnézium-sztearátot, gliceril-sztearátot és gliceril-behenátot, kötőanyagokat, például hidroxipropilmetilcellulózt, etilcellulózt és povidont, csúsztatóanyagokat, például talkumot és kolloidális szilícium-dioxidot is a mátrixba foglalhatunk.

(4) Egy kapszula, amely egy vagy több azonnali hatóanyag-leadású tablettát és egy vagy több késleltetett hatóanyag-leadású tablettát tartalmaz

Az azonnali hatóanyag-leadású tablettát vagy tablettákat a szakember által jól ismert módszerekkel formulálhatjuk. A hatóanyag mellett a tabletták közömbös gyógyszerészeti segédanyagokat, így egy vagy több hígítóanyagot, például

mikrokristályos cellulózt, laktózt, mannitot, keményítőt, és más segédanyagokat tartalmazhatnak. A tabletták egy vagy több kötőanyagot, például hidroxipropilmetilcellulózt, etilcellulózt és povidont, kenőanyagokat, például magnézium-sztearátot, gliceril-sztearátot és gliceril-behenátot, szétesést elősegítő anyagokat, például kroszpovidont, nátrium-keményítő-glikolátot és kroszkarmellózt, csúsztatóanyagokat, például talkumot és kolloidális szilícium-dioxidot is magukban foglalhatnak.

A késleltetett hatóanyag-leadású tabletták magjait ugyanolyan segédanyagokkal készíthetjük, mint az azonnali hatóanyag-leadású tablettákét, azzal az eltéréssel, hogy további anyagokat is adhatunk hozzájuk. Például egy gyógyászatiilag elfogadható savat foglalhatunk a tabletták magjába a külső közeg pH-jától független hatóanyag-felszabadulás biztosítására.

A késleltetett hatóanyag-leadású tablettákat egy ahhoz hasonló polimer bevonóréteggel burkoljuk, amelyet fentebb a több részből álló pelletrendszerre leírtunk. A dózisformák felületének nagyságában levő különbségek azonban a bevonat némi módosítását kívánhatják meg. Általában a tablettákon vastagabb bevonat alkalmazása szükséges, mint a pelleteken, és így a bevonóanyagok nagyobb részarányban kell tartalmazniuk a vízáteresztő polimereket.

Hidrofób viaszbevonat esetében a viaszt oldódó hígítóanyaggal, például polietilén-glikollal keverhetjük, és a keverékből préseléssel készíthetünk bevonatot.

A metakrilát kopolimert tartalmazó bevonatok esetében a késleltetett hatóanyag-leadású tabletták magjába előnyösen egy kationos felületaktív anyagot foglalhatunk.

A hidrofób, viaszos segédanyagokat, például karnaubaviaszt vagy hidrogénezett ricinusolajat tartalmazó bevonatok esetében egy nem-ionos felületaktív anyagot

foglalhatunk a tablettamagba. A tablettamagot és a bevonatot egy vízoldható polimerből, például hidroxipropilmetilcellulózból vagy poli(vinilpirrolidon)ból készült bevonat is elválaszthatja.

A találmány körébe tartozó további megvalósítási módokként olyan gyógyászati készítményeket említünk, amelyek az visszaélés elkerülésére alkalmasak.

Ismert ugyanis, hogy bizonyos hatóanyagok, és különösen az altatók esetében, amelyek törvényesen orális alkalmazásra készülnek, megvan a visszaélés lehetősége.

A hatóanyaggal való visszaélés ezen lehetőségének lényeges csökkentése vagy még inkább megszüntetése a jelen találmány szerinti gyógyászati készítmények esetében oly módon lehetséges, hogy rövid ideig ható altatókat vagy azok sóját tartalmazó olyan orális gyógyászati készítményeket állítunk elő, amelyek egyidejűleg képesek

- a normális adagolást követően egy időzített kettős hatóanyag-leadású *in vitro* profilnak megfelelően a hatóanyagot leadni, és

- ha a gyógyszert egy italba teszik, akár tartalmaz az ital alkoholt, akár nem, az ital megjelenésében vizuális változást vagy változásokat előidézní. Ez(ek) a vizuális változás(ok) arra szolgál(nak), hogy el lehessen kerülni a hatóanyag italban való adagolását egy olyan személynek, akinek erről nincs tudomása.

Ezek a jelen találmány szerinti vizuális változások minden olyan eszközi magukban foglalnak, amelyek az italban az említett készítmény jelenlétére utalnak. A vizuális változások előidézésére a következő módokat említhetjük: színező segédanyagoknak a készítménybe foglalása, a készítmény úszik az ital felületén, oldhatatlan részecskék képződnek az ital felületén, a pohár peremén, az italban és/vagy a pohár fenekén, vagy ezek kombinációja.

Az ital, amely esetenként alkoholt is tartalmaz, például kávé, tea, bor, szeszezett bor, rövid italok, likőr, forró vagy hideg csokoládéízű italok, minden szén-dioxiddal dúsított alkoholos vagy nem alkoholos ital, minden koktél vagy gyümölcsle-keverék, tej, krém stb. lehet.

Olyan részecskéket, amelyek a készítmény úsztatására használhatók, például lipofil és hidrofil segédanyagok társításával kaphatunk. A megfelelő lipofil segédanyagokat az alábbiakban soroljuk fel.

A jelen találmány ezen speciális megvalósítási módja szerinti készítmény akkor is felszabadíthat részecskéket, ha a készítmény nem vagy nem azonnal úszik.

A lipofil segédanyagok közül a következőket említhetjük: glicerín-sztearátok, -palmitosztearátok és -behenátok; hidrogénezett növényi olajok és származékaik; növényi és állati viaszok és származékaik; hidrogénezett ricinusolaj és származékai és a cetil-észterek és -alkoholok.

Hidrofil segédanyagok például a következők: cellulóz-származékok, hidroxietilcellulóz, hidroxipropilcellulóz (a molekulatömeg 50 és 1250 kDa közötti), hidroxipropilmetilcellulóz (a molekulatömeg 10 és 1500 kDa közötti), karboximetilcellulóz és nátrium-karboximetilcellulóz; növényi gumik és származékaik; algin-származékok; polietilén-glikolok és származékaik; keményítők és származékaik; szilícium-dioxid, polimetakrilátok és akrilsav és metakrilát kopolimerek.

Választhatjuk a gélképző anyagok egyik komponensét is, amely alkoholban kevésbé oldódik.

Előnyösen olyan színező segédanyagot foglalunk a készítménybe, amely visszaélést megakadályozó vizuális változást okoz. Színezheti egyidejűleg a folyadékot és a részecskéket, vagy azokat egymástól függetlenül is.

Megfelelő színező segédanyag többek között az indigotíne, a kicinella karmínsav, a sárga narancs S, az allura vörös AC, a vas-oxidok, a kurkuma, a riboflavin, a tartrazin, a kinolin sárga, az azorubin, az amaranta, a karminok, az eritozin, a vörös 2G, a szabadalmazott V kék, a ragyogó FCF kék, a klorofilok, a klorofilok réz-komplexei, az S zöld, a karamell, a ragyogó BN fekete, a növényi eredetű orvosi szén, az FK és a HT barna, a karotínoidok, az Annatto extraktumok, a paprika-extraktumok, a likopén, a lutein, a kantaxantin, a céklavörös, az antociánok, a kalcium-karbonát, a titán-dioxid, az alumínium, az ezüst, az arany vagy a litolrubin BK vagy bármelyik más színező segédanyag, amely orális adagolásra alkalmas.

Ezek a visszaélést megakadályozó vizuális változást előidéző anyagok képezhetnek egy különálló, hatóanyagot nem tartalmazó gyógyszerészeti egységet az azonnali és a nyújtott hatóanyag-leadású egységek mellett, amelyeket a gyógyszerforma magában foglal, vagy beépíthetők a fentebb említett két egység egyikébe. Egy harmadik megoldás szerint ezek mindegyikét vagy valamelyikét egy külön egységbe foglaljuk, és ugyanakkor közülük másokat az azonnali vagy nyújtott hatóanyag-leadású egységhez adunk.

A fentebb leírt, a visszaélést meggátló anyag befoglalási módja a készítmény típusától függ. Az ismertetett tabletta készítmény esetében, beleértve a kapszulába zárt tablettákat is, a visszaélést gátló anyagokat (színezőanyagokat, pezsgést okozó párokat..) a készítmény azonnali hatóanyag-leadású egységébe foglalhatjuk.

A kapszulába foglalt többretegű és azonnali hatóanyag-leadású tabletták esetében hatóanyagot nem tartalmazó, de a visszaélést meggátló anyagokat magában foglaló külön réteget vihetünk fel. Az ilyen réteget a nyújtott hatóanyag-leadású tablettá(k)hoz vagy kapszulában elhelyezett tablettákhoz adhatjuk, feltéve, hogy a tabletták mátrixként van formulálva, és nincs ellátva nyújtott hatóanyag-leadást biztosító bevonattal.

Szabályozott hatóanyag-leadású és azonnali hatóanyag-leadású pelleteket vagy szemcséket tartalmazó kapszula esetében a visszaélést meggátló anyagokat az azonnali hatóanyag-leadású egységbe foglalhatjuk vagy külön a készítményhez adhatjuk.

Az ábrák jegyzéke:

Az 1. ábra egy *in vitro* meghatározott időzített kettős hatóanyag-leadású profilt mutat, ahol az azonnal leadott hatóanyag a zolpidem teljes mennyiségének 60 %-a, és a második szakaszban leadott hatóanyag a zolpidem teljes mennyiségének 40 %-a, ez utóbbinak a leadása 90 perc elteltével kezdődik és 150 perc elteltével fejeződik be.

A 2. ábra az 1. példa szerinti bevonat nélküli, zolpidem-hemitartarátot tartalmazó pelleték *in vitro* oldódási profilját mutatja 2-es pH-n.

A 3. ábra a 2. példa szerinti, zolpidem-hemitartarátot tartalmazó bevont pelleték *in vitro* oldódási profilját mutatja 2-es és 6,8-es pH-n.

A 4. ábra a 3. példa szerinti, zolpidem-hemitartarátot tartalmazó bevont pelleték *in vitro* oldódási profilját mutatja 2-es és 6,8-es pH-n.

Az 5. ábra a 4. példa szerinti kapszula *in vitro* oldódási profilját mutatja 2-es pH-n, ahol a kapszula az 1. példa szerinti bevonat nélkül pelleték és a 3. példa szerinti nyújtott hatóanyag-leadású bevont pelleték keverékét tartalmazza, és mindkét pellet-típus 7,5 mg zolpidem-hemitartarátot foglal magában.

A 6. ábra az 1. összehasonlító példa szerinti, zolpidem-hemitartarátot tartalmazó bevont pelletek hatóanyag-leadási profilját mutatja 2-es és 6,8-es pH-n.

A 7. ábra a 2. összehasonlító példa szerinti, zolpidem-hemitartarátot tartalmazó bevont pelletek *in vitro* hatóanyag-leadású profilját mutatja 2-es és 6,8-es pH-n.

A 8. ábra az 5. példa szerinti, zolpidem-tartarátot tartalmazó bevont pelletek *in vitro* oldódási profilját mutatja.

A következő példák a találmány szemléltetésére szolgálnak, annak korlátozása nélkül.

1. példa

Azonnali hatóanyag-leadású, zolpidem-hemitartarátot tartalmazó pelletek

1000 g 1,00-1,18 mm (16/18 mesh) nagyságú gyöngyöt a következő összetételű szuszpenzióval vontunk be:

zolpidem-hemitartarát	11,54 %	78,125 g
povidon K30 ¹	11,54 %	78,125 g
etanol	76,92 %	520,8 g

¹Kollidon®[®], amelyet a BASF cég forgalmaz

A bevonáshoz egy GPCG1 típusú (Glat) fluidágyas bevonó- szárító készüléket alkalmaztunk. A gyöngyök oldódását az Európai Gyógyszerkönyvben leírt módszerrel mértük forgólapátos készülékben, 50 rpm keverési sebesség mellett. Az oldáshoz használt közeg 900 ml 0,01 mólos sósav, a meghatározási hőmérséklet $37 \pm 0,5$ °C volt. A

feloldódott zolpidem-hemitartarát mennyiségét UV-spektrofotometriásan 310 nm-en mértük. A kapott oldódási görbe a 2. ábrán látható.

2. példa

Bevont pelletek

Késleltetett hatóanyag-leadású pelletek, amelyek zolpidem-hemitartarátot, borkósavat és kationos felületaktív anyagként benzalkónium-kloridot tartalmaznak.

1000 g 1,00-1,18 mm (16/18 mesh) méretű gyöngyöt a következő összetételű szuszpenzióval vontunk be:

borkósav	6,0 %	78 g
hidroxipropilmetilcellulóz ¹	4,0 %	53 g
benzalkónium-klorid	3,0 %	39 g
tisztított víz	43,5 %	567 g
izopropanol	43,5 %	567 g

¹Pharmacoat® 603, amelyet a Shin-Etsu cég forgalmaz

A pelletekre ezután felvittük a zolpidem-hemitartarátot a következő összetételű oldattal készült bevonat formájában egy GPCG1 típusú fluidágyas bevonó-szárító készülékben:

zolpidem-hemitartarát	8,3 %	78 g
povidon K30 ²	8,3 %	78 g
etanol	83,4 %	784 g

²Kollidon®, amelyet a BASF cég forgalmaz

Végül a pelleteket a következő összetételű polimer-oldattal vontuk be:

ammonio-metakrilát	11,40 %	83,4 g
kopolimer B típus ³		
ammonio-metakrilát	0,93 %	6,8 g
kopolimer A típus ⁴		
triethyl-citrát ⁵	1,37 %	10,0 g
izopropanol	51,80 %	379,0 g
aceton	34,50 %	252,0 g

³Eudragit® RS 100, amelyet a Röhm Pharma cég forgalmaz

⁴Eudragit® RL 100, amelyet a Röhm Pharma cég forgalmaz

⁵Eudraflex®, amelyet a Röhm Pharma cég forgalmaz

A pelletek oldódási profilját 0,01 mólos sósavban az 1. példában leírt eljárással és 0,02 mólos kálium-foszfát-puffer-oldatban (pH 6,8) vizsgáltuk, amely puffer-oldat 0,1 mól nátrium-kloridot tartalmazott, minden más paraméter azonos volt a sósavban végzett vizsgálatéhoz. Az eredmények a 3. ábrán láthatók.

3. példa

Bevont pelletek

Késleltetett hatóanyag-leadású pelletek, amelyek zolpidem-hemitartarátot, borkősavat és kationos felületaktív anyagként cetilpiridinium-kloridot tartalmaznak.

1000 g 1,00-1,18 mm (16/18 mesh) méretű gyöngyöt a következő összetételű szuszpenzióval vontunk be:

borkósav	6,0 %	78,0 g
hidroxipropilmetilcellulóz ¹	4,0 %	53,0 g
cetilpiridinium-klorid	3,0 %	39,0 g
trietil-citrát ²	1,4 %	18,2 g
tisztított víz	42,8 %	557,0 g
izopropanol	42,8 %	557,0 g

¹Pharmacoat® 603, amelyet a Shin-Etsu cég forgalmaz

²Eudraflex®, amelyet a Röhm Pharma cég forgalmaz

A gyöngyökre ezután zolpidem-hemitartarátot vittünk fel bevonással egy GPCGI típusú fluidágyas bevonó-száritó készülékben, és végül a gyöngyöket egy polimertartalmú oldattal vontuk be, amelyhez a 2. példában leírttal azonos eljárásokat és készítményeket használtunk. A pelletek oldódási profilját a 2. példában leírt módon mértük. Az eredmények a 4. ábrán láthatók.

4. példa

Azonnali hatóanyag-leadású és késleltetett hatóanyag-leadású, zolpidem-hemitartarátot tartalmazó pelletek keverékét magában foglaló kapszula

15 mg zolpidem-hemitartarátot tartalmazó kapszulákat állítottunk elő a következő összetétellel:

Komponens	Tömeg/egység	Zolpidem-hemi-tartarát tartalom
1. példa szerinti bevonat nélküli gyöngyök	112 mg	7,5 mg

3. példa szerinti bevont gyöngyök	131 mg	7,5 mg
3-as méretű kemény zselatinkapszula		-
(Összesen)		15,0 mg

Az oldódási profiljukat 0,01 mólos sósavban a 2. példában leírt módon vizsgáltuk, és az eredmény az 5. ábrán látható. A profil paramétereit sósavban: $T_1 = 2,0$ óra; $T_2 = 5,0$ óra.

1. összehasonlító példa

Zolpidem-hemitartarátot tartalmazó bevont pelletek

850 g 1. példa szerinti, zolpidem-hemitartaráttal bevont pelletet egy GPCGI típusú fluidágyas bevonó-száritó készülékben a következő oldattal vontunk be:

ammonio-metakrilát kopolimer B típus ¹	11,41 %	129,6 g
ammonio-metakrilát kopolimer A típus ²	0,92 %	10,5 g
trietyl-citrát ³	1,37 %	15,6 g
izopropanol	51,78 %	588,0 g
aceton	34,52 %	392,0 g

¹Eudragit® RS 100, amelyet a Röhm Pharma cég forgalmaz

²Eudragit® RL 100, amelyet a Röhm Pharma cég forgalmaz

³Eudraflex®, amelyet a Röhm Pharma cég forgalmaz

Egy szellőztetett szárítószekrényben 35 °C-on 24 órán át végzett szárítás után mértük a 2. példában leírt módon a pelleték oldódási profilját 0,01 mólos sósavban és 0,02 mólos foszfát pufferben (pH 6,8), amely 0,1 mól nátrium-kloridot tartalmazott. Az eredmények a 6. ábrán láthatók. Elnyújtott (több, mint kb. 12 órás) oldódást kaptunk a 0,01 mólos sósavban, de a 6,8-es pH-n a hatóanyag-leadás sebessége nagyon kicsi volt.

2. összehasonlító példa

Zolpidem-hemitartarátot és borkősavat tartalmazó bevont pelleték

735 g 1,00-1,18 mm (16/18 mesh) méretű gyöngyöt a következő összetételű szuszpenzióval vontunk be:

borkősav	10 %	58,4 g
povidon K30 ¹	2 %	11,5 g
etanol 95 %	88 %	505,0 g

¹Kollidon, amelyet a BASF cég forgalmaz

A bevont pelleteket ezután egy GPGI típusú bevonó-szárító készülékben a következő oldattal vontuk be:

zolpidem-hemitartarát	11,54 %	78,125 g
povidon K30 ²	11,54 %	78,125 g
etanol	76,92 %	520,8 g

²Kollidon®, amelyet a BASF cég forgalmaz

748 g zolpidem-hemitartarát-borkősav eleggyel bevont gyöngyöt a következő összetételű oldattal vontunk be:

ammonio-metakrilát kopolimer B típus ³	11,40 %	62,5 g
ammonio-metakrilát kopolimer A típus ⁴	0,93 %	5,1 g
trietyl-citrát ⁵	1,37 %	7,5 g
izopropanol	51,80 %	283,5 g
aceton	34,50 %	189,0 g

³Eudragit® RS 100, amelyet a Röhm Pharma cég forgalmaz

⁴Eudragit® RL 100, amelyet a Röhm Pharma cég forgalmaz

⁵Eudraflex®, amelyet a Röhm Pharma cég forgalmaz

A pelleteket 35 °C-on 24 órán át szellőztetett szárítószekrényben szárítottuk, majd 0,01 mólos sósavban és 0,02 mólos foszfát pufferben, amely 1,0 mól nátrium-kloridot tartalmazott, 6,8-es pH-n az oldódási profilt megmértük. Az oldódás elhúzódó és a pH-tól független volt.

Ez a két összehasonlító példa mutatja, hogy az olyan nyújtott hatóanyag-leadású pellet, amely savat tartalmaznak, a pH-tól független oldódási profillal rendelkezik, és hogy a tablettamagba foglalt kationos felületaktív anyag növeli a hatóanyag-leadás sebességét és a hatóanyag-leadás nagyságát mind savas, mind semleges pH-n.

5. példa

Bevont pelletek

Késleltetett hatóanyag-leadású, zolpidem-tartarátot, borkősavat és amfoter felületaktív anyagként kokamidopropilbetaint tartalmazó pelletek

1000 g 1,00-1,18 mm (16/18 mesh) méretű gyöngyöt egy GPCG1 típusú fluidágyas bevonó-szárító készülékben a következő összetételű szuszpenzióval vontunk be:

borkősav	5,0 %	78,0 g
kokoamidopropilbetain ¹	2,5 %	39,0 g
Povidon VA 64 ²	5,0 %	78,0 g
talkum	5,0 %	78,0 g
tisztított víz	41,25 %	643,5 g
etanol 95°	41,25 %	643,5 g

¹ Amony^l@ 380LC, amelyet a Seppic cég forgalmaz

² Kollidon[®] VA 64, amelyet a BASF cég forgalmaz

A pelletekre ezután a zolpidem-hemitartarátot vittük fel a következő oldattal készült bevonat formájában:

zolpidem-hemitartarát	8,3 %	78 g
povidon VA 64 ³	8,3 %	78 g
etanol 95 °	83,4 %	784 g

³ Kollidon[®] VA 64, amelyet a BASF cég forgalmaz

Végül 1000 g pelletet a következő összetételű polimer-oldattal vontunk be:

ammonio-metakrilát	11,40 %	83,4 g
kopolimer B típus ⁴		
ammonio-metakrilát	0,93 %	6,8 g
kopolimer A típus ⁵		

trietyl-citrát ⁶	1,37 %	10 g
izopropanol	51,80 %	379 g
aceton	34,50 %	252 g

⁴Eudragit® RS 100, amelyet a Röhm Pharma cég forgalmaz

⁵Eudragit® RL 100, amelyet a Röhm Pharma cég forgalmaz

⁶Eudraflex®, amelyet a Röhm Pharma cég forgalmaz

A pelleteket 30 °C-on 16 órán át szellőztetett szárítószekrényben szárítottuk, majd a pelletek oldódási profilját 0,01 mólos sósavban mértük az Európai Gyógyszerkönyvben leírt módszerrel, forgólapátos készülékben, 100 fordulat/perc keverési sebesség mellett. Az oldóközeg 900 ml 37 °C ± 0,5 °C-os 0,01 mólos sósav volt. Az oldódott zolpidem mennyiségét UV-spektrofotometriásan 310 nm-nél mértük. A kapott oldódási görbe a 8. ábrán látható.

6. példa

Tabletta, amelyben a 6 mg zolpidem-hemitartarátot tartalmazó bevont, késleltetett hatóanyag-leadású pelletek 6,5 mg zolpidem-hemitartarátot tartalmazó, gyorsan széteső mátrixba vannak ágyazva

Nyújtott hatóanyag-leadású bevont pelleteket állítottunk elő a 3. példában leírt módon. A pelleteket ugyanilyen módszert alkalmazva egy 20 tömeg% mikrokristályos cellulózi tartalmazó réteggel permetezéssel vontuk be. Ezt követően nedves granulálással a következő összetételű szemcséket állítottuk elő:

zolpidem-hemitartarát	3,0 %
laktóz	20,0 %
mikrokristályos cellulóz ¹	68,0 %
hidroxipropilmetilcellulóz 606	3,0 %
kroszpovidon ²	5,0 %
magnézium-sztearát	1,0 %

¹Avicel, amelyet az FMC cég forgalmaz

²Kollidon® CL, amelyet a BASF cég forgalmaz

A pelleteket és a szemcséket összekevertük, és forgó présben tablettáztuk.

Mindegyik tablettát 130 mg pelletet és 217 mg szemcsét tartalmazott.

Szabadalmi igénypontok:

1. Gyógyászati készítmény, amely egy rövid ideig ható altatót vagy annak sóját tartalmazza, azzal jellemezve, hogy egy olyan időzített kettős hatóanyag-leadású dózisformából áll, amely a rövid ideig ható altatót egy előre meghatározott időszak alatt adja le az Európai Gyógyszerkönyv szerinti forgólapátos készülékben, 0,01 M sósavat tartalmazó pufferben 37 °C-on meghatározott *in vitro* oldódási profilnak megfelelően, mégpedig két hatóanyag-leadási szakaszban, ahol az anyagleadás az első szakaszban azonnal, maximum 30 perc alatt történik, és a második szakaszban az adagolás után 50 és 200 perc közötti idővel késleltetve történik és a késleltetett második leadási szakasz 30-200 percig tart.

2. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy a késleltetett második szakasz 60-150 percig tart.

3. Az 1. vagy 2. igénypontok bármelyike szerinti gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy a rövid ideig ható altató összes mennyiségének 40-70 %-át adja le az azonnali hatóanyag-leadású szakaszban.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy a rövid ideig ható altató összes mennyiségének 85 %-át 2 és 6 óra közötti idő alatt adja le.

5. Az 1-4 igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy az *in vitro* kioldódási profilt 37 °C-on Európai Gyógyszerkönyv szerinti forgólapátos készülékben 0,01 M sósavat tartalmazó pufferben 50-100 1/perc fordulatszám mellett mérik.

6. Gyógyászati készítmény, amely rövid ideig ható altatót vagy annak sóját tartalmazza az 1-5. igénypontok bármelyike szerint, azzal jellemezve, hogy kétféle gyógyszerészeti egységből áll: az egyik azonnali hatóanyag-leadású, a másik késleltetett hatóanyag-leadású.

7. A 6. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy a dózisformája kapszula, tablettá, többretegű tablettá, többszörösen bevont tablettá.

8. A 6. vagy 7. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy egy kapszulából áll, amely egy vagy több azonnali hatóanyag-leadású tablettát és egy vagy több késleltetett hatóanyag-leadású tablettát tartalmaz.

9. A 6. vagy 7. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amely egy kapszula, és késleltetett hatóanyag-leadású részecskék és azonnali hatóanyag-leadású részecskék keverékét tartalmazza.

10. A 6. vagy 7. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amely egy kapszula, és késleltetett hatóanyag-leadású részecskék és azonnali hatóanyag-leadású por keverékét tartalmazza.

11. A 6. vagy 7. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy egy tablettá, amely több, hatóanyagot tartalmazó, késleltetett hatóanyag-leadású bevont pelletet foglal magába mátrixba ágyazva, és azzal jellemezve, hogy

(i) a mátrix tartalmazza a hatóanyagot, vagy

(ii) azonnali hatóanyag-leadású, bevonat nélküli pelletek össze vannak keverve késleltetett hatóanyag-leadású bevont pelletekkel, vagy

(iii) a késleltetett hatóanyag-leadású pelletek még egy hatóanyagtartalmú réteggel is be vannak vonva, amely lehetővé teszi a hatóanyag azonnali leadását a rétegből, és



egy hatóanyagtól mentes mátrixba vannak ágyazva, vagy

(iv) a tablettá egy vagy több olyan rétegből áll, amely a késleltetett hatóanyag-leadású pelleteket egy hatóanyagtól mentes mátrixba ágyazva tartalmazza, és egy vagy több olyan rétegből, amely a hatóanyagot egy azonnali hatóanyag-leadású mátrixban tartalmazza.

12. A 8-11. igénypontok bármelyike szerinti gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy a késleltetett hatóanyag-leadású részecskék vagy tabletták legalább egy ammonio-metakrilát kopolimert tartalmazó keverékkel be vannak vonva, és a mag egy kationos felületaktív anyagot tartalmaz.

13. A 8-11. igénypontok bármelyike szerinti gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy a késleltetett hatóanyag-leadású részecskék vagy tabletták legalább egy ammonio-metakrilát kopolimert tartalmazó keverékkel be vannak vonva, és a mag egy ikerionos felületaktív anyagot tartalmaz.

14. A 13. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy a kationos felületaktív anyagot trimetil-dimirisztoil-ammónium-propionát, dimetil-dioktadecil-ammónium-bromid, trimetil-cetil-ammónium-bromid, dimetil-didoceil-ammónium-bromid, benzalkónium-klorid, cetilpiridinium-klorid és cetrimid közül választjuk.

15. A 13. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy az ikerionos felületaktív anyagot N-alkilbetainok, C-alkilbetainok, N-alkilamidobetainok, N-alkilglicinek, foszfatidilkolinok és lecitinek közül választjuk.

16. A 15. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy az ikerionos felületaktív anyag kokamidopropilbetain.

17. A 6. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy az azonnali hatóanyag-leadású egységet és a nyújtott hatóanyag-leadású egységet egyidejűleg, de külön-külön adagoljuk.

18. A 6-16. igénypontok bármelyike szerinti gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy a nyújtott hatóanyag-leadású egység gyógyászatiilag elfogadható szerves savat tartalmaz, amelyet racemátok vagy izomerek formájában levő borkősav, almasav, fümársav, tejsav, citromsav, adipinsav vagy borostyánkősav és a savak savanyú sói közül választunk.

19. Az 1-18. igénypontok bármelyike szerinti gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy a rövid ideig ható altató a gyógyhatású benzodiazepinek, ciklopirrolonok, pirazolopirimidinek, fenotiazinok vagy imidazopiridinek csoportjába tartozik.

20. A 19. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy a rövid ideig ható altatót a triazolam, a temazepám, a brotizolám, a zolpiklon, az (R)-zopiklon, a zaleplon, az alimemazin, a zolpidem és ezek gyógyászatiilag elfogadható sói közül választjuk.

21. A 19. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy a rövid ideig ható altató a zolpidem vagy annak egy gyógyászatiilag elfogadható sója.

22. A 21. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy a zolpidem sója a zolpidem-hemitartarát.

23. Az 1-22. igénypontok bármelyike szerinti gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy a készítmény olyan komponenseket tartalmaz, amelyek, ha a



készítményt egy adott esetben alkoholos, vizes italba teszik, az utóbbival való érintkezés hatására vizuális változást okoznak.

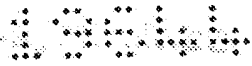
24. A 23. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy a vizuális változás módjait a következők közül választjuk: színező segédanyagok készítménybe foglalása, a készítmény úszik az ital felszínén, az ital felszínén, a pohár peremén, az italban és/vagy a pohár fenekén oldatlan részecskék képződnek, vagy ezek kombinációja.

+ 4 lap rajz

Bejelentő helyett a Meghatalmazott:

2011. 11. 09.

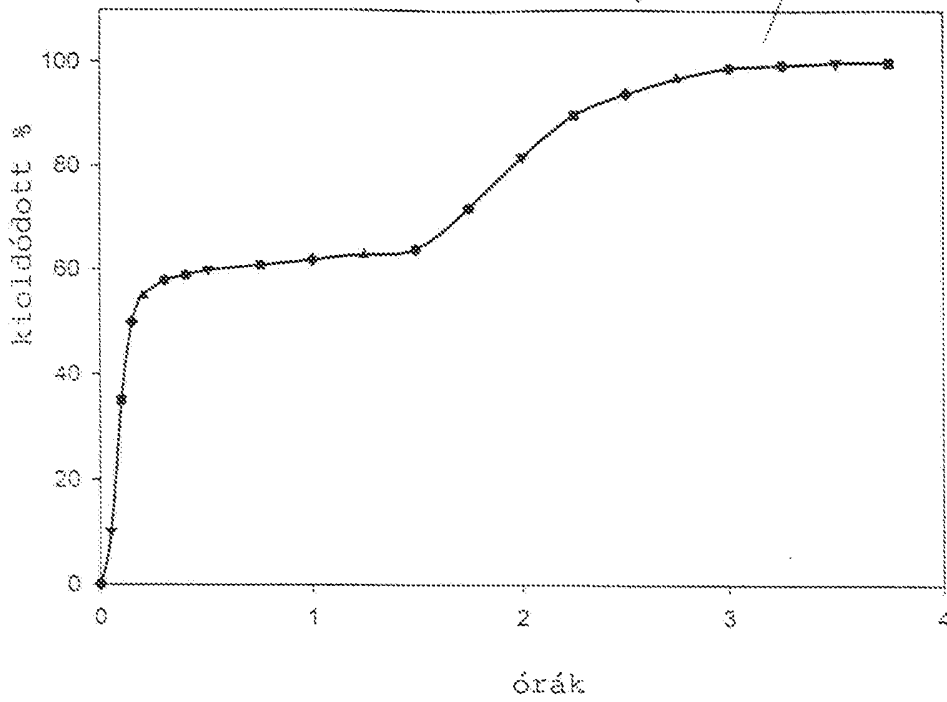
Nadales Group



MEGADÁS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ VÁLTOZAT

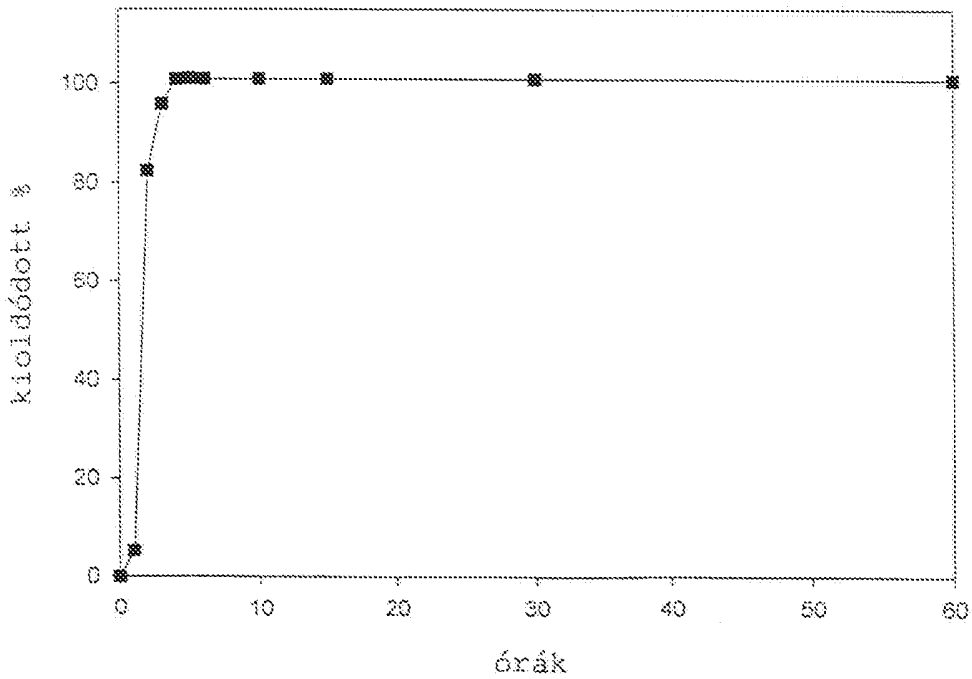
1. ábra

Handwritten notes:
Kísérlet
Kísérlet



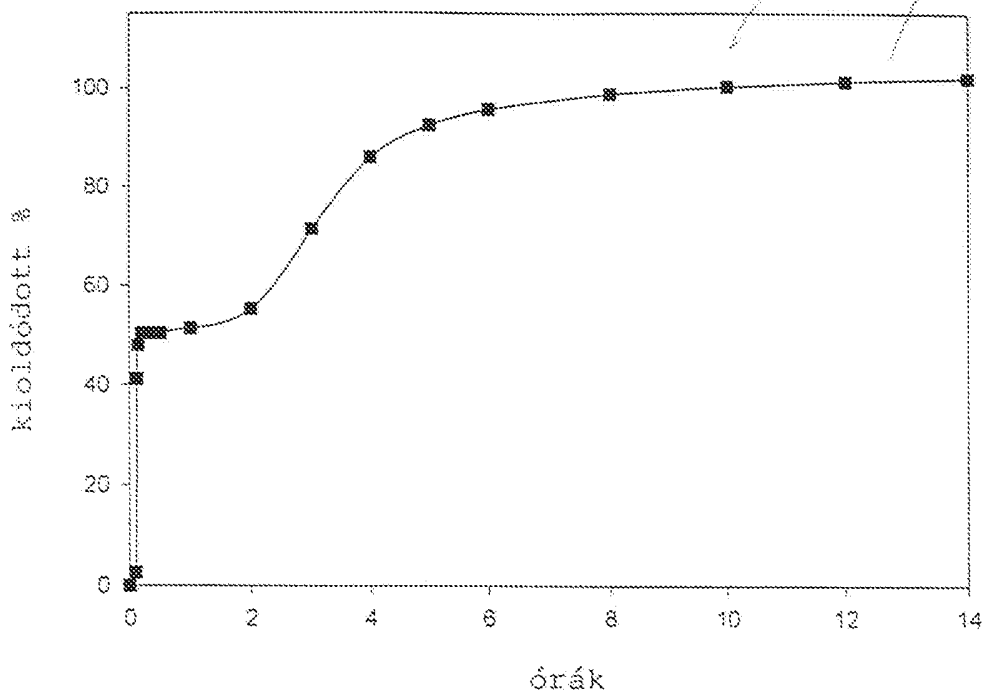
NYOMDAPÉLDÁNY

2. ábra





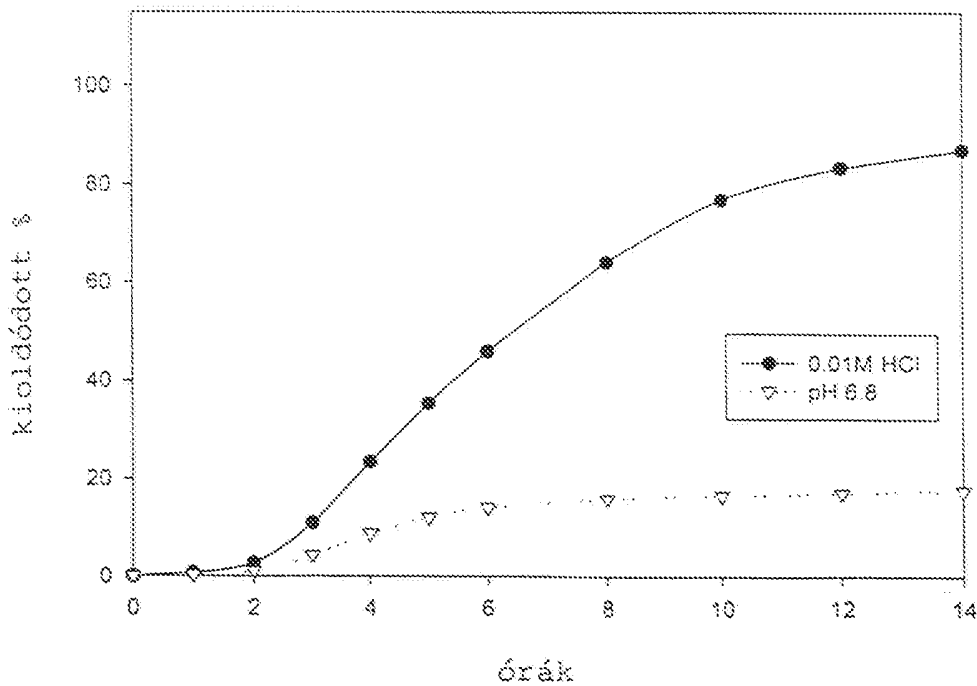
5. ábra



Handwritten notes:
0.01M HCl
pH 6.8

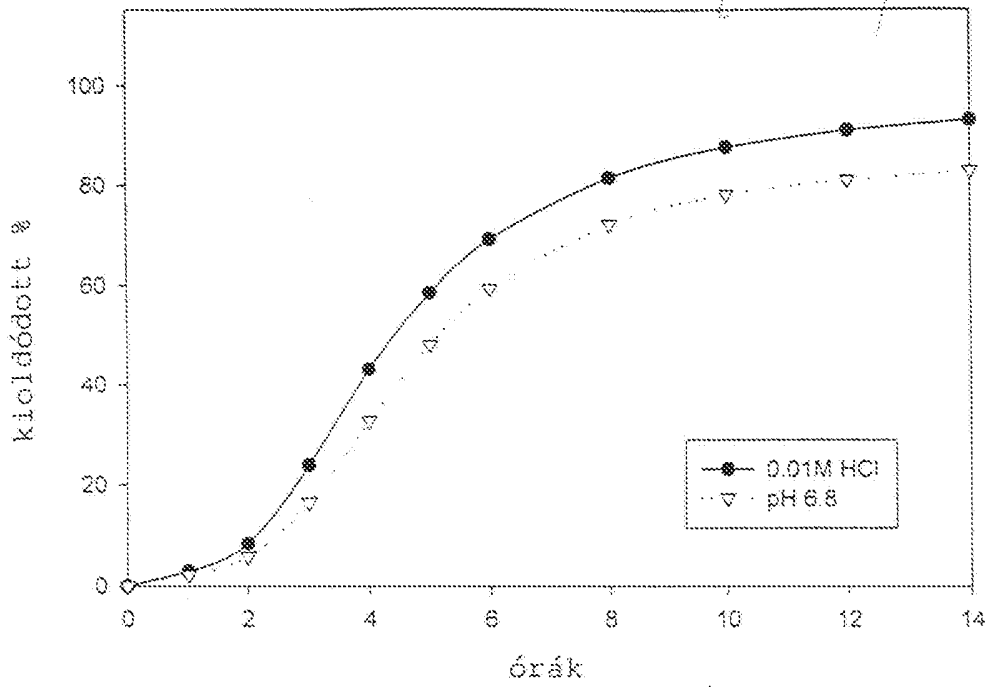
NYUGAT-ERDÉLYI
UNIVERSITÁS

6. ábra

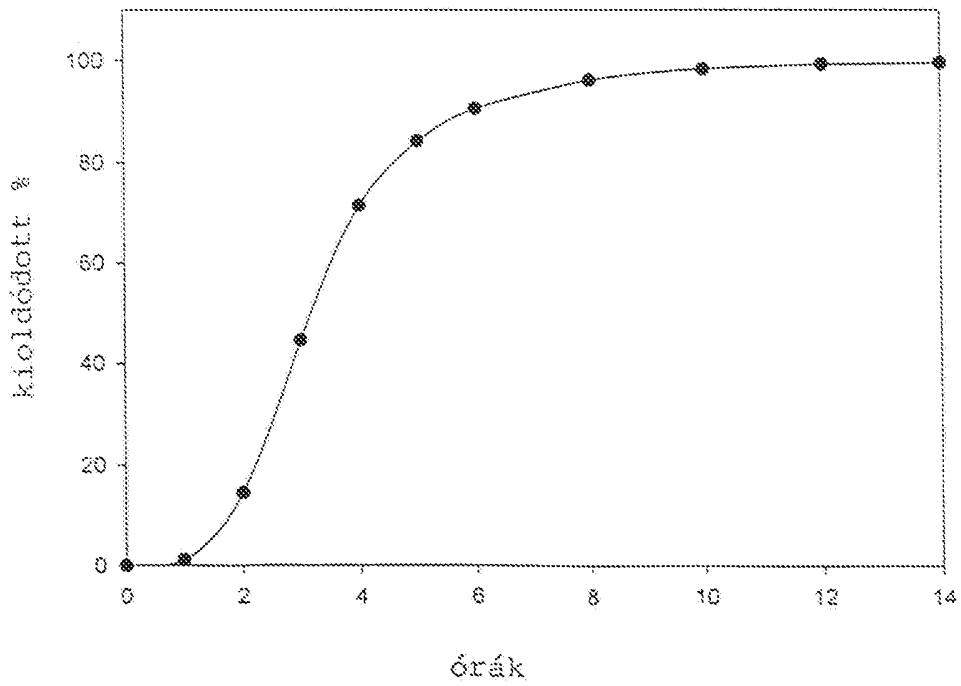




7. ábra



8. ábra



NYOMDARÉSZ