



H U 0 0 0 2 1 7 4 3 1 B

(19) Országkód

HU**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG****MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL****SZABADALMI
LEÍRÁS**

(11) Lajstromszám:

217 431 B

(21) A bejelentés ügyszám: P 92 03022

(22) A bejelentés napja: 1991. 03. 19.

(30) Elsőbbségi adatok:

A90MI19793 1990. 03. 23. IT

(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/EP 91/00528

(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 91/14429

(51) Int. Cl.⁷**A 61 K 31/35**

A 61 K 47/14

A 61 K 47/44

(40) A közzététel napja: 1993. 05. 28.

(45) A megadás meghirdetésének a dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 2000. 01. 28.

(72) Feltalálók:

Chiesi, Paolo, Parma (IT)

Pavesi, Luciana, Parma (IT)

(73) Szabadalmas:

Chiesi Farmaceutici S. p. a., Parma (IT)

(74) Képviseelő:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.,
Budapest

(54)

**Ipriflavont tartalmazó gyógyászati készítmények,
és eljárás ezek előállítására****KIVONAT**

A találmány olyan orálisan alkalmazható gyógyászati készítményekre vonatkozik, amelyek hatóanyagként ipriflavont tartalmaznak olajos hordozóanyagokkal és egyéb szokásos segédanyagokkal kombinálva, és jellemzőjük, hogy a hordozóanyag mennyisége az egységdózisban legalább 50 tömeg%.

A fenti gyógyászati készítményeket úgy állítják elő, hogy

előállítanak egy elegyet gliceridekből, keményített növényi olajokból, szójalecitinből, adott esetben egyéb szokásos segédanyagokkal kombinálva; majd ipriflavont adnak hozzá olyan mennyiségben, hogy a hordozóanyag mennyisége az egységdózisban legalább 50 tömeg%; és

a kapott elegyet egy adagolórendszerbe töltik.

HU 217 431 B

A találmány hatóanyagként ipriflavont tartalmazó, orális adagolásra alkalmas gyógyászati készítményekre és ezek előállítására szolgáló eljárásra vonatkozik. Az ipriflavon egy izoflavonszármazék, amely az (I) képlettel jellemezhető.

A fenti vegyület klimax utáni és öregkori csonttritkulás kezelésére és megelőzésére alkalmazható.

Az ipriflavon orális alkalmazás után emberben gyorsan abszorbeálódik, és ezt követően ugyanolyan gyorsan nagymértékben metabolizálódik is: változatlan ipriflavonból csak minimális mennyiség található a vérben, ahol a metabolitok dominálnak. A változatlan hatóanyag plazmakoncentrációjának csúcsa (170 ng/ml) a beadagolás után 1,3 óra múlva mérhető, és a fél élettartam 9,8 óra.

Az ipriflavonnak 7 metabolitját azonosították, ezek közül 5 gátolja a csontreszorpciót. Különösen az 1., 2. és 5. metabolit potenciálja azonos a prekursoréval. Ezért feltételezik, hogy a gyógyszer csonttritkulást gátló tulajdonságai az ipriflavon és metabolitjai kumulatív hatásából származnak.

Az EP 0 368 247 számú szabadalmi leírás szerint a gyógyszerhatóanyagokat, például ipriflavont poliglicerin zsírsav-észtert tartalmazó mátrixban diszpergálják nyújtott hatóanyag-leadású készítmény előállítására céljából, a mátrix granulátum formában van. A hordozóanyag hatóanyaghoz viszonyított specifikus mennyiségére vonatkozóan nem adnak kitanítást.

Az EP 0 129 667 számú szabadalmi leírásban az ipriflavont olívaolaj oldószerben használják az akut toxicitás vizsgálatára. Ez az irat nem tartalmaz utalást arra, hogy az olívaolaj alkalmazása olyan előnyökkel jár, amelyeket egyéb hordozóanyagok nem mutatnak, és nem ad kitanítást a hordozóanyag specifikus mennyiségére vonatkozóan sem a hatóanyaghoz viszonyítva.

Az ipriflavon gyógyászati készítmény formájában jelenleg 200 mg hatóanyagot tartalmazó tablettaként kapható. A fenti készítménnyel végzett biológiai hozzáférhetőségi vizsgálatok azt mutatták, hogy az optimális napi dózis 600 mg, mely naponta háromszor 1 tablettával adagolásával érhető el.

A többszöri gyógyszerbevétele a betegek számára kellemetlen, különösen a hosszú távú kezelések esetében, amikor kiegészítő terápia is gyakran szükséges.

Más részről a hatóanyagoknak a hatás helyén megfelelő koncentrációban kell jelen lenni ahhoz, hogy gyógyászati hatásait kifejtsék. Ez a koncentráció különféle faktoroktól függ, például az abszorpció mértékétől és sebességétől, a szövetekben való lokalizációtól és megoszlástól, a metabolizálódástól és az eliminációtól. Ezeket a faktorokat viszont a gyógyszerhatóanyag-molekula fizikai és kémiai tulajdonságai befolyásolják.

A modern gyógyszer-technológia legfontosabb céljainak egyike olyan megfelelő hatóanyag-felszabadulást biztosító rendszerek kifejlesztése, amelyek a fenti összes változót figyelembe veszik, és minden egyes gyógyszerre olyan dozírozás biztosítására, amely gyakorlati szempontból jobb és elfogadhatóbb a beteg számára, ezért a

gyógyszer hatékonyabb alkalmazását teszi lehetővé a klinikai gyakorlatban.

A találmány olyan új, orálisan alkalmazható ipriflavont tartalmazó gyógyászati készítményekre vonatkozik, amelyek előnye, hogy azokból a hatóanyag a kívánt gyógyászati hatás kiváltására megfelelő mennyiségben válik szabaddá a szervezetben, és ez az aktivitást elegendő ideig biztosítja, ezáltal a dozírozás egyszerűbbé válik, mivel napi egy vagy két adagolás elegendő.

A találmány egyrészt olyan gyógyászati készítményre vonatkozik, amelynek jellemzője, hogy a hatóanyag dózisegységeként legalább 50 tömeg% mennyiségű adjuvánsban van diszpergálva, amely hidrogénezett növényi olaj, monoglicerid, diglicerid, közepes láncoszsúságú triglicerid vagy ezek elegye, fehér csokoládé vagy szójalecitin lehet. Az így kapott elegy lágyzselatin kapszulákba (Scherer[®]-kapszula) vagy egyéb megfelelő tartóba van zárva.

Ismeretes, hogy az olajos hordozóanyagok előnyösen alkalmazhatók a nem megbízható biológiai hozzáférhetőségi jellemzőkkel rendelkező gyógyszerhatóanyagok abszorpciójának fokozására vagy meggyorsítására.

Azonban a hatóanyag és a hordozóanyag közötti kölcsönhatás alapvető mechanizmusa ez idáig nagyrészt ismeretlen, és nincsenek megbízható kritériumok, amelyek általánosan alkalmazhatók az új készítmények kifejlesztésénél.

A fenti típusú gyógyászati készítmény hatóanyag-felszabadulási jellemzőit meghatározó főbb paraméterek: a hatóanyag affinitása a hordozóanyaghoz, a hordozóanyag mennyisége és tulajdonságai, és tömegaránya a hatóanyaghoz viszonyítva. Azt tapasztaltuk, hogy az ipriflavon abszorpciója megjavítható, hogy ha azt egy megfelelő szolubilizáló- és emulgeálószerrel tartalmazó olajos hordozóanyagban diszpergáljuk olyan mennyiségben, hogy az egységdózisban a hordozóanyag mennyisége legalább 50 tömeg%; és a kapott elegyet orális adagolásra alkalmas gyógyászati készítménnyé formáljuk.

A találmány tárgya ennek megfelelően eljárásra is vonatkozik ipriflavont tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására, orális adagolásra olajos hordozóanyagokkal.

A találmányt közelebbről az alábbi példákkal kívánjuk szemléltetni. A példákban a komponensek megadott mennyiségei 10 000 kapszula előállításához elegendőek.

1. példa

Hatóanyagot tartalmazó elegy előállítása (egységdózis 300 mg)

700 mg keményített növényi olajat 40 °C-on meg nem haladó hőmérsékleten melegítve felolvasztunk 2,6 kg közepes szénláncoszsúságú trigliceridben. Hozzáadunk 500 g szójalecitint és a kapott elegyet összekeverjük, majd szobahőmérsékletre hagyjuk hűlni. Hozzáadunk 3 kg ipriflavont és az elegyet mintegy 10 percen keresztül keverjük. Az így kapott elegyet háromhengeres hengerekben örljük, a pasztát 400 µ-os szitán átszítjuk, és végül légmentesítjük. A ha-

tóanyagot tartalmazó elegy egységnyi összetétele az alábbi:

ipriflavon	300,0 mg
szójalecitin	50,0 mg
közepes szénlánc-hosszúságú trigliceridek	260,0 mg
keményített növényi olajok	70,0 mg
összes tömeg:	680,0 mg

Az olajos hordozóanyagot alkotó komponensek tömegaránya változtatható anélkül, hogy a hatóanyag abszorpciós tulajdonságaiban jelentős változás történne.

2. példa

Zselatinmassza előállítása zselatinburok kialakításához

Porított zselatint, glicerint és tisztított vizet mintegy 10 percen keresztül keverünk egy bolygókereskes keverőben. Az elegyet megfelelő készülékben, vákuumban, 70 °C körüli hőmérsékleten mintegy 3 óra alatt megolvasztjuk. A megolvasztás után hozzáadjuk a konzerválószerkeket és festékeket, amelyeket az alábbi csoportból választunk:

etil-nátrium-p-hidroxibenzoát, propil-nátrium-p-hidroxibenzoát, vörös vas(II)-oxid, narancssárga és titán-dioxid.

3. példa

Kapszula előállítása

A 2. példa szerint előállított forró zselatinmasszát alkalmazzuk a kapszula előállítására, amelyet a hatóanyagot tartalmazó eleggyel töltünk meg a szokásos módon Scherer-automata kapszulázógépet alkalmazva.

Az 1. példában leírtak szerint eljárva állíthatjuk elő a 4. példa szerinti készítményt is, amely egységdózis-ként 600 mg ipriflavont tartalmaz.

4. példa

600 mg ipriflavon/egységdózis tartalmú készítmény

Palmitin- és sztearinsav	
(mono-, di- és trigliceridek elegye)	56,000 mg
Fehér csokoládé	600,000 mg
Közepes szénlánc-hosszúságú trigliceridek	871,000 mg
Szójalecitin	27,000 mg
Ipriflavon	600,000 mg
Nátrium-szacharin	1,000 mg
Szorbit	300,000 mg
Narancsaroma	25,000 mg
Összes tömeg	2480,000 mg

A fenti elegyet összenyomható, lágyzselatin kapszulába vagy bármely megfelelő hordozóba zárhatjuk. A gyógyszer adagolásakor a tartót kinyitjuk, és a tartalmát egy kanálba vagy közvetlenül a szájüregbe kinyomjuk, és azonnal lenyeljük. A 600 mg ipriflavont tartalmazó készítmény még előnyösebb, mivel lehetővé teszi a napi egyszeri adagolást.

In vivo biológiai hozzáférhetőségi vizsgálatok

Az 1–3. példa szerint előállított gyógyászati készítmények biológiai hozzáférhetőségét 8 egészséges fel-

nőtt önkéntesen vizsgáltuk, akiknek életkora 21 és 34 év közötti, és jó fizikai kondícióban voltak.

A gyógyszer 300 mg-os kapszula formájában adagoltuk az egész kezelési időszakban (az 1-től a 9. napig) naponta kétszer 1 kapszulát adagolva (összesen 600 mg hatóanyagot) étkezés után, reggel 8 és este 8 órakor.

A 10. napon csak a reggeli dózist (reggel 8 óra) adagoltuk. Más gyógyszer egyidejű adagolását mellőztük.

Ezután meghatároztuk a plazmában és a vizeletben az ipriflavon és metabolitjai – 1. metabolit (M1), 2. metabolit (M2), 3. metabolit (M3) és 5. metabolit (M5) – koncentrációját.

A vérmintákat az 1. napon a kezelés megkezdése előtt, a 7. napon reggel étkezés előtt és a gyógyszer adagolása előtt, és a 10. napon a 0. időpontban (étkezés előtt és a tervezett egyetlen napi dózis beadása előtt), továbbá a 0,5., 1., 2., 3., 4., 8., 12., 24., 36. és 48. órában a kezelés után vettük.

A heparinos vérmintákat 15 percen keresztül centrifugáltuk a levétel után, és az elválasztott plazmát a HPLC-analízis elvégzéséig –20 °C-on tároltuk.

A vizeletmintákat 24 órán keresztül gyűjtöttük a kezelés előtt, a 10. és 11. napon 0–24 órán keresztül, és az utolsó dózis beadása után 24–48 órán keresztül. A 10. és 11. napon ürített összes vizeletből egy homogén mintát (közelítőleg 10 ml) készítettünk; ezt a mintát a HPLC-analízis elvégzéséig –20 °C-on tároltuk.

A farmakokinetikai adatokat azonos dózisú ipriflavon adagolásával kapott adatokkal hasonlítottuk össze, amelyeket a szokásos 200 mg-os tablettakészítmény naponta háromszori adagolásával (teljes dózis 600 mg) kaptunk, egyébként azonos vizsgálati protokoll szerint.

Az 1. táblázatban foglaltuk össze az ipriflavon és metabolitjai farmakokinetikai paramétereit 300 mg-os találmány szerinti kapszula adagolása után; a táblázatban található rövidítések jelentése az alábbi:

- plazmakoncentráció-idő görbe alatti terület (AUC) a 10. napon, egyensúlyi állapotban 0–48 órás periódusban [AUC(0–48h)] és a dozírozás időintervallumában, azaz AUC(0–8h) a tablettákra és AUC(0–12h) a kapszulákra;
- maximális plazmakoncentráció (C_{max}), amelyet közvetlenül számítottunk ki a kísérleti adatokból;
- minimális plazmakoncentráció (C_{min}) a 10. napon 0 időpontban mért értéknek felel meg (a reggeli dózis előtt);
- a maximális plazmakoncentráció eléréséhez szükséges idő (T_{max});
- átlagos koncentráció egyensúlyi állapotban (C), amelyet a

$$C = \frac{AUC}{\tau}$$

képlet alapján számoltuk ki, ahol τ a dozírozás intervallumát jelenti.

A 2. táblázatban közöljük ugyanezeket az adatokat a 200 mg-os standard tablettákra, amelyeket összehasonlító készítményként vizsgáltunk.

1. táblázat

Átlagos farmakokinetikai paraméterek (n=8) az ipriflavonra és M1, M2, M3 és M5 metabolitjaira két 300 mg-os ipriflavonkapszula/nap adagolás esetén (átlagos érték±S.D.)

		AUC (0–48h) (ng/ml).h	AUC (0–12h) (ng/ml).h	Cmax ng/ml	Cmin ng/ml	$\bar{C}$ ng/ml	Tmax h
Ipriflavon	Átlag S.D.	2714,76 536,07	954,30 188,01	117,08 27,25	74,39 14,16	79,53 15,67	9,00 4,73
1. metabolit	Átlag S.D.	6038,66 1298,70	2543,32 553,38	333,34 56,74	280,70 52,01	211,94 46,11	3,00 0,50
2. metabolit	Átlag S.D.	3082,75 1216,03	1304,87 519,92	172,35 65,71	145,76 62,19	108,74 43,33	19,19 8,45
3. metabolit	Átlag S.D.	1321,82 230,21	583,27 112,77	90,55 14,43	37,56 16,24	48,69 9,40	2,19 0,94
5. metabolit	Átlag S.D.	9689,64 1116,51	4307,15 519,54	624,92 80,82	479,68 89,26	358,93 43,30	1,06 0,22

2. táblázat

Átlagos farmakokinetikai paraméterek (n=8) az ipriflavonra és M1, M2, M3 és M5 metabolitjaira 3×200 mg-os ipriflavon tabletta/nap adagolás esetén (átlagos érték±S.D.)

		AUC (0–48h) (ng/ml).h	AUC (0–8h) (ng/ml).h	Cmax (a) ng/ml	Cmin (a) ng/ml	C (a) ng/ml	Tmax (a) h
Ipriflavon	Átlag S.D.	2021,67 1189,89	475,42 178,26	109,90 19,69	86,13 14,37	59,43 22,23	1,25 0,31
1. metabolit	Átlag S.D.	9325,69 665,86	2369,97 274,46	397,88 117,53	346,77 33,03	269,25 34,31	1,25 0,49
2. metabolit	Átlag S.D.	511,00 203,52	267,89 85,65	82,66 26,37	58,61 28,75	33,49 10,71	12,94 7,66
3. metabolit	Átlag S.D.	6088,63 1043,12	2058,01 376,64	269,73* 74,78	225,63* 20,54	250,22* 42,34	2,06 0,63
5. metabolit	Átlag S.D.	9021,46 966,39	3108,05 416,19	579,56 74,55	455,73 66,38	388,51 52,02	1,56 0,58

(a)=az értékeket Mann–Whitney-féle U-tesztel hasonlítottuk össze (p<0,05)

* szignifikáns különbség

A két készítmény AUC értékeinek összehasonlítására egyensúlyi állapotban a 10. napon kiszámítjuk a megfelelő dozírozási időintervallumokban a területeket, és ezután a kapszulák (0–12 h) AUC értékeit kettővel megszorozzuk és a tabletták (0–8 h) AUC értékeit há-

rommal. Ily módon megkapjuk a 24 órás periódus AUC értékeit, figyelembe véve az eltérő dozírozási sémát.

Az ipriflavonra, a fő metabolitok (M1, M5) összegére és az összes metabolit (M1, M2, M3 és M5) összegére kapott értékeket a 3. táblázatban közöljük.

3. táblázat

24 órás periódus alatt adagolt ipriflavon teljes 600 mg/nap dózisének AUC értékeinek kiszámítása (n=8)

Készítmény		Ipriflavon	M1+M5	M1+M2+M3+M5
Kapszula	Átlag	1908,61	14 982,87	18 761,16
300 mg×2	S.D.	376,01	2263,90	2589,26
AUC (0–12h)×2				
Tabletta	Átlag	1426,25	16 434,06	23 411,76
200 mg×3	S.D.	534,79	1867,72	2921,14
AUC (0–8h)×3				

A táblázatok adataiból látható, hogy nincsen lényeges különbség az ipriflavon és metabolitjai farmakokinetikai viselkedésében a két készítményben.

A 2. metabolit koncentrációja magasabb a kapszula-készítmény esetében, de ez megfigyeléseink szerint az étrenddel való interferencia következménye is lehet.

A 3. metabolit plazmakoncentrációi kapszula esetében alacsonyabbak, mint tabletta esetében, de ez az eltérés nem különösebben jelentős, mivel ez a metabolit a legkevésbé jelentős gyógyászati aktivitása szempontjából.

A 4. és 5. táblázat mutatja az M1, M2 és M5 metabolit vizelettel való kiürülési értékeit. Nem találtunk kimutatható koncentrációban változatlan ipriflavont.

A figyelembe vett mindkét időintervallumban a vizeletnek mind a kiürített mennyisége, mind a milliliterenkénti metabolitkoncentrációja sokkal magasabb volt kapszula esetében, mint tabletta esetében.

A fenti mindkét növekedés (összes mg és mg/ml) statisztikusan szignifikáns volt az összes metabolit esetében.

4. táblázat

1. metabolit, 2. metabolit és 3. metabolit koncentrációja vizeletben (10. napon) két 300 mg-os ipriflavonkapszula/nap adagolása után (átlagos érték $\pm$ S.D.)

		(0–24)		Dózis%	(24–48)		Dózis%
		ml	mg		ml	mg	
1. metabolit	Átlag	1438,63	33,37	5,55	1225,00	14,12	2,35
	S.D.	193,60	6,10	1,02	90,14	4,65	0,78
2. metabolit	Átlag	1438,63	23,22	3,87	1225,00	8,61	1,43
	S.D.	193,60	7,91	1,32	90,14	1,76	1,29
3. metabolit	Átlag	1438,63	109,01	18,17	1225,00	65,68	10,95
	S.D.	193,60	24,77	4,13	90,14	26,74	4,46

5. táblázat

1. metabolit, 2. metabolit és 5. metabolit koncentrációja vizeletben (10. napon) két 3 $\times$ 200 mg-os ipriflavontabletta/nap adagolása után (átlagos érték $\pm$ S.D.)

		(0–24)		Dózis%	(24–48)		Dózis%
		ml	mg		ml	mg	
1. metabolit	Átlag	1000,00	6,50*	1,08	983,75	2,11*	0,35
	S.D.	109,02	0,69	0,11	80,15	0,37	0,06
2. metabolit	Átlag	1000,00	4,21*	0,70	983,75	1,10*	0,18
	S.D.	109,02	0,77	0,13	80,15	0,26	0,04
3. metabolit	Átlag	1000,00	12,72*	2,12	983,75	4,91*	0,82
	S.D.	109,02	2,70	0,45	80,15	1,18	0,20

* = szignifikáns különbség a kapszulához viszonyítva Mann–Whitney-féle U-tesztrel ($p < 0,05$)

Az előkísérletek eredményeinek megerősítésére további tanulmányokat végeztünk az ipriflavon és metabolitjai biológiai hozzáférhetőségének közvetlen összehasonlítására orális adagolás esetén több dózisban, két formában, mégpedig 200 mg-os standard tabletták és 300 mg-os kapszulák formájában.

Ebben az összehasonlító vizsgálatban minden olyan körülményt, amely valamilyen mértékben befolyásolhatja a biológiai hozzáférhetőséget – például az étrendet, a gyógyszeradagolást és a mintagyűjtést – nagyon szigorúan standardizáltunk.

A vizsgálatokat 12 egészséges fiatal, jó egészségi állapotban lévő önkéntesen végeztük.

A vizsgálat teljes időtartama alatt a kísérleti alanyokat standard diétán tartottuk.

A kezelés során egy éjszakán keresztüli éhezés után minden kísérleti alany az első napon reggel 8 órakor kap-

ta az első orális dózist. Az 1. naptól a 10. napig a napi dózisokat étkezések közben adagoltuk. A két különböző kezelés (A és B) az alábbi volt:

– A kezelés: 1 db 200 mg-os ipriflavontabletta 3-szor naponta, reggel 8 órakor, délután 1 órakor és este 8 órakor;

– B kezelés: 1 $\times$ 300 mg ipriflavon Scherer-kapszula 2-szer naponta, reggel 8 órakor és este 8 órakor.

Két egymást követő kezelés között legalább kéthetes kiürülési periódust tartottunk.

Vérmentát vettünk az első napon a kezelés megkezdése előtt, és az egyensúlyi állapot elérésekor a 10. napon, megfelelő mintavételi rendet betartva annak érdekében, hogy a két készítmény biológiai hozzáférhetősége összehasonlítható legyen a teljes 24 órás periódusban az eltérő dozírozási sémákat figyelembe véve.

A vizeletmintákat a gyógyszer beadagolása előtt és a 10. napon vettük kvantitatívan, a beadagolás időintervallumainak megfelelő frakciókból (A kezelés: 0,5/5–12/12–24; B kezelés: 0–12 és 12–14 óra).

Az ipriflavon és metabolitjai (M1, M2, M3 és M5) kvantitatív mérését a biológiai mintákban HPLC-analízissel végeztük, UV-detektálással, a biológiai minták enzimatis hidrolízise előtt és után.

Az ipriflavon plazmaszintje nem volt detektálható néhány alanyban, ami kizárta a vegyület teljes farmakokinetikai tanulmányozását.

Ez megerősíti a fenti vegyület nagymértékű metabolizálódását emberben.

Az M1, M2, M3 és M5 metabolitok jellemző farmakokinetikai paramétereit (szabad+konjugált; átlag±sem értékek) a 6–9. táblázatban közöljük, a táblázatokban a C_{max}, C_{min}, AUC jelentése a fent megadott, és Ae% jelentése vizeletben kiürült összes mennyiség az ipriflavon beadagolt napi dózisának százalékában a metabolitok móltömegében mutatkozó eltérésekkel való korrekció után.

6. táblázat

Összes (szabad+konjugált) M1 metabolit jellemző farmakokinetikai paramétereit egyensúlyi állapotban A és B kezelést követően (átlag±sem érték)

	A kezelés (3×200 mg/nap)	B kezelés (2×300 mg/nap)	Szignifikancia
C _{max} (ng.ml ⁻¹)	377±59	525±58	p < 0,001
AUC _{0–24} (ng.ml ⁻¹ .h)	5092±625	6651±778	p < 0,01
C _{max} /C _{min}	3,45±0,36	3,73±0,40	NS
Ae (%)	4,84±0,51	3,41±0,41	p < 0,05

7. táblázat

Összes (szabad+konjugált) M2 metabolit jellemző farmakokinetikai paramétereit egyensúlyi állapotban A és B kezelést követően (átlag±sem érték)

	A kezelés (3×200 mg/nap)	B kezelés (2×300 mg/nap)	Szignifikancia
C _{max} (ng.ml ⁻¹)	386±66	431±75	NS
AUC _{0–24} (ng.ml ⁻¹ .h)	5704±830	6711±1134	p < 0,01
C _{max} /C _{min}	2,93±0,35	2,47±0,21	NS
Ae (%)	3,86±0,58	3,05±0,37	p < 0,05

8. táblázat

Összes (szabad+konjugált) M3 metabolit jellemző farmakokinetikai paramétereit egyensúlyi állapotban A és B kezelést követően (átlag±sem érték)

	A kezelés (3×200 mg/nap)	B kezelés (2×300 mg/nap)	Szignifikancia
C _{max} (ng.ml ⁻¹)	313±44	648±96	p < 0,01
AUC _{0–24} (ng.ml ⁻¹ .h)	4226±777	6701±1180	p < 0,01
C _{max} /C _{min}	4,56±0,57	6,59±1,04	NS
Ae (%)	2,42±0,27	3,37±0,53	p < 0,05

9. táblázat

Összes (szabad+konjugált) M5 metabolit jellemző farmakokinetikai paraméterei egyensúlyi állapotban A és B kezelést követően (átlag±sem érték)

	A kezelés (3×200 mg/nap)	B kezelés (2×300 mg/nap)	Szignifikancia
C _{max} (ng.ml ⁻¹)	747±125	1003±68	NS
AUC ₀₋₂₄ (ng.ml ⁻¹ .h)	10 092±1403	12 344±980	NS
C _{max} /C _{min}	3,39±0,43	4,20±0,37	NS
A _e (%)	12,42±1,46	13,88±1,50	NS

A fenti vizsgálatok megerősítik, hogy az olajos hordozórendszer alkalmazása javítja az ipriflavon abszorpcióját.

Ténylegesen a kapszula adagolása után az M1, M2 és M3 metabolitok egyensúlyi állapotban jelentős növekedést mutatnak az AUC (0–24h) értékben. Az M5 metabolitra az AUC (0–24h) nem emelkedik jelentősen.

A Scherer-kapszulában adagolt 300 mg ipriflavon biológiai hozzáférhetősége 35%-nak megfelelő átlagos növekedést mutat.

Vizeletben egyetlen kezelés után sem találtunk változatlan ipriflavont mérhető koncentrációban. Az ipriflavon metabolitok vizelettel való kiürülése hasonló (M2, M3 és M5).

A 300 mg-os kapszulákkal kapott egyszerűbb dozírozási rend egyensúlyi állapotban nem befolyásolja az ipriflavon metabolitok átlagos plazmakoncentrációit, amint azt az egyes készítmények esetén naponta kiszámított C_{max}/C_{min} arányok bizonyítják.

A kapszulák jó biológiai hozzáférhetősége lehetővé teszi a dozírozási rend egyszerűsítését, mivel a napi gyógyszeradagolások száma csökken (naponta kétszer kell adagolni napi háromszori adagolás helyett), és javul a gyógyszerbevételi készség. Ez a tény nem elhanyagolható, figyelembe véve a betegek jelentős átlagos életkorát és a kezelés hosszú időtartamát.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás orális adagolásra alkalmas gyógyászati készítmények – amelyek hatóanyagként ipriflavont tartalmaznak olajos hordozóanyagokkal és egyéb szokásos segédanyagokkal kombináltan – előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

előállítunk egy elegyet gliceridekből, keményített növényi olajokból, szójalecitinből és adott esetben egyéb szokásos segédanyagokból; majd

a hordozóanyaghoz ipriflavont adunk hozzá olyan mennyiségben, hogy a hordozóanyag mennyisége az egységdózisban legalább 50 tömeg% legyen; és a kapott elegyet egy adagolórendszerbe töltjük.

20 2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az egységdózisban 300–600 mg hatóanyagot tartalmazó készítményt állítunk elő.

25 3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy adagolórendszerként lenyelendő lágyzseltin kapszulát alkalmazunk.

25 4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy adagolórendszerként kinyomandó lágyzseltin kapszulát alkalmazunk.

30 5. Az 1–4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás csontritkulás és hypercalcaemia kezelésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

35 6. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy hordozóanyagként keményített növényi olajokat, glicerideket, fehér csokoládét, szójalecitint és/vagy ezek elegyeit alkalmazzuk.

40 7. Gyógyászati készítmények orális adagolásra, amelyek hatóanyagként ipriflavont tartalmaznak olajos hordozóanyagokkal és egyéb szokásos segédanyagokkal kombináltan, amelyekben a hordozóanyag mennyisége az egységdózisban legalább 50 tömeg%.

45 8. A 7. igénypont szerinti gyógyászati készítmények, amelyekben a hatóanyag egységdózisa 300 és 600 mg között van.

45 9. A 7. igénypont szerinti gyógyászati készítmények, amelyekben a hordozóanyag keményített növényi olajok, gliceridek, fehér csokoládé, szójalecitin és ezek elegyei közül választott hordozóanyag.

50 10. A 7–9. igénypontok bármelyike szerinti, csontritkulás és hypercalcaemia kezelésére alkalmas gyógyászati készítmények.

