



HU000229342B1

(19) **HU****MAGYARORSZÁG**
Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala(11) Lajstromszám: **229 342**(13) **B1**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 00 02469**(51) Int. Cl.: **A61K 47/30** (2006.01)(22) A bejelentés napja: **2000. 06. 28.**(40) A közzététel napja: **2002. 06. 28.**(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlöny és Védjegyértesítőben: **2013. 11. 28.**

(30) Elsőbbségi adatok: 99/08210 1999. 06. 28. FR	(73) Jogosult(ak): Les Laboratoires Servier, Neuilly/Seine (FR)
(72) Feltaláló(k): Wuthrich, Patrick, Orleans (FR) Rolland, Hervé, Olivet (FR) Briault, Gilles, Orleans (FR) Pichon, Gérald, Orleans (FR) Tharrault, Francois, Orleans (FR)	(74) Képviselő: dr. Fehérvári Flóra, DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft., Budapest

(54) **Szilárd, hőformázható, késleltetett felszabadulású gyógyszerkészítmények**

(57) Kivonat

A találmány szilárd, késleltetett felszabadulású gyógyszerkészítményre vonatkozik, amely legalább egy hatóanyag és egy vagy több polimer, mégpedig polimetakrilátok csoportjába tartozó polimer hőformázható keverékét tartalmazza, ahol a hatóanyag(ok) felszabadulását kizárólag az alkalmazott polimetakrilát(ok) tulajdonságai, ennek (ezeknek) a hatóanyag(ok)ra vonatkoztatott mennyisége és az említett készítmény előállításánál alkalmazott eljárás szabályozzák.

SZILÁRD, HŐFORMÁZHATÓ, KÉSLELTETETT FELSZABADULÁSÚ
GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK

A találmány a polimetakrilátok családjához tartozó polimer(ek) és gyógyászati hatású anyago(k) tartalmazó keveréken alapuló, forró állapotban hőformázással előállított új, szilárd, késleltetett felszabadulású gyógyszerkészítményre vonatkozik.

Számos olyan szájon át, szájüregbe, nyelv alá, szembe, továbbá rektális, vaginális vagy parenterális úton beadható gyógyszerkészítményt dolgoztak ki és állítottak elő, amellyel a gyógyszerhatóanyag szabályozott felszabadulása biztosítható. Ezen új készítmények célja alapvetően

- a gyógyszerbeadás gyakoriságának csökkentése,
- a célközegben vagy biológiai helyen viszonylag állandó hatóanyag-koncentráció biztosítása,
- a gyógyszer farmakológiai hatásához illeszkedő felszabadulási profil biztosítása.

A szabályozott felszabadulást leggyakrabban a hatóanyag(ok) és általában polimer tulajdonságú adalékanyagok mátrixokba történő bekeverésével érik el.

A mátrix készítmények előállítása speciális gyártási problémákat vet fel:

- bonyolult és soklépéses előállítási eljárás,
- hatóanyag stabilitási problémák az előállítás során és az alkalmazott adalékanyaggal kapcsolatban,
- a hatóanyag-felszabadulási sebesség finom szabályzásának problémája, ami az időfüggvényében gyakran változik és függ például a kompressziós eljárással előállított polimerszrészecskeméretétől,
- az eljárással alapvetően csak egyféle módon beadható gyógyászati forma állítható elő,
- reprodukálható szrészecskék előállításának bonyolultsága a többlépéses eljárásban.

A találmányunk szerinti hőformázási eljárás alkalmazásán alapuló megoldással a korábban ismert eljárásoknál jelentkező általános problémák legyőzhetők, és így olyan szilárd gyógyszerkészítmények állíthatók elő, amelyekből a gyógyszerhatóanyag(ok) késleltetve szabadul(nak) fel. Ezzel a megoldással a végső galenikus forma előállításánál alkalmazott lépések száma jelentősen csökkenthető, ezáltal a reprodukálhatósági problémák és az előállítási költségek is csökkennek, továbbá a folyamatos termelés során idő és hely takarítható meg.

Közelebbről találmányunk polimetakrilátok új alkalmazására vonatkozik, amellyel szilárd gyógyszerkészítmények lágyítószer és a hatóanyag(ok) felszabadulását módosító anyagok hozzáadása nélkül állíthatók elő. A találmányunk szerinti megoldással a galenikus készítménybe bedolgozott termékek száma csökkent, ami csökkenti a tárolási és ellátási, továbbá a környezetvédelemmel kapcsolatos problémákat.

A forró állapotban végzett hőformázáson különösen extrudálást, koextrudálást, fröccsöntést és koinjektálást (együtt történő fröccsöntést) értünk. Ezek a különböző eljárások jól ismertek a műanyagipar területén, és elterjedten alkalmazzák ezeket az autógyártásban és a csomagolóanyagok előállításánál.

A hőformázásban alkalmazható polimerek előnyös fizikai és kémiai tulajdonságai miatt ezeket az eljárásokat, különösen az egyszerű extrudálást, egyre gyakrabban alkalmazzák hatóanyagok formálása területén.

Ennek megfelelően számos szabadalom alapul olyan gyógyszerkészítmények szabályozott felszabadulásán, amelyek legalább egy hatóanyagot, egy vagy több extrudálható és gyógyászatiilag elfogadható polimert, valamint egy lágyító és/vagy egy retardálószer tartalmazó keverék extrudálásával állítanak elő, ahol a retardálószer a módosítandó hatóanyag felszabadulását biztosítja.

A WO96/14058 számú nemzetközi szabadalmi bejelentésben terápiás szerként opióidot tartalmazó gyógyszerkészítményt ismertettek, ahol az opióidot az extrudálással előállított mátrixban diszpergálták. Az extrudált mátrix a hatóanyag mellett egy megolvasztható hidrofób anyagot, például alkilcellulózt vagy akril- vagy metakril-polimert és egy hidrofób anyagot, például zsírsavat vagy zsíralkoholt tartalmazott. Utóbbi vegyület retardálószerként szolgált, amely biztosította az említett hatóanyag lassított és szabályozott felszabadulását. A keverékhez az extrudálás hőmérsékletének csökkentése céljából lágyítószeret adtak.

Az 5 102 688 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban olyan gyógyszerkészítményt ismertettek, amelynek szabályozott felszabadulása nem függött a pH-tól. Ezt a készítményt különböző polimerek, például polimetakrilátok nedves extrudálásával állították elő, amely polimerek alacsony pH-n hidrophil és magas pH-n hidrofób tulajdonságúak voltak. Polimetakrilátként előnyösen Eudragit® E100-at használtak. Az így előállított extrudátumokat egy következő lépésben gömböcskékké alakították, majd előnyösen Eudragit® NE 30 D-1 tartalmazó polimer filmmel vonták be. Ez a találmány az extrudátumot tartalmazó polimer és a filmbevonatot tartalmazó polimer közötti kapcsolat technikai problémájával foglalkozott, nevezetesen azzal, hogy a hatóanyag felszabadulásának szabályozása az oldóközeg pH-jának függvénye.

A korábbi szakirodalmi dokumentumok közül megemlíthető még a DE 41 38 513 számú német szabadalmi leírás, amely szerint a szabályozott felszabadulású gyógyszerkészítményt legalább egy hatóanyagot, polimetakrilátot és N-vinilpirrolidon és/vagy hidroxialkil-(metil)-cellulóz-polimert tartalmazó keverék folyamatos extrudálásával állítottak elő. Utóbbi vegyületet lágyítószerként alkalmazták, amely a hatóanyag szabályozott felszabadulásában játszott szerepet.

A Pharm. Res., 13 (5) 804-808 (1996) irodalmi helyen az Eudragit® E100 hevítéssel történő extrudálását ismertették, lágyítószer (legalább 12 % trietil-citrátot) is adtak hozzá, így állítottak elő hatóanyagok szabályozott felszabadulására alkalmas filmeket.

A J. Cont. Rel., 36, 243-250 (1995) és Drug. Dev. Ind. Pharm., 20, 1323-1339 (1994) irodalmi helyeken az Eudragit® RS PM granulátumok hevítéssel végzett extrudálását ismertették, amelyhez lágyítószer (triacetin) adagoltak. A hatóanyag felszabadulás kinetikája gyors és a hatóanyag nem szabadul fel teljes egészében a granulátumokból. Az extrudálást 130 °C és 140 °C közötti hőmérséklet-tartományban végezték.

Tehát a fenti dokumentumokban egyszerű extrudálási eljárást alkalmaztak az új gyógyszerkészítmények előállítására. A fröccsöntés és koinjektálás, amelyet lényegesen kevesebbet tanulmányoztak, elsősorban cellulóz-származékok, keményítő vagy polietilén-glikol alapú mátrixokat tartalmazó szilárd gyógyszerkészítmények esetén alkalmazható.

A koextrudálási eljárással kapcsolatban megemlítjük a 2 766 088 számú francia szabadalmi bejelentést, amelyben szabályozott felszabadulású eszközök előállítására alkalmas termékek előállítását ismertették. Az eljárás során a polimert és a hatóanyagot együtt extrudálták, ahol polimerként előnyösen térhálósítószer jelenléte nélkül térhálósítható organoszilikát-származékot használtak.

A találmányunk szerinti megoldással a szilárd, készletetett felszabadulású gyógyszerkészítmény egyszerű és gazdaságos módon közvetlenül előállítható egy vagy több hatóanyag és egy vagy több polimer összekeverésével, lágyítószer vagy retardálószer hozzáadása nélkül, majd ezen keverék hőformázásával, ahol a polimer(ek) gyógyászati lag elfogadható képlékeny polimer(ek), amely(ek) Eudragit® RL és/vagy RS, Eudragit® RLPO és/vagy Eudragit® RSPO, Eudragit® L100, L100-55 és/vagy S100 típus közül van(nak) kiválasztva, és

önmagában (önmagukban) vagy egy vagy több előzőleg említett Eudragit®-tal együtt van(nak) jelen. A készítményben a hatóanyag felszabadulását kizárólag a képlékeny polimer(ek) és ezek hatóanyag(ok)ra vonatkoztatott mennyiségének megfelelő megválasztásával szabályozzuk. A találmányunk szerinti gyógyszerkészítmény új, emellett olyan galenikus formák előállítását teszi lehetővé, amelyek jól alkalmazhatók különböző hatóanyagok legmegfelelőbb beadási módja esetén, továbbá a hatóanyag késleltetett és reprodukálható felszabadulását biztosítják.

Találmányunk egyik célja olyan szabályozott felszabadulású szilárd gyógyszerkészítmény biztosítása, amely a hatóanyag(ok) és képlékeny tulajdonságú polimer(ek) egyszerű keverékét tartalmazza lágyítószer, retardálószer hozzáadása és/vagy oldószer alkalmazása nélkül, ahol a polimer(ek) az 1. igénypontban meghatározott polimetakrilátok csoportjából áll(nak).

Meglepő módon a találmányunk szerinti szilárd gyógyszerkészítmények speciális összetételük következtében extrudálási, koextrudálási, továbbá fröccsöntési és koinjektálási eljárásnak is alávetethetők. Ezen eljárások alkalmazásával a mátrixokat a különböző beadási utakon, például különösen szájon át, szájüregbe, nyelv alá, szembe, továbbá vaginális, rektális és parenterális úton történő beadáshoz megfelelő méretű és alakú formában állítjuk elő. A találmányunk szerinti gyógyszerkészítmények előnye, hogy ugyanazon kiindulási anyagból olyan galenikus forma előállításának megtervezését teszik lehetővé, amelyek a készítménybe kevert hatóanyagnak, ezzel egyidejűleg az említett hatóanyag tulajdonságainak és a készítményt használó népességnek a legjobban legmegfelelnek.

Találmányunk további célja olyan szilárd gyógyszerkészítmény rendelkezésre bocsátása, amelyben a mátrix sokféle és nagyon különböző fizikai-kémiai tulajdonságú hatóanyag, például lipofil vagy hidrofil terápia szer vagy nem stabil kémiaiilag terápia szer estében alkalmazható.

Végül találmányunk célja olyan szilárd gyógyszerkészítmény rendelkezésre bocsátása, amelyben a hatóanyag felszabadulása egyszerűen módosítható a hatóanyagok és a képlékeny polimerek mennyiségének változtatásával.

Közelebbről találmányunk elősorban szájon át beadható, legalább egy hatóanyag és egy vagy több, polimetakrilátok családjába tartozó polimer hőformázható keverékét tartalmazó késleltetett felszabadulású szilárd gyógyszerkészítményre vonatkozik, amelyből a hatóanyag(ok) késleltetett felszabadulását kizárólag az 1. igénypontban alkalmazott polimetakrilát(ok) kémiai tulajdonságával és mennyiségével, továbbá a készítmény előállításánál alkalmazott eljárással biztosítjuk.

Szabályozott felszabadulású gyógyszerkészítményen olyan készítményt értünk, amelyből a hatóanyag(ok) néhány perc (azonnal felszabadulásnak felel meg) és több, mint 20 óra (nyújtott felszabadulásnak felel meg) közötti időtartam alatt szabadul fel, és az is lehetséges, hogy a felszabadulás a készítmény beadása után késleltetve következik be. Késleltetett felszabadulású gyógyszerkészítmények esetében a késleltetési idő (ami a készítmény beadása és a hatóanyag felszabadulása közötti időtartamnak felel meg) 30 perc és 8 óra közötti időtartam lehet, amelynek elteltével a hatóanyag a fenti meghatározott módon azonnal vagy nyújtottan szabadulhat fel.

Polimetakriláton olyan metakrilsav-kopolimert értünk, amely metakrilsav- és akril- vagy metakrilsav-észter teljesen polimerizált kopolimerének felel meg, amely Eudragit® RL és/vagy RS, Eudragit® RLPO és/vagy Eudragit® RSPO, Eudragit® L100, L100-55 és/vagy S100 típus közül van kiválasztva, és önmagában

Hőformázható keveréken olyan keveréket értünk, amely hő és egy csiga nyíróereje kombinált hatása alatt végrehajtott átalakításnak alávethető, ilyen például az extrudálási, koextrudálási, fröccsöntési és koinjekciós eljárás.

A kereskedelembe beszerezhető különböző Eudragit® termékek közül a találmányunk szerinti megoldásban előnyösen alkalmazható az Eudragit® RL és RS, ezek ammónium-metakrilát kopolimerek, amelyek kis mennyiségű kvaterner ammóniumcsoportot tartalmazó teljesen polimerizált akrilsav- és metakrilsav-észter-kopolimerek.

Az Eudragit® termékek az (I) általános képlettel írhatók le,

R_1 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport,

R_2 jelentése metil- vagy etilcsoport,

R_3 jelentése metilcsoport és

R_4 jelentése $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_3^+ \cdot \text{Cl}^-$ képletű csoport.

A találmányunk szerinti hőformázható keverékekben alkalmazott Eudragit® termékek közül előnyösek az Eudragit® RLPO és/vagy RSPO, amelyek poli(etil-akrilát)-ot, poli(metil-metakrilát)-ot, poli(trimetil-aminoetil-metakrilát-klorid)-ot tartalmaznak rendre 1 : 2 : 0,2, illetve 1 : 2 : 0,1 arányban.

Találmányunk egyik változata szerint a találmányunk szerinti hőformázható keverék L100, L100-55 és/vagy S100 típusú Eudragit®-ot tartalmazhat. Az Eudragit® L100 1 : 1 poli(metakrilsav)/poli(metil-metakrilát) aránynak felel meg. Az Eudragit® L100-55 1 : 1 poli(metakrilsav)/poli(etil-akrilát) aránynak felel meg. Az Eudragit® S100 1 : 2 poli(metakrilsav)/poli(metil-metakrilát) aránynak felel meg. Ezek az Eudragit® típusok a hőformázható keverékben egyetlen polimetakrilát-polimerként vagy a fent említett más Eudragit® típusok egyikével vagy ezek közül többel együtt használhatók. Ezek a polimetakrilátok 5,5-nél nagyobb pH-n oldódnak, így lehetővé teszik a hatóanyag bélben és/vagy vastagbélben való felszabadulását. Ezen Eudragit® termékek különösen jól alkalmazhatók a gyomorban uralkodó körülményeknek ellenálló szilárd készletetett felszabadulási gyógyszerkészítmények előállítására.

Tehát a találmányunk szerinti gyógyszerkészítményeket legalább egy hatóanyag és egy vagy több polimetakrilát polimer összekeverésével állítjuk elő, és a keverék viszkozitását úgy csökkentjük, hogy a keveréket egy fröccshengerben melegítve egy csiga nyíróhatásának tesszük ki, majd az ömlesztett keveréket az alábbiak szerint kezeljük:

- az extruderből egy változtatható méretű és alakú kalibrált nyíláson át eltávolítjuk, ezután a kapott anyagot a mátrix kívánt végső alakja szerint összevágjuk, ez képezi az egyszerű extrudálási eljárást, vagy
- a fent ismertetett csökkentett viszkozitású keveréket tartalmazó 1. extruderhez az alábbi keveréket tartalmazó 2. extrudert kapcsoljuk:
 - * kizárólag egy vagy több polimetakrilát az egy vagy több hatóanyagnak a középső részből történő szabályzott felszabadítására vagy
 - * egy vagy több polimetakrilát a középső részben lévő hatóanyaggal azonos vagy attól eltérő hatóanyaggal összekeverve,

mindegyik extruder folyamatosan működik és ugyanazon nyíláshoz továbbítja a keveréket oly módon, hogy az 1. extruderből kijövő keverék biztosítja a végső mátrix belső rétegének kialakítását, továbbá a 2. extruderből

kijövő keverék biztosítja a végső mátrix külső rétegének kialakulását, az így kapott extrudátumot ezután a kívánt végső alakra vágjuk, adott esetben megömlasztjük, és az extrudátum végeit adott esetben megfelelő technológiával lezárjuk, ez képezi a koextrudálási eljárást vagy

- egy présben nyomás alatt fröccsöntéssel a mátrix kívánt geometrikai tulajdonságainak tökéletesen megfelelő alakú és térfogatú öntvényeket állítunk elő, ez a fröccsöntési eljárás, vagy
- a prést több fröccsöntő egységhez csatlakoztatjuk, ami legalább két keverék egy és ugyanazon öntvénybe történő egymást követő vagy egyidejű fröccsöntését teszi lehetővé, ahol a keverékek azonosak vagy különbözőek lehetnek, az 1. injektáló egység injektálja a mátrix középső részét vagy szívét alkotó fent ismertetett keveréket, a 2. injektáló egység a középső rész köré injektálja a keverék külső rétegét, amely a következőket tartalmazza:
 - * kizárólag egy vagy több polimetakrilát a hatóanyag(ok) felszabadulásának szabályzására vagy
 - * egy vagy több polimetakrilát egy vagy több a középső részben lévő hatóanyaggal azonos vagy attól eltérő hatóanyaggal összekeverve,

ez képezi a koinjektálási eljárást, amely egyidejűleg magában foglalja a több komponensű fröccsöntési eljárást és a „szendvics” fröccsöntési eljárást.

Ezért a találmányunk szerinti eljárással olyan szilárd készletetett felszabadulási gyógyszerkészítmények állíthatók elő, amelyek különösen szájon át, szájüregbe, nyelv alá, szembe, továbbá rektális, vaginális vagy parenterális úton adhatók be, változtatható méretűek és alakúak, egyrétegűek vagy több rétegűek és az egyes terápiás anyagok legmegfelelőbb felszabadulási profiljához a legjobban alkalmazkodnak.

A gyógyszerkészítmények felhasználhatók közvetlenül, további átalakítási eljárás nélkül - eltekintve a csomagolástól. Azonban kívánt esetben a gyógyszerkészítmények zselatin kapszulába töltése esetén örlési vagy granulálási átalakításnak vetjük alá vagy összepréseljük és bevonjuk.

A találmányunk szerinti gyógyszerkészítmények adott esetben tartalmazhatnak gyógyászati lag elfogadható adalékanyagokat, például antioxidánsokat, ízesítőszeret, színezőanyagokat, tartósítószeret, édesítőszeret és tapadásgátló anyagokat.

A hőformázást 60 °C és 150 °C közötti hőmérsékleten végezzük. Előnyösen 80 °C és 130 °C közötti hőmérsékletet alkalmazunk.

A találmányunk szerinti készítményekben használt hatóanyagok közül a korlátozás szándéka nélkül megemlíthetők a penicillinek, cefalosporinok, ciklinek, béta-laktámáz inhibitorok, aminoszidok, kinolonok, nitroimidazol-származékok, szulfamidok vagy antibakterális hatású szerek; antihisztaminok, allergiaellenes hatású anyagok, anesztetikumok, szteroid vagy nem-szteroid típusú gyulladásgátlók, helyi vagy szisztémás hatású fájdalomcsillapítók, antispaszmoidok, rákellenes szerek, diuretikumok, béta-blokkolók, vérnyomáscsökkentők, angina ellenes hatású anyagok antiaritmiás szerek, értágítók, szívverés lassítók, kalcium inhibitorok, nyugtatók, szív működés elősegítőszeret, gombaellenes szerek, fekélyellenes anyagok, venotonikumok, érrendszervédő hatású anyagok, ischémia-ellenes szerek, hányás elleni szerek, antikoagulánsok, antitrombotikumok, immunszuppresszáns hatású anyagok, immunmodulátorok, vírus-ellenes szerek, antidiabetikumok, hipolipidémiás szerek, elhízás elleni szerek, görcsoldószeret, hipnotikumok, Parkinson kór kezelésére alkalmas szerek, migrénellenes hatású anyagok, neuroleptikumok, szorongásgátlók, depresszió-ellenes szerek, antipszichotikumok, pszichostimuláns hatású szerek, memóriajavító szerek, hörgőtágítók, köhö-

géscsillapító hatású szerek, csontritkulás ellenes szerek, peptid hormonok, szteroidok, enzimek, enzim inhibitorok vagy melatoninergia agonisták vagy antagonisták.

Találmányunkat az alábbi példákban mutatjuk be, azonban nem korlátozzuk az ezekben foglalt megoldásokra.

1. Példa

Az 1. példa szerinti készítményeket extrudálási eljárással állítjuk elő. Ezek mindegyike 125 mg hatóanyagot, mégpedig benfluorex-hidrokloridot tartalmaz. A készítmények 50 % hatóanyagot és 50 % polimetakrilátot tartalmazó keverékből állnak. Az 1. példában alkalmazott polimetakrilátok tulajdonságainak a hatóanyag in vitro oldódási kinetikájára gyakorolt hatását mutatjuk be. Az 1-5. sorozatokban a polimetakrilátok tömege állandó és az Eudragit® RLPO Eudragit® RSPO-ra vonatkoztatott relatív mennyisége 100 % és 0 % között változik.

Amikor a keverékben Eudragit® RSPO nincs jelen, a hatóanyag felszabadulása 16 óra alatt figyelhető meg. Kis mennyiségű Eudragit® RSPO hozzáadásának hatására a benfluorex felszabadulási sebessége szabályozhatóvá válik.

1. Táblázat

Az Eudragit® RLPO/RSPO arányának változása 125 mg benfluorex-hidrokloridot tartalmazó készítményben

	Sorozatok				
polimetakrilát (50 %)	1	2	3	4	5
Eudragit® RLPO (%)	100	90	75	50	0
Eudragit® RSPO (%)	0	10	25	50	100

Az in vitro kioldódás kinetikáját a mellékelt 1. ábrán mutatjuk be.

2. Példa

A 2. példa szerinti készítményeket extrudálási eljárással állítjuk elő. Mindegyik 3,2 mg hatóanyagot, mégpedig rilmenidin-dihidrogén-foszfátot tartalmaz. A készítmények 10 % hatóanyagot és 90 % polimetakrilátot tartalmazó keverékből állnak.

A 2. példa eredményei megerősítik az 1. példánál megfigyeltet, az alkalmazott polimetakrilátok tulajdonságainak a hatóanyag in vitro felszabadulására gyakorolt hatására vonatkozóan.

A hatóanyag felszabadulásának szabályozását az Eudragit® RLPO Eudragit® RSPO-ra vonatkoztatott mennyiségének változtatásával valósítjuk meg.

2. Táblázat

Az Eudragit® RLPO/RSPO arány változása 3,2 mg rilmenidin-dihidrogén-foszfátot tartalmazó készítményben

	Sorozatok			
polimetakrilát (90 %)	6	7	8	9
Eudragit® RSPO (%)	100	90	75	50
Eudragit® RLPO (%)	0	10	25	50

Az in vitro kioldódás kinetikáját a mellékelt 2. ábrán mutatjuk be.

3. Példa

A 3. példa szerinti készítményt extrudálási eljárással állítjuk elő. Ez 150 mg hatóanyagot, mégpedig fenszpirid-hidrokloridot tartalmaz. A készítmény 30 % hatóanyag és 70 % polimetakrilát keverékét tartalmazza, az utóbbi kizárólag Eudragit® RLPO.

A 3. példa eredményei azt mutatják, hogy az oldó közeg pH-ja gyenge hatást gyakorol a hatóanyag felszabadulásának kinetikájára, ahogy ez a mellékelt 3. ábrán látható, ahol a kioldódási profilt pH 2 és pH 7,4 értéken mutatjuk be.

Az in vitro kioldódás kinetikáját a mellékelt 3. ábrán mutatjuk be.

4. Példa

A 4. példa szerinti készítményeket extrudálási eljárással állítjuk elő. Ezek 150 mg hatóanyagot, mégpedig fenszpirid-hidrokloridot tartalmaznak. A készítmények 30 % hatóanyagot és 70 % polimetakrilátot tartalmazó keverékből állnak, utóbbi Eudragit® RLPO vagy Eudragit® L100. A 4. példa eredményei azt mutatják, hogy a kioldódás pH 2 értéken Eudragit® L100-zal sokkal gyorsabb, mint Eudragit® RLPO-val.

Az in vitro kioldódás kinetikáját a mellékelt 4. ábrán mutatjuk be.

5. Példa

Az 5. példa szerinti készítményt fröccsöntési eljárással állítjuk elő. Ez 135 mg hatóanyagot, mégpedig benfluorex-hidrokloridot tartalmaz. A készítmény 50 % hatóanyagot és 50 % polimetakrilátot tartalmazó keverékből áll, utóbbi Eudragit® RLPO. A hatóanyag felszabadulása az idő függvényében 6 órán át lineáris és nulladrendű kinetikát követ.

Az in vitro kioldódás kinetikáját a mellékelt 5. ábrán mutatjuk be.

6. Példa

A 6. példa szerinti készítményeket koextrudálási eljárással állítjuk elő. Ezek mindegyike 135 mg hatóanyagot, mégpedig fenszpirid-hidrokloridot tartalmaz. A belső réteg 30 % fenszpirid és 70 % Eudragit® RLPO keverékéből áll. A külső réteg 100 % Eudragit® RLPO. Az RLPO polimetakrilát külső rétegének jelenléte a belső rétegben lévő hatóanyag felszabadulásának kinetikáját lelassítja.

A külső réteg vastagságát 0,1 mm-ről 0,4 mm-re növelve a hatóanyag felszabadulásának kinetikája még jobban lelassul, és a hatóanyag felszabadulása körülbelül 4 óra késleltetési vagy látencia idő után kezdődik meg.

Az in vitro kioldódás kinetikáját a mellékelt 6. ábrán mutatjuk be.

7. Példa

A 7. példa szerinti készítményt extrudálási eljárással állítjuk elő. Ez 59 mg hatóanyagot, mégpedig (1R)-1-([[(2R)-2-(acetilamino)-3-fenilpropanoil]-(ciklopentil)-amino]-acetil)-amino-4-[[amino-(imino)-metil]-amino]-butilbórsav-hidrokloridot tartalmaz. A készítmény 59 % hatóanyagot és 41 % polimetakrilátot tartalmazó keverékből áll, utóbbi Eudragit® RLPO.

A hatóanyag in vitro felszabadulása 4 órán át tart, ahogy ez a 7. ábrán látható. Embereknek (n=12) 59 mg fent említett hatóanyagot tartalmazó extrudátumot adunk be szájon át, majd meghatározzuk a vérplazma-koncentrációkat. Az eredmények a 8. ábrán láthatók.

8. Példa

1/1 hatóanyag/polimetakrilát keverékből álló különböző hatóanyagokat tartalmazó készítményeket állítunk elő az 1. példával azonos módon. A készítmények az alábbi mennyiségű hatóanyagokat tartalmazzák:

gliclazid	30 mg
piribedil	50 mg
2-((2-metoxi-2-((3-(trifluormetil)-fenil)-etil)-amino)-etil-4-2-((2-(9H-fluorén-9-il)-acetil)-amino)-etil)-benzoát-L-tartarát	200 mg
3a,10-dihidro-5,5-dioxo-4H-(S)-pirrolidin-6-yl-1,2-c[[1,2,4]benzotriazin	100 mg
N-[2-(5-etil-1-benzotien-3-il)-etil]-acetamid	100 mg

Ezekben a különböző készítményekben az 1. példához hasonlóan megfigyelhető, hogy a hatóanyag felszabadulási sebessége az Eudragit® RSPO Eudragit® RLPO-ra vonatkoztatott relatív mennyiségének változásával változtatható, ezáltal kívánt módon szabályozható.

9. Példa

Különböző hatóanyagokkal különböző, 1/9 hatóanyag/polimetakrilát összetételű keverékből álló készítményeket állítunk elő a 2. példával azonos módon. A készítmények az alábbi hatóanyag-mennyiségeket tartalmazzák:

indapamid	1,5 mg
tert-butol-hidroklorid	5 mg

A hatóanyagok felszabadulását az Eudragit® RLPO Eudragit® RSPO-ra vonatkoztatott mennyiségével szabályozzuk.

10. Példa

A 10. példa szerinti készítményeket a 2. példában ismertetett extrudálási eljárás szerint végezzük, azonban ebben az esetben a készítmények 25 mg N-[2-(7-metoxi-1-naftil)-etil]-acetamidot tartalmaznak és 30 % hatóanyagból és 70 % polimetakrilátból állnak.

11. Példa

A 11. példa szerinti készítményeket a 6. példa szerint állítjuk elő, de fenszpirid helyett 100 mg N-[2-(5-etil-1-benzotien-3-il)-etil]-acetamidot használunk.

Szabadalmi igénypontok

1. Szilárd, készített felszabadulású gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy legalább egy hatóanyag és polimetakrilátok csoportjából kiválasztott egy vagy több polimer hőformázott keverékét tartalmazza lágyítószer nélkül, ahol a hatóanyag(ok) felszabadulását kizárólag az alkalmazott polimetakrilát(ok) tulajdonságai, ennek (ezeknek) a hatóanyag(ok)ra vonatkoztatott mennyisége és az említett készítmény előállításánál alkalmazott eljárás szabályozzák, ahol a hőformázott keverékben használt polimetakrilát(ok) az Eudragit® RL és/vagy RS termékek családjához tartozik (tartoznak); vagy

a hőformázott keverékben használt polimetakrilát(ok) Eudragit® RLPO és/vagy Eudragit® RSPO; vagy

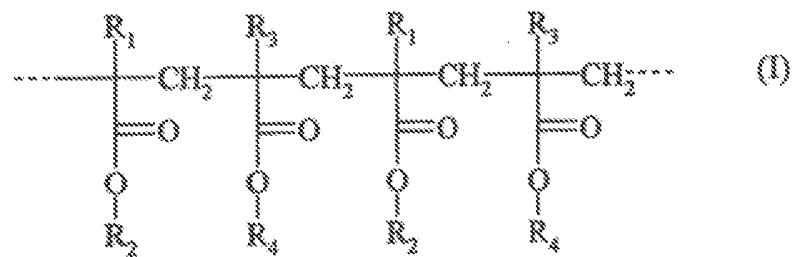
a hőformázott keverék Eudragit® L100, L100-55 és/vagy S100 típust tartalmaz önmagában vagy egy vagy több előzőleg említett Eudragit® termékkel együtt.

2. Az 1. igénypont szerinti szilárd készletetett felszabadulású gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy az beadható szájon át, szájüregbe, nyelv alá, szembe, továbbá vaginális, rektális és parenterális úton.
3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti szilárd, készletetett felszabadulású gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy készítmény szájon át adható be.
4. Az 1. igénypont szerinti szilárd készletetett felszabadulású gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy a keverék hőformázási hőmérséklete 60-150 °C.
5. Az 1. vagy 4. igénypont szerinti szilárd készletetett felszabadulású gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy a keverék hőformázási hőmérséklete 80-130 °C.
6. Az 1. igénypont szerinti szilárd készletetett felszabadulású gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy a keverék extrudálással van hőformázva.
7. Az 1. igénypont szerinti szilárd készletetett felszabadulású gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy a keverék fröccsöntéssel van hőformázva.
8. Az 1. igénypont szerinti szilárd készletetett felszabadulású gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy a keverék koextrudálással van hőformázva, ebben az esetben az említett készítmény belső rétege tartalmazza az említett keveréket, és külső rétege tartalmaz egy vagy több polimetakrilátot, vagy egy vagy több polimetakrilátot egy vagy több hatóanyaggal összekeverve, amely hatóanyag(ok) a belső rétegben lévővel azonos(ak) vagy attól eltérő(ek) lehet(nek).
9. Az 1. igénypont szerinti szilárd, készletetett felszabadulású gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy a keverék koinjektálással (együtt végzett fröccsöntéssel) van hőformázva, ebben az esetben az említett készítmény középső része tartalmazza az említett keveréket, és külső része tartalmaz egy vagy több polimetakrilátot, vagy egy vagy több polimetakrilátot egy vagy több hatóanyaggal összekeverve, amely hatóanyag(ok) a középső részben lévővel azonos(ak) vagy attól eltérő(ek) lehet(nek).
10. Az 1. igénypont szerinti szilárd készletetett felszabadulású gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy adott esetben egy vagy több gyógyászati lag elfogadható adalekanyagot tartalmaz antioxidánsok, ízesítőszerk, színezőanyagok, tartósítószerk, édesítőszerk és/vagy tapadásgátló szerk közül kiválasztva.
11. Az 1. igénypont szerinti szilárd, készletetett felszabadulású gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy a hatóanyag(ok) fertőzésgátló anyagok, mint a penicillinek, cefalosporinok, ciklinek, béta-laktamáz inhibitorok, aminoszidok, kinolonok, nitroimidazol-származékok, szulfamidok vagy antibakterális hatású szerk; antihisztaminok, allergiásellenes hatású anyagok, anesztetikumok, szteroid vagy nem-szteroid típusú gyulladásgátlók, helyi vagy szisztémás hatású fájdalomcsillapítók, antiszpazmoidok, rákellenes szerk, diuretikumok, béta-blokkolók, vérnyomáscsökkentők, angina-ellenes hatású anyagok, antiaritmikumok, értágítók, szívverés lassítók, kalcium inhibitorok, nyugtatók, szívműködést elősegítő szerk, gombaellenes szerk, fekélyellenes anyagok, venotonikumok, érvédő hatású anyagok, ischémia-ellenes szerk, hányás elleni szerk, antikoagulánsok, antitrombotikumok, immunszuppresszánsok, immunmodulátorok, vírus-ellenes szerk, antidiabetikumok, lipolipidémias szerk, elhízás elleni szerk, görcsoldószerk, hipnotikumok, Parkinson-kór kezelésére alkalmas szerk, migrénellenes hatású anyagok, neuroleptikumok, szorongásgátlók, depresszió-ellenes szerk, antipszichotikumok, pszichostimuláns hatású szerk, memóriajavító szerk, hörgőtágítók, köhögéscsillapítók, csonttrikulás-ellenes szerk, peptid hormonok, szteroidok, enzimek, enzim inhibitorok vagy melatoninerg agonisták vagy antagonisták közül van(nak) kiválasztva.

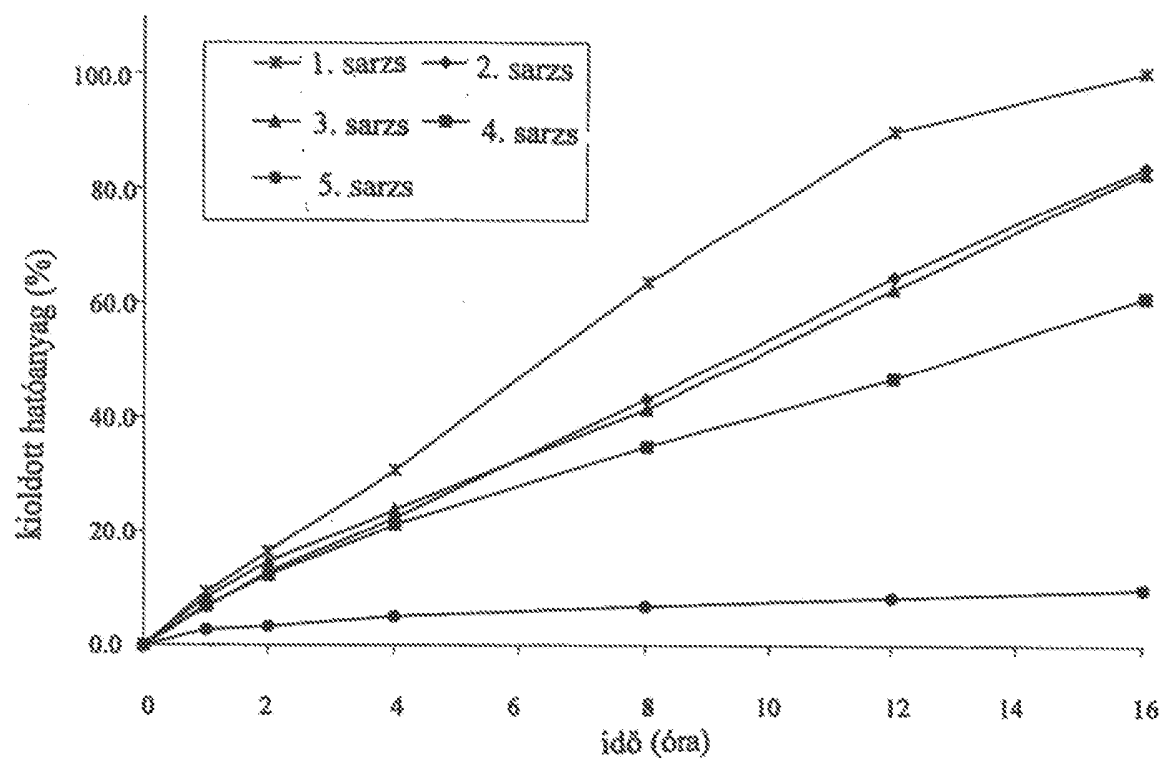
12. Az 1. igénypont szerinti szilárd készletetett felszabadulású gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy a hatóanyag benfluorex-hidroklorid.
13. Az 1. igénypont szerinti szilárd készletetett felszabadulású gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy a hatóanyag rilmenidin-dihidrogénfoszfát.
14. Az 1. igénypont szerinti szilárd készletetett felszabadulású gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy a hatóanyag fenszpirid-hidroklorid.
15. Az 1. igénypont szerinti szilárd készletetett felszabadulású gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy a hatóanyag (1R)-1-({-}([(2R)-2-(acetilamino)-3-fenilpropanoil]-(ciklopentil)-amino))-acetil)-amino-4-({amino-(imino)-metil}-amino)-butilbórsav-hidroklorid.
16. Az 1. igénypont szerinti szilárd készletetett felszabadulású gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy a hatóanyag gliclazid.
17. Az 1. igénypont szerinti szilárd készletetett felszabadulású gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy a hatóanyag piribedil.
18. Az 1. igénypont szerinti szilárd készletetett felszabadulású gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy a hatóanyag 2-({2-metoxi-2-[3-(trifluorometil)-fenil]-etil}-amino)-etil-4-2-({2-(9H-fluoren-9-il)-acetil}-amino)-etil)-benzoát-L-tartarát.
19. Az 1. igénypont szerinti szilárd készletetett felszabadulású gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy a hatóanyag 3a,10-dihidro-5,5-dioxo-4H-(5)-pirrolidino[1,2-c][1,2,4]benzotiadiazin.
20. Az 1. igénypont szerinti szilárd készletetett felszabadulású gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy a hatóanyag N-{2-(5-etil-1-benzotien-3-il)-etil}-acetamid.
21. Az 1. igénypont szerinti szilárd készletetett felszabadulású gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy a hatóanyag indapamid.
22. Az 1. igénypont szerinti szilárd készletetett felszabadulású gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy a hatóanyag tertatolol-hidroklorid.
23. Az 1. igénypont szerinti szilárd készletetett felszabadulású gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy a hatóanyag N-[2-(7-metoxi-1-naftil)-etil]-acetamid.

MEGADÁS ALAPJÁUL
SZOLGÁLÓ VÁLTOZAT

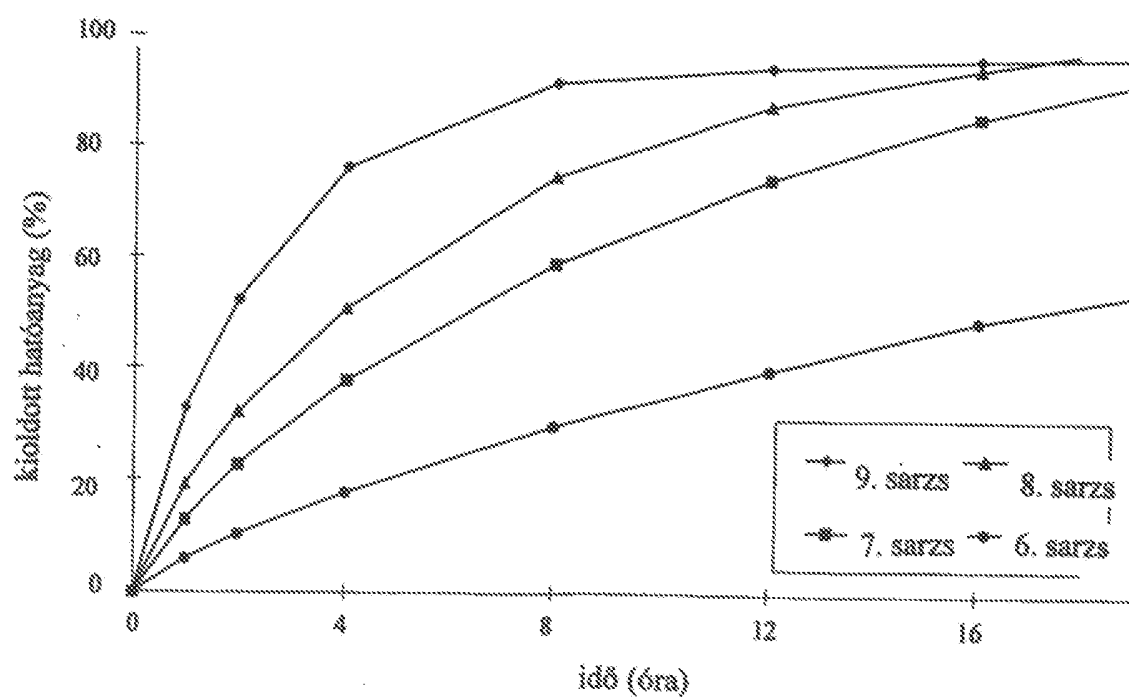
NYOMDAPÉLDÁNY



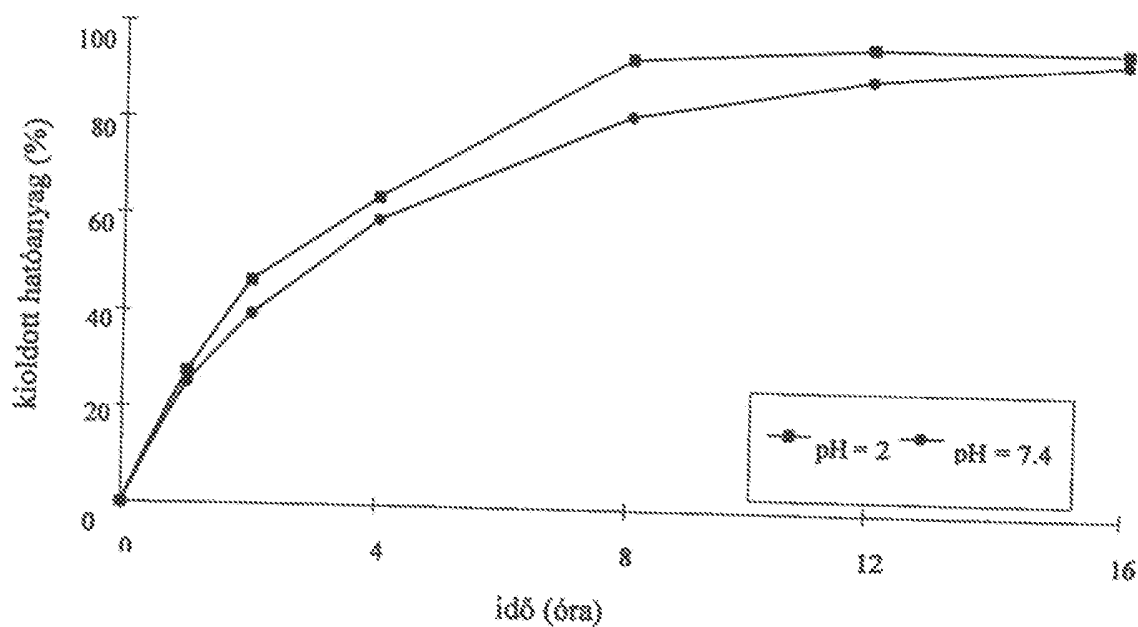
1. ÁBRA



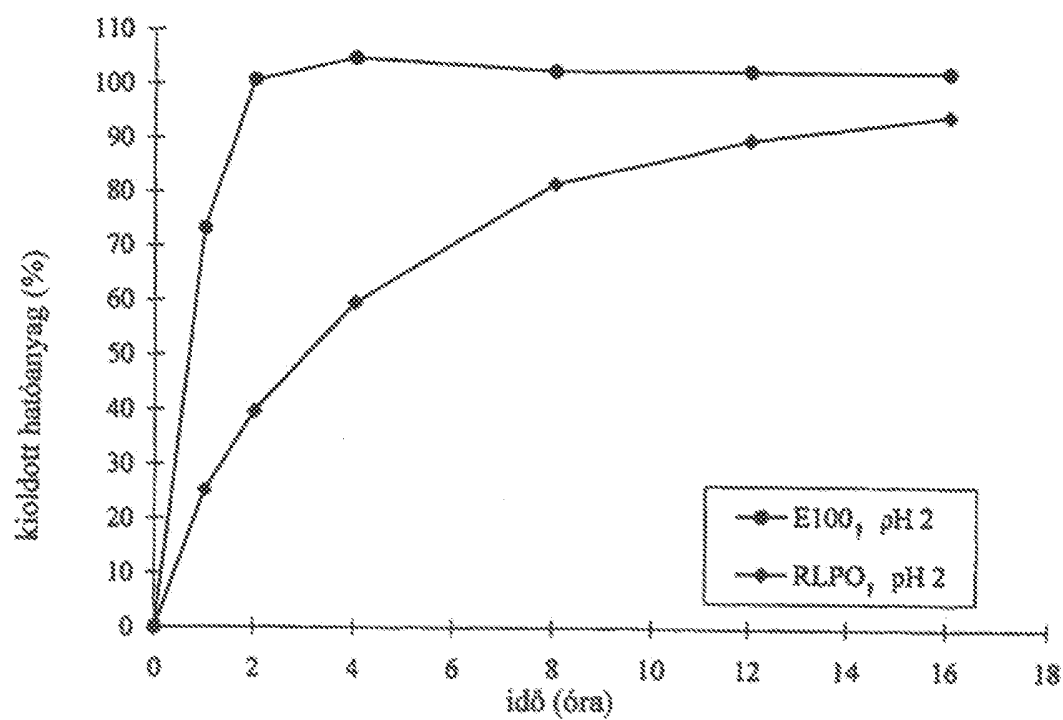
2. ÁBRA



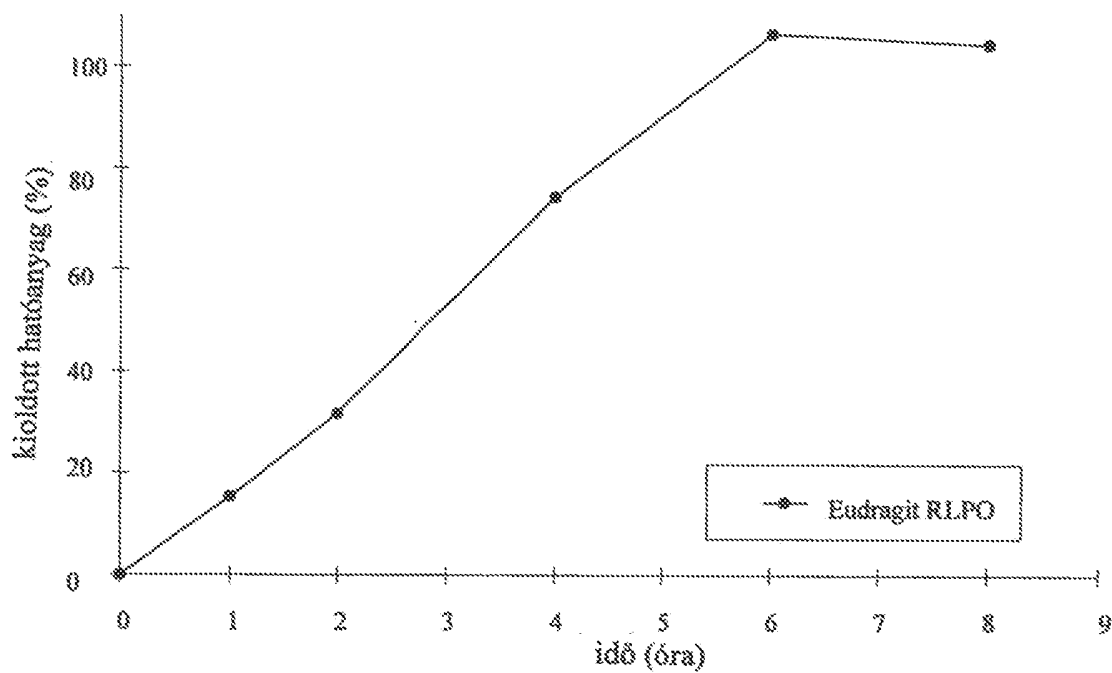
3. ÁBRA



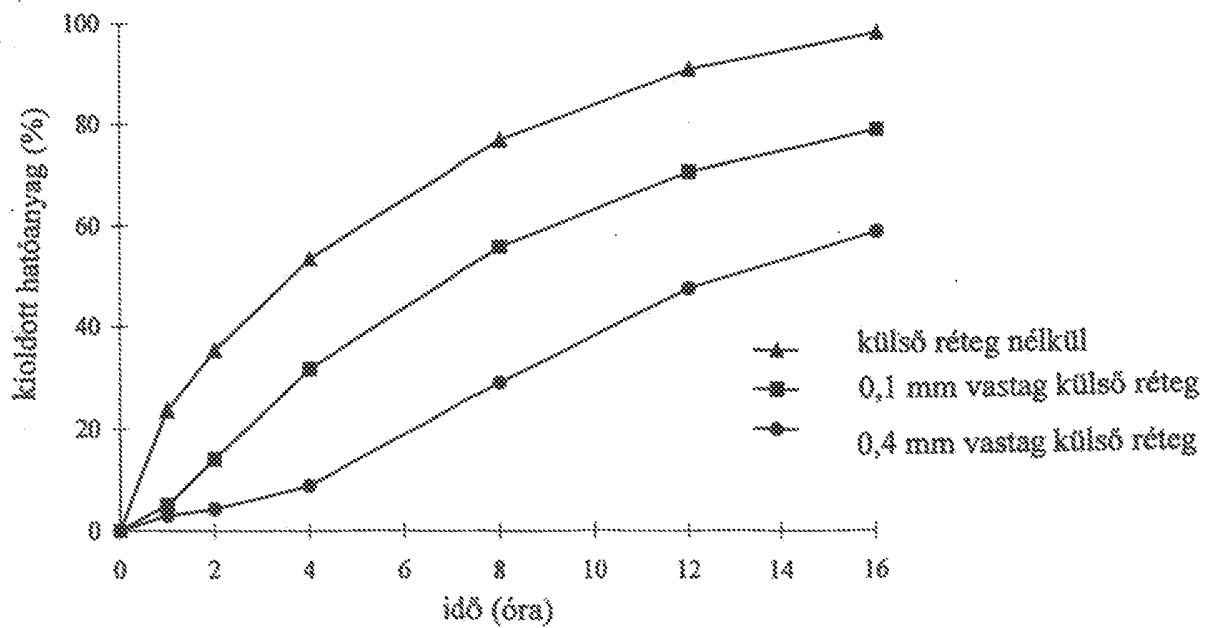
4. ÁBRA



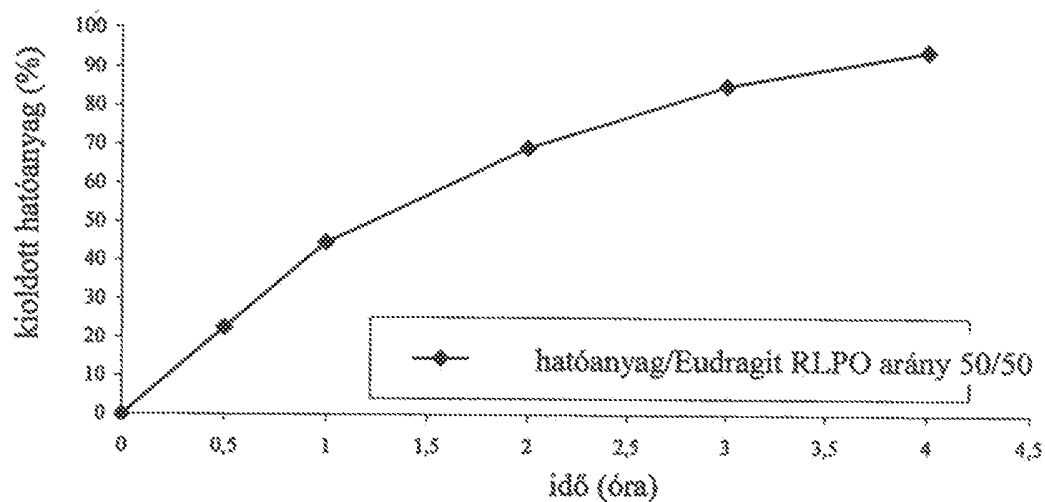
5. ÁBRA



6. ÁBRA



7. ÁBRA



8. ÁBRA

