

P-9800457  
Somfai és Társai  
Iparjogi Kft.  
1137 Budapest  
Pozsonyi út 38  
KIVONAT.

37054

77626

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

OLVADÉK-EXTRUDÁLT OPIOID KÉSZÍTMÉNYEK<sub>λ</sub>

Bejelentő: EURO-CELTIQUE s.a., Luxemburg<sub>λ</sub>

A találmány tárgya késleltetett hatóanyag-leadású gyógyszer-készítmény, amely fröccsöntött elegy formájában tartalmaz: valamely gyógyszer-hatóanyagot és egy vagy több hidrofób anyagot, amely lehet valamely alkil-cellulóz, akril- és metakrilsav polimerek és kopolimerek, sellak, zein, hidrogénezett ricinus-olaj, hidrogénezett növényi olaj és ezeknek a keverékei, valamint tartalmaz késleltető anyagot, mégpedig egy vagy több olvadékony hidrofób vivőanyagot, amely lehet természetes vagy szintetikus viasz, zsírsavak, zsíralkoholok és ezek keverékei. Az olvadékony hidrofób vivőanyagoknak az olvadáspontja 30 C° és 200 C° között van és a fröccsöntött elegy olyan egységnyi adagokra va osztva, amelyek a gyógyszer-hatóanyagoknak olyan hatékony mennyiségét tartalmazzák, amely képes a kívánt gyógyászati hatást kifejteni. A szer kb. 8 óra és 24 óra közé eső időtartamon át biztosítja a hatóanyag leadását. Elsősorban opioid anyagokra ajánlják. A szer előállítását és alkalmazását is védi.

Jel. lba. —

1988 12 20

P 9800457

PCT/US95/14745

SOMFAI & TÁRSAI  
Iparjogi Kft. H-1137 Budapest  
Pozsonyi út 38  
Dr. Somfai Éva  
szabadalmi ügyvivő

Tel: (361) 1495-298  
Fax: (361) 2702-623

A

## KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Olvadék-extrudált opioid készítmények.

A bejelentő:	Euro-Celtique SA. Luxembourg, Luxembourg		
Feltalálók:	1. Chasin Mark, Manalapan, USA, 2. Oshlack Benjamin, New York, USA, 3. Huang Hua-Pin, Englewood Cliffs, USA 4. Sackler David, Greenwich, USA		
A bejelentés napja:	1995.11.03.		
Alapszám:			
Unió elsőbbség:	1994.11.04.	08/334 209 USA	
Nemzetközi bejelentés:	PCT/US95/14745 1995.11.03.		
Közzététel:	WO96/14058	1996.05.17..	
Képviselő:	Dr. Somfai Éva szabadalmi ügyvivő Somfai & Társai Iparjogi Kft. Budapest		

Jelen találmány biológiailag hasznosuló, szabályozott hatóanyag-leadású gyógyszerkészítmények olvasztott-mátrixos fröccsöntéses gyártástechnológiájára vonatkozik.

Korábban a fröccsöntést az azonnali hatóanyag-leadású készítmények gyártásában már alkalmazták.

Ismeretesek olyan gyógyszerelőállítási módok, amelyek azt biztosítják, hogy a készítményekben levő hatóanyagok a készítménynek embereknek vagy állatoknak száján át történő beadása elteltével szabályozottan, fokozatosan szabaduljanak fel a szervezetben. Az ilyen lassított hatóanyag-leadású készítményeket azért használják, hogy a gyógyszer felszívódását addig késleltessék, amíg az az emésztési rendszer egy bizonyos szakaszát el nem éri. A gyógyszer efféle szabályozott módon történő felszabadulása a gyomor-béltraktusban hosszabb ideig képes fenntartani a hatóanyag(ok) kívánatos vérszintjét, mint ameddig ez a szokványos gyors hatóanyag-leadású készítmények beadása elteltével lehetséges lenne.

A szabályozott hatóanyag-leadású gyógyszerkészítmények előállítására különféle módszereket javasolnak. Javasolják pl.a közvetlen préselést, nedves granulálást, kapszulákba töltést és más hasonló módszereket azzal a céllal, hogy a gyógyszer-hatóanyagok nyújtott időtartamon át szabaduljanak fel az emésztési rendszerben.

Ezen kívül ismeretesek olyan szabályozott hatóanyag-leadású gyógyszerkészítmény-típusok, mint a különleges bevonatokkal ellátott pirulák, filmtabletták vagy kapszulák, amelyeknél a hatóanyag lassú leadását a készítmény bevonatának szelektív lebomlása, vagy a hatóanyagok egy speciális mátrixszal történő elegyítése idézi elő. Egyes szabályozott hatóanyag-leadású gyógyszerkészítmények azt is képesek biztosítani, hogy beadásukat követően valamely hatóanyag egyes adagjai egymás után, előre meghatározott időszakokban szabaduljanak föl.

Minden szabályozott hatóanyag-leadású gyógyszerkészítménynek az a célja, hogy meghosszabbodjék a farmakológiai válasznak a gyors hatóanyag-leadású gyógyszerkészítményeknél normális körülmények közt tapasztalt időtartama. Az efféle hosszabb hatástartam sok olyan gyógyászati előnnyel járhat,

amelyek a nekik megfelelő, azonos hatóanyagokat tartalmazó, de rövid hatástartamú azonnali hatóanyag-leadású gyógyszerkészítményekkel nem érhetők el. Különösen igaz ez rákbetegek vagy más olyan betegek kezelésénél, akiknek szükségük van mérsékelt vagy komoly fájdalomcsillapítónak a koncentrációját kell a véráramban a gyógyászatilag hatékony szintjén tartani. Egyébként, - hacsak a hatóanyag állandó vérszintjét a szokványos, gyorsan ható gyógyszerforma sűrűn ismételt beadásával nem biztosítják - a hatóanyag vérszintje csúcsok és völgyek közt fog ingadozni a szer gyors felszívódása, rendszeres kiürülése és metabolikus hatásvesztése következtében, ami különösen problematikusá teheti az érzéstelenítés hatékonyságának a fenntartását. A szabályozott hatóanyag-leadású gyógyszerkészítmények előállítására és használatára vonatkozó korábbi tanítások a hatóanyagok a vivőanyagokból a tápcsatorna fiziológias folyadékába történő felszabadulását tekintették alapvetőnek. Ma azonban általánosan elismerik, hogy önmagában valamely hatóanyag pusztá jelenléte a gasztrointesztinális nedvekben még nem biztosítja annak biológiai hasznosulását.

A gyógyszer-hatóanyagok oldott állapotban kell lennie ahhoz, hogy felszívódják. Szabványosított vizsgálati módszerrel határozzák meg azt az időtartamot, amely szükséges ahhoz, hogy valamely gyógyszer-készítményből a benne levő hatóanyagok egy meghatározott része kioldódjon és azt egy meghatározott időtartamhoz tartozó kioldott hatóanyag-mennyiséghez viszonyítják.

Az oldásidő-meghatározásoknál a gyomor-béltraktus fiziológias folyadékai alkotják a közeget. A különböző gyógyszerkészítményekre vonatkozó számos megbízható, elfogadott oldásidő-meghatározás ismeretes és ezeket az eljárásokat a hivatalos gyógyszerkönyvek világszerte le is írják.

Habár számos különböző tényező befolyásolja azt, hogy a hatóanyagok a vivőanyagokból kioldódjanak, egy meghatározott készítményből a benne levő biológiailag aktív anyag kioldódási ideje viszonylag állandó és reprodukálható. Az oldásidőt befolyásoló tényezők között szerepel az oldó közeggel (oldószerrel) érintkező hatóanyag-felszín nagysága, az oldat pH-

értéke, az anyag oldékonysága az adott oldó közegben és az oldó közegben jelenlevő oldott anyagok telítettségi koncentrációjából eredő hajtóerők. A gyógyszer-hatóanyag dinamikus egyensúlyi kioldási koncentrációját tehát módosítja az egyes összetevők folyamatos távozása az oldó közegből a helyi szöveteken keresztül történő abszorpció (reszorpció) útján.

Fiziológiás körülmények között az oldott anyagok telítettségi szintjét a készítményben levő tartalék-mennyiség pótolja, ami viszonylag egyenletes és állandó kioldási koncentrációt tart fenn az oldó közegben és ezáltal stacionárius felszívódást biztosít. A gyomor-béltraktus szövetein át történő helyi felszívódásra a membrán két oldalán fellépő Donnan-féle ozmotikus egyensúlyi erők hatnak; mivel a hajtóerők irányát a membrán két oldalán fennálló koncentrációkülönbségek [vagyis azok az anyagmennyiségek, amelyek a gasztrointesztinális nedvekben vannak feloldva], valamint a vérben jelenlevő anyagmennyiségek szabják meg. Tekintettel arra, hogy a vérszintet állandóan módosítja a vér felhígulása, a keringési változások, a szövetekben történő felhalmozódás, metabolikus átalakulások és a rendszeres kiürülés, a hatóanyagok áramlása a gyomor-bél-traktusból a véráram felé irányul.

Bár a gyógyszer-hatóanyag kioldására és a felszívódására eltérő tényezők hatnak, erős korreláció van egy adott készítmény in vitro mért hatóanyag-kioldási ideje és (in vivo) biohasznosítása között. Az oldásidő és a biohasznosítás pedig az a két legfontosabb alapjellemző, amit minden szabályozott hatóanyag-leadású gyógyszerkészítmény értékelésénél tekintetbe kell venni.

Javasoltak már olvasztásos granulálást is szabályozott hatóanyag-leadású gyógyszerkészítmények előállítására. Az olvasztásos granulálás általában azt jelenti, hogy egy keverőgépben a hatóanyag-részecskéket egy vagy több kötő- és/vagy gyógyszerészeti elfogadható segédanyaggal mechanikailag addig kevertetik, amíg egy vagy több kötőanyag meg nem olvad és hozzá nem tapad a részecskék felületéhez, ami által végül granulák keletkeznek.

A 4,957.681. számú Egyesült Államok-beli szabadalmi leírásban (Klimesch és Társai) legalább két, folyamatosan mért mennyiségű összetevőt tartalmazó gyógyszerkeverékek előállításának a folytonos eljárását ismertetik. Az eljárás abból áll, hogy a gyógyszerkeverék egyes összetevőinek legalább 50 g/h sebességgel áramló mennyiségét egy  $\pm 5\%$  mérési pontosságú elektronikus differenciális adagolómérlegen egy percnél rövidebb időközökben mérik; az anyagok tehát lényegében egyenletes, mért keverékként kerülnek formulálásra egy csavaros szállítóberendezés segítségével. Ezen szabadalmi leírás 1. példája jellemző az eljárásra. A 60% N-vinil-pirrolid-2-onból (NVP-ből) nyert  $K=30$  értékű kopolimer, sztearilalkohol és teofillin szükségelt mennyiségét három adagolómérlegen át egy extruder töltő-garatába szállítják és fröccsöntik. A hatmenetes extruder-henger hőmérséklete  $30-60^{\circ}\text{C}$  között van, a sajtoló csavart  $100^{\circ}\text{C}$ -ra fűtik. A keletkező fröccsöntött terméket a kívánt alakú tablettákká préselték. A szabadalmi leírásban opioid-tartalmú szabályozott hatóanyag-leadású gyógyszerkészítményekről nem tettek említést.

Ismeretesek továbbá [N. Follonier és Társai: "Nagy dózisú, szabadon oldódó gyógyszerek szabályozott hatóanyag-leadására alkalmas forró-olvasztásos extrudált gömböcskék" (Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater., (1991) 18] bizonyos diltiazem-hidroklorid készítmények, amelyeknél fröccsöntött pelleteket (gömböcskéket) keményszelatin kapszulákba töltöttek. Az alábbi polimereket használták: etil-cellulóz, egy etil-akrilátból és kvaterner ammonium-csoportokat tartalmazó metilmetakrilátból álló kopolimer, cellulóz-acetát-butirát, poli(vinil-klorid-ko-vinil-acetát) és az etilén és vinil-acetát kopolimerje. Hogy a sajtolási hőmérsékletet lecsökkentsék, némi plasztifikáló anyagot is alkalmaztak.

További ismert eljárás szerint (WO 93/07859 sz. PCT-közzétételi irat) olvasztásos szferonizálás (gömbösítés) által képzett, hatóanyaggal töltött pelleteket írtak le, amelyekben a gyógyszer-hatóanyagot különböző segéd- és kötőanyagokkal keverték össze; a készítményt egy extruderbe táplálták, ahol felmelegítették és mintegy  $0,05-10$  mm/sec sebességgel kb.  $60-180^{\circ}\text{C}$  közötti hőmérsékleten kisajtolták. A kisajtoltt terméket egy pelletezőben feldarabolták, majd egyenletes gömböcskék

kialakítása végett egy szferonizálóba (gömbösítőberendezésbe) táplálták.

A gyógyszergyártás terén tapasztalható haladás és a szabályozott hatóanyag-leadású gyógyszerkészítmények előállítását szolgáló különböző eljárások meglétének ellenére szükség van egy olyan orálisan adagolható opioid készítményre, amely hosszabb hatástartamot biztosít és egyben könnyen előállítható, például olvasztásos granulálás útján.

Ezért jelen találmány tárgya az, hogy orális (szájon át történő) beadásra alkalmas szabályozott hatóanyag-leadású gyógyszerkészítményeket és azok előállítására fröccsöntést alkalmazó módszereket biztosítson.

A találmány további célja, hogy javított módszereket biztosítson opioid fájdalomcsillapítókat és gyógyszerészetileg elfogadható hidrofób anyagokat tartalmazó gyógyszer-extrudátumok (fröccsöntött termékek) előállításához fröccsöntési gyártástechnológia alkalmazásával.

Még további célja a találmánynak, hogy fröccsöntés útján olyan multipartikuláris (többféle részecskéből álló) szabályozott hatóanyag-leadású gyógyszerkészítmények előállítását biztosítsa, amelyeket nem kell gömbösíteni ahhoz, hogy a végső készítmény létrejöjjön.

Célja a jelen találmánynak az is, hogy az itt leírt módszerekkel készült gyógyszerkészítmények alkalmazásával kezelési módszereket biztosítson olyan betegek részére, akik opioid fájdalomcsillapítókkal történő gyógyszererezésre szorulnak.

A fenti célokkal és az alábbi ismertetéssel és szabadalmi igénypontokkal összhangban a jelen találmány részben azzal a meglepő felismeréssel függ össze, hogy a fröccsöntéses technológiájával előállított orális szabályozott hatóanyag-leadású opioid gyógyszerkészítmények biohasznosítása olyan, hogy egységnyi adag (dózis) a betegeknél pl. 8 - 24 órányi fájdalomcsillapítást képes előidézni.

A találmány részben kapcsolatos olyan új fröccsöntés útján készült szabályozott hatóanyag-leadású gyógyszerkészítményekkel, amelyek egy gyógyszerészetileg elfogadható hidrofób anyagot, egy, a viaszok, zsíralkoholok és zsírsavak közül vá-

lasztott retardánst (késleltető anyagot), és egy gyógyszerhatóanyagot tartalmaznak.

A találmány célja és rövid ismertetése:

A jelen találmány tárgya késleltetett hatóanyag-leadású gyógyszerkészítmény, amely fröccsöntött elegy formájában tartalmaz: valamely gyógyszer-hatóanyagot és egy vagy több hidrofób anyagot, amely lehet valamely alkil-cellulóz, akril- és metakrilsav polimerek és kopolimerek, sellak, zein, hidrogénezett ricinus-olaj, hidrogénezett növényi olaj és ezeknek a keverékei, valamint késleltető anyagot, mégpedig további késleltető hatást biztosító egy vagy több olvadákony hidrofób vivőanyagot, amely lehet természetes vagy szintetikus viasz, zsírsavak, zsíralkoholok és ezek keverékei, mimellett a mondott olvadákony hidrofób vivőanyagok az olvadáspontja 30 C° és 200 C° között van; a fröccsöntött elegy olyan egységadagokra van osztva, amelyek az alkalmazott gyógyszer-hatóanyagok olyan hatékony mennyiségét tartalmazzák, amely képes a kívánt gyógyászati hatást kifejteni, és kb. 8 óra és 24 óra közé eső időtartamon át biztosítják a mondott gyógyszer-hatóanyagok a késleltetett leadását.

Pontosabban mondva: a jelen találmány szerinti készítmény egyik megvalósítása esetén a gyógyszer-extrudátum egy mátrixban diszpergált opioid fájdalomcsillapítót tartalmaz. Az extrudátum előnyösen egy kb. 0,1 - 5 mm átmérőjű fonál vagy spagetti-szerű szál, amelyet az opioid analgetikum egységnyi adagjának megfelelő olyan adagokra feldarabolt állapotban van, amelyek orálisan beadva a betegnek 8-24 órányi fájdalomcsillapítást biztosítanak.

A mátrixok előnyösen tartalmaznak egy hidrofób anyagot és egy másik késleltetőszert (előnyösen egy olvadákony hidrofób vivőanyagot). Az utóbbi tovább lassítja vagy szabályozza a gyógyszer-hatóanyag leadását, amikor a készítmény in vitro vizes oldatokkal, vagy gyomor- és/vagy bélnedvekkel érintkezik.

A hidrofób anyagot előnyösen az alkil-cellulózok, az akril- és metakrilsav polimerek és ko-polimerek, sellak, zein, hidrogénezett castor-olaj vagy hidrogénezett növényi olaj vagy azok keverékei csoportjából választjuk ki.



A késleltetőszert (valamely olvadékony hidrofób vivőanyagot) előnyösen a természetes vagy szintetikus viaszok, zsírsavak, zsíralkoholok vagy ezek keverékei közül választjuk ki. A példákban méh- és karnauba-viasz, sztearinsav és sztearilalkohol szerepelnek, ami természetesen nem zár ki más, e csoportba tartozó anyagokat.

Az extrudátum bármely a szakmában ismert vágóeszközzel darabolható szét multipartikulátumokká (többféle részecskékből álló egységekké). A részecskék hossza előnyösen 0,1-5 mm és ezek később egységnyi adagokba csoportosíthatók úgy, hogy minden egységadag egy-egy emlős, előnyösen humán beteg fájdalmának a csillapításához elegendő opioid fájdalomcsillapító adagot (dózist) tartalmazzon.

A multipartikulátumok ezen egységadagai továbbá szilárd gyógyszerkészítményekbe foglalt állapotban lehetnek, pl. tablettákba préselt vagy alakított alakban, a kívánt mennyiségben zselatin-kapszulákban elhelyezve, vagy végbélkúpokká formulázva.

A jelen találmány tárgyát képezi a továbbá a találmány szerinti termékek előállítására. A találmány szerinti gyógyszer-extrudátumok előállíthatók oly módon, hogy a hatóanyagot az összes mátrix-összetevővel (a hidrofób anyaggal, a kötőanyaggal és kívánt esetben további adalék(ok)kal) összekeverjük; a keletkező keveréket egy extruderbe tápláljuk, amely olyan hőfokra van előmelegítve, hogy annál a keverék extrudálhatóvá lágyuljon; a felmelegített viszkózus tömeget spagettiszerű fonállá sajtoljuk; aztán a fonalat a kívánt darabokra feldaraboljuk. Ez pl. úgy történhet, hogy a fonalat 1,5 mm átmérőjű és 1,5 mm hosszúságú pelletekre szabdaljuk fel. Az extrudátum átmérője előnyösen 0,1-5 mm és az említett opioid fájdalomcsillapító 8 - 24 órán át tartó szabályozott hatóanyag-leadását biztosítja.

A találmány tárgya tehát a fent leírt extrudátum és annak előállításmódja. A találmány a fentiekben túlmenően a fent vázolt módon előállított extrudátumot tartalmazó gyógyszerkészítményekre irányul. A bármely, a szakmában ismert vágóeszközzel, pl. egy pengével, multipartikulátumokra (részecskékre) aprított extrudátumból kapott részecskéket olyan

egységadagokra osztva, amelyek az opioid fájdalomcsillapító akkora hatékony adagját tartalmazzák, amely a humán betegnek a kívánt ideig tartó érzéstelenítést vagy fájdalomcsillapítást biztosítja közvetlen sajtolással készült tablettákban, kúpokban vagy kapszulákban jelennek meg.

A találmány még további tárgyát képezik a leírt módon előállított szabályozott hatóanyag-leadású gyógyszerkészítményekkel történő betegkezelés módszerei. A módszerek szerint az opioiddal történő gyógykezelésre szoruló betegnek olyan gyógyszerkészítményt adunk be, amely az újfajta extrudátumot tartalmazza.

A jelen találmányban egységadagon a gyógyszer-hatóanyag azon hatékony adagját értjük, amely a betegnél fájdalomcsillapítást és/vagy érzéstelenítést idéz elő. A szakember számára világos, hogy a betegnek beadandó opioid analgetikum hatékony adagja számos tényezőtől fog függeni: a beadandó opioid analgetikum(ok) fajtájától, a beteg (test)súlyától és türelképességétől, egyéb gyógyszerek egyidejű alkalmazásától, stb.

Amint azt fentebb említettük, ahhoz, hogy egy gyógyszerkészítmény hatékony legyen, biohasznosíthatónak kell lennie. A jelen találmányban a "biológialag hozzáférhető" kifejezéssel a gyógyszer-hatóanyag azon teljes mennyiségét adjuk meg, amely a készítmény egységadagjának a beadása elteltével felszívódik és rendelkezése áll a kívánt terápiás hatás kifejtésére. Valamely gyógyszerkészítmény biohasznosítását általában egy ismert referencia gyógyszertermékkel történő összehasonlítással határozzák meg, ahogyan ezt olyan kormányhivatalok, mint az Egyesült Államokban az FDA megkövetelik és elfogadják. A találmányban "biohasznosítás"-on az egységnyi hatóanyag-adagot tartalmazó gyógyszerkészítményből a hatóanyag (pl. az opioid analgetikum) felszívódásának és hatásának a kifejtése helyén való jelenlétének a mértékét értjük.

A "tartós hatóanyag-leadás", "meghosszabbított hatástartam" és "szabályozott hatóanyagleadás" fogalmakat ebben a találmányban abban az értelemben használjuk, hogy a gyógyszer-hatóanyag (pl. az opioid analgetikum) olyan sebességgel szabadul fel, hogy vérszintje 8 órán túl, előnyösen kb. 12 - 24

óra hosszát, vagy annál is tovább tartósan a terápiás tartományon belül, de a toxicitási szinten alul marad.

Az "egységadag" fogalom ebben a találmányban a részecskéknek azt a teljes mennyiségét jelenti, amelyre szükség van ahhoz, hogy egy betegnek a hatóanyag kívánt adagját beadhassuk.

A jelen találmány szerinti extrudátumok előnye az, hogy belőlük az opioid (vagy annak sói) vizes közegben hosszú időtartamon át fokozatosan szabadulnak fel. "Vizes közegen" ebben a szabadalmi leírásban bármely vizet tartalmazó közeget kell érteni, pl. magát a vizet, gyógyszerészetileg elfogadható kioldószeret, gyomornedvet és/vagy bélnedvet, stb.

A találmány megvalósítását, - a nélkül, hogy annak szabadalmi igénypontokba foglalt terjedelmét bármennyire is korlátoznák, - ábrákkal szemléltetjük, amelyeket az alábbiakban ismertetünk:

1. ábra. A II.1. és II.2. példa kioldási vizsgálatainak az eredményei.

2. ábra. A II.3.-6. példák kioldási sebességei.

3. ábra. A II.3. példa kioldási sebességének függése a pH-értéktől.

4. ábra. A II.6. példa kioldási sebességének függése a pH-értéktől.

5. ábra. A II.7. és II.8. példák kioldási eredményeinek az összehasonlítása a II.6. példával.

6. ábra. A II.9. és II.10. példa kioldási eredményei.

7. ábra. A II.11. és II.12. példa kioldási eredményei.

8. ábra. A II.15. és II.16. példa kioldási eredményei.

9. ábra. A jelen találmány egyik megvalósítási rendszerének folyamatábrája.

10. ábra. A II.20. példa táplált/éheztetett biohasznosítási vizsgálatainak eredményei.

11. ábra. A II.6. példa szerinti kapszula beadása elteltével a II.21. példa szerinti talált morfin-plazmakoncentrációk az MS Continnal® összehasonlítva.

12. ábra. A II.11. és II.13. példa szerinti kapszulák beadása elteltével a II.22. példa szerint talált oxikodon (dihidroxi-kodeinon) plazmakoncentrációk az OxyContin® összehasonlítva.

13. ábra. A I.14. példa oxikodon-plazmakoncentrációi.

14. ábra. A II.17. példa szerinti kapszulák alkalmazásával a II.24. példa szerint talált hidromorfon (dihidro-morfinon) plazmakoncentrációk a Dilaudid® összehasonlítva.

15. ábra. A II.18. példa szerinti kapszulák alkalmazásával a II.24. példa szerint talált hidromorfon plazmakoncentrációk a Dilaudid® összehasonlítva.

16. ábra. A II.17. példa szerinti kapszulák alkalmazásával a II.25. példa szerinti stacioner hidromorfon plazmakoncentrációk.

17. ábra. A II.19. példa szerinti kapszulák alkalmazásával a II.26. példa szerinti hidromorfon plazmakoncentrációk.

Az alábbiakban részletesen ismertetjük a találmányt:

A találmány egyik változata szerint a szabályozott hatóanyag-leadású gyógyszerkészítmény hatóanyagként egy opioid analgetikumot tartalmaz. Ezekben a készítményekben a hatóanyag egy fröccsöntött fonalba van beépítve, amely valamely gyógyszerészetileg elfogadható hidrofób anyagot (alkil-cellulózt, akril-polimert vagy -ko-polimert) tartalmaz. Bizonyos megvalósítási módosulatok szerint előnyösen még a hidrofób anyagot plasztikussá tevő adalékot is hozzáadnak az elegyhez, hogy az extrudálási hőmérsékletet csökkentsék. A legalkalmasabb plasztifikátort annak az alapján választják ki, mennyire képes csökkenteni a polimer üvegesedési hőmérsékletét ( $T_g$ -t). Más, előnyben részesített megvalósításokban a plasztifikáló szer helyett egy olvadékony hidrofób vivőanyagot alkalmaznak (amely a kötőanyag szerepét is betöltheti). Az olvadékony hidrofób vivőanyag előnyösen járul hozzá a hatóanyag lassú kioldódásához a fröccsöntött készítményből. Ha szükségesnek ítéljük, bármely más, a szakmában ismert gyógyszeradalék is hozzáadható.

A találmány egy másik változata a fent ismertetett hidrofób anyagot és zsíros kötőanyagot tartalmazó fröccsöntött



mátrixok minőségének a javítását célozza. Ezzel összhangban a gyógyszer-hatóanyagot egy vagy több alkalmas hidrofób anyaggal és olvadékony hidrofób vivőanyaggal kombináljuk és extrudátummá sajtoljuk. Az extrudátum azután multipartikulátumokká vágható szét, amelyek ezt követően szabályozott hatóanyag-leadású gyógyszerkészítményekbe építhetők be.

A jelen találmánnyal összhangban vízoldható és vízben nem oldódó gyógyszer-hatóanyagok egyaránt alkalmazhatók. Ezek a gyógyszer-hatóanyagok lehetnek például hisztaminellenes szerek (pl. dimenhidrinát, difenhidramin, klórfeniramin és dexklórfeniramin-maleát), analgetikumok (pl. aszpirin, kodein, morfin, dihidromorfon, oxikodon, stb.), nem-szteroid gyulladásgátlók (pl. naproxen, diclofenac, indometacin, ibuprofen, sulindac), antiemetikumok (pl. metoklopramid, metilnaltrexon), értágítók (pl. nifedipin, papaverin, diltiazem és nikardipin), köhögéscsökkentő és köptetőszeresek (pl. kodein-foszfát), asztma-ellenes szerek (pl. teofillin), savmegkötő szerek, görcsoldók (pl. atropin, szkopolamin), antidiabetikumok (pl. inzulin), vízhajtók (pl. etakrinsav, bendroflutiazid), antihipotenzívumok (pl. propranolol, klonidin), antihipertenzívumok (pl. klonidin, metil-dopa), hörgőtágítók (pl. albuterol), szteroidok (pl. hidrokortizon, triamciolon, prednizon), antibiotikumok (pl. tetraciklin), antihemorroidikumok, altatók, pszichotróp szerek, hasmenéscsökkentő szerek, nyálkaoldók, nyugtatók, emésztést elősegítő szerek, hashajtók, vitaminok, serkentőszeresek (ideszámítva az olyan étvágycsökkentő szereket, mint a fenil-propanol-amin), valamint ezeknek sói, hidrátjai és szolvátjai.

A találmánynak az opioid analgetikumokra irányuló foganatosítási módjaiban a találmánnyal összhangban alkalmazott opioid analgetikumok közé tartoznak az alfentanil, allilprodin, alfaprodin, anileridin, benzilmorfin, bezitramid, bupbutorfanol, ciklazocin, dezomorfin, dextromoramid, dezocin, diampromid, dihidrokodein, dihidromorfin, dimenoxadol, dimepheptanol, dimetiltiambuten, dioxafetil-butirát, dipipanon, eptazocin, etoheptazin, etilmetiltiambuten, etilmorfin, etonitazen-fentanil, fenadoxon, fenomorfan, fenazocin, fenoperidin, heroin, hidrokodon, hidromorfon, hidroxipetidin, izometadon, ketobemidon, klonitazen, kodein, levallorfan,

levorfanol, levofenacilmorfan, lofentanil, meperidin, meptazinol, metazocin, metadon, metopon, morfin, mirofin, nalbufin, narcein, nicomorfin, norlevorfanol, normetadon, nalorfin, normorfin, norpipanon, opium, oxikodon, oximorfon, papaveretum, pentazocin, piminodin, piritramid, propheptazin, promedol, properidin, propiram, propoxifen, szufetanil, tramadol, tilidin, ezek sói, az előzők bármelyikeinek a keverékei, vegyes mű (opioid  $\mu$ -receptor) agonisták/antagonisták, mű-antagonisták kombinációi, és hasonlók. Az opioid analgetikum szabad bázisként, vagy gyógyszerészetileg elfogadható sójaként, vagy egy gyógyszerészetileg elfogadható komplex formájában alkalmazható.

Bizonyos előnyben részesített foganatosítási módokban az opioid analgetikumot a morfin, kodein, hidromorfon, hidrokodon, oxikodon, dihidro-kodein, dihidro-morfin, oximorfon, tramadol vagy ezek keverékei közül választjuk ki.

Az egyik előnyben részesített megvalósítási módban a jelen találmány szerinti szabályozott hatóanyag-leadású gyógyszerkészítmény 4-64 mg hidromorfon-hidrokloridot tartalmaz hatóanyagként. Alternatívaként, a gyógyszerkészítmény más hidromorfon sók vagy a (szabad) hidromorfon bázis ekvimoláris mennyiségét is tartalmazhatja. Azokban a más előnyös megvalósítási módozatokban, amelyekben nem hidromorfon az opioid analgetikum, a gyógyszerkészítmény a másik hatóanyag akkora mennyiségét tartalmazza, amely lényegében az előzővel egyenértékű hatást képes biztosítani. Például, ha morfin ez az opioid analgetikum, akkor a jelen találmány szerinti szabályozott hatóanyag-leadású gyógyszerkészítmény 5-600 mg morfint fog tartalmazni (morfin-szulfát alakjában). Ha oxikodon az opioid analgetikum, akkor a jelen találmány szerinti szabályozott hatóanyag-leadású gyógyszerkészítmény 5-400 mg oxikodont fog tartalmazni. Ha tramadol az opioid analgetikum, akkor a jelen találmány szerinti szabályozott hatóanyag-leadású gyógyszerkészítmény 50-800 mg tramadolt fog tartalmazni (sósavas sója alakjában).

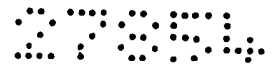
A jelen találmány szerinti szabályozott hatóanyag-leadású gyógyszerkészítmények a hatóanyag terápiásan hatékony vérszintjét általában úgy érik el és tartják fenn, hogy közben nem nő meg szignifikáns mértékben az intenzitása és/vagy foka a

velejáró olyan mellékhatásoknak, mint a hányinger, hányás vagy álmoság, pedig ezek gyakran kísérik az opioid fájdalomcsillapítók magas vérszintjeit. Van arra utaló bizonyítékunk is, hogy a jelen gyógyszerkészítmények alkalmazása csökkenti az addikció (rászokás) kockázatát.

A jelen találmány szerinti orális opioid analgetikumokat azzal a céllal formuláltuk, hogy a hatástartamuk minél hosszabb legyen. Meglepő módon azt találtuk, hogy ezek a készítmények az azonnali hatóanyag-leadású gyógyszerkészítmények napi adagjához hasonló adagban kevesebb és kevésbé súlyos mellékhatást okoznak és a szokásos orális kezelésben alkalmazottaknál kisebb napi adagokban alkalmazva is megtartják fájdalomcsillapító hatásukat.

Ha valamely opioid analgetikum a jelen találmány szerinti gyógyszerkészítmény terápiás hatóanyaga, a készítmény egy vagy több további hatóanyagot is tartalmazhat, amelyek vagy szinergizálják, vagy nem szinergizálják az opioid analgetikum hatását. Az adalékként alkalmazható gyógyszer-hatóanyagok között vannak nem-szteroid gyulladásgátlók, köztük az ibuprofen, diclofenac, naproxen, benoxaprofen, flurbiprofen, fenoprofen, flubufen, ketoprofen, indoprofen, piroprofen, karprofen, oxaprozin, pramoprofen, muroprofen, trioxaprofen, suprofen, aminoprofen, tiaprofensav, fluprofen, bukloxonsav, indometacin, sulindac, tolmetin, zomepirac, tiopinac, zidometacin, acetmetacin, fentiazac, clidanac, oxpinac, mefensav, meklofensav, flufenamsav, niflumsav tolfenamsav, diflurisal, flufenisal, piroxicam, sudoxicam vagy izoxicam és ezekhez hasonlók. Az egyéb alkalmas adalék gyógyszer-hatóanyagok között, amelyeket a jelen találmány szerinti gyógyszerkészítmények tartalmazhatnak, vannak az acetaminofen, az aszpirin, az analgetikus és lázcsillapító hatású szalicilát-származékok vagy azok sói, valamint egyéb nem-opioid fájdalomcsillapítók.

Az adalékként alkalmazott (nem-opioid) gyógyszer-hatóanyag szabályozott vagy azonnali hatóanyag-leadású formában lehet jelen a gyógyszerkészítményben. Az adalék-gyógyszer az opioiddal együtt építhető be a szabályozott hatóanyag-leadású mátrixba; vagy önálló, szabályozott vagy azonnali hatóanyag-leadású réteggként lehet jelen; vagy porként, granulaként, stb.



a találmány szerinti extrudátumokkal közös kapszulákba tölthető.

A jelen találmány szerinti extrudátumok (fröccsöntött termékek) legalább egy hidrofób anyagot tartalmaznak. A hidrofób anyag előnyösen meg fogja hosszabbítani az opioid hatóanyag kioldódásának az idejét a végtermékből. Azok közé a hidrofób anyagok közé, amelyek a jelen találmánnyal összhangban előnyösen alkalmazhatók, tartoznak olyan alkil-cellulózok mint a természetes vagy szintetikus cellulóz-származékok (pl. etil-cellulóz), akril- és metakrilsav-polimerek és -kopolimerek, sellak, zein (kukoricakeményítő), viaszszerű anyagok, köztük a hidrogénezett castor-olaj vagy a hidrogénezett növényi olaj, illetve ezeknek a keverékei. Ez a felsorolás nem tekintendő kizárólagosnak; a jelen találmánnyal összhangban alkalmazható minden olyan gyógyszerészetileg elfogadható hidrofób anyag, amely képes a hatóanyag kioldási idejét meghosszabbítani és megolvad (vagy annyira megpuhul, hogy extrudálható legyen).

A jelen találmány bizonyos megvalósítási módjaiban a hidrofób anyag valamely gyógyszerészetileg elfogadható akril-polimer; idetartoznak egyebek között az akril- és metakrilsav-kopolimerek, a metil-metakrilát, a metil-metakrilát-kopolimerek, az etoxi-etil-metakrilátok, a cián-etil-metakrilát, a poli(akrilsav), a poli(metakrilsav), a metakrilsav-alkilamin-kopolimer, a poli(metil-metakrilát), a poli(metakrilsav)(anhidrid), a poli-metakrilát, a poli-akril-amid, a poli(metakrilsav-anhidrid) és a glicidil-metakrilát-kopolimerek. Más megvalósításoknál a hidrofób anyagot olyan anyagok közül választjuk ki, mint a hidroxil-alkil-cellulózok, pl. a hidroxil-propil-metil-cellulóz és az előzőek keverékei.

A késleltető anyag előnyösen egy olvadékony hidrofób vivőanyag, amely lehet egy vagy több viaszszerű, vízben nem oldódó termoplasztikus anyag, esetleg egy vagy több nála kevésbé hidrofób más viaszszerű termoplasztikus anyaggal összekeverve. Ahhoz, hogy a hatóanyag állandó sebességgel oldódjék ki, a kötőanyagot képező egyes viaszszerű anyagoknak a kioldódás kezdeti szakaszaiban nem szabad lényeges mértékben lebomlaniuk és gyomor- és bélnedvekben oldhatatlanoknak kell lenniük.



Hasznosak azok a vízben oldhatatlan viaszszerű anyagok, amelyeknek a vízdékonysága 1:5,000 (s/s) alatt van.

Az olvadékony hidrofób vivőanyagok olvadékony hidrofób vivőanyagok előnyösen vízben oldhatatlanok és többé vagy kevésbé kifejezetten hidrofil és/vagy hidrofób jellegűek. A találmány szerint hasznosak azok a késleltető anyagok, amelyeknek az olvadáspontja 30 és 200°C, előnyösen 45 és 90°C között van. Az olvadékony hidrofób vivőanyagok közé tartoznak különösen a természetes és szintetikus viaszok, a zsír-alkoholok (pl. a lauril, mirisztil, sztearil, cetil vagy előnyösen a ceto-sztearil alkohol), a zsírsavak, nem kizárólagos jelleggel idesorolva a zsírsavas észtereket, zsírsav-glicerideket (mono-, di- és triglicerideket), a hidrogénezett zsírokat, szénhidrogéneket, normális viaszokat, a sztearinsavat, a sztearilalkoholt és a szénhidrogén-vázis hidrofób és hidrofil polimereket is. Alkalmas viasz például a méhviasz, a gliko-viasz, a castor-viasz és a karnauba-viasz. A jelen találmány értelmezésében viaszszerű minden olyan anyag, amely szobahőmérsékleten szilárd és 30 és 100°C között megolvad.

A jelen találmány szerint az alkalmas olvadékony hidrofób vivőanyagok közé tartoznak az emészthető, helyettesített vagy nem helyettesített hosszú szénláncú (8 - 50 szénatomos, kivált 12 - 40 szénatomos) szénhidrogének, mint pl. a zsírsavak, zsír-alkoholok, ásványi és növényi olajok és a természetes és szintetikus viaszok. Előnyben részesülnek azok a szénhidrogének, amelyeknek az olvadáspontja 25 és 90 C° között van. Egyes megvalósítási módok a hosszúláncú szénhidrogéneket, zsír(alifás)alkoholokat részesítik előnyben. Az orális gyógyszerkészítmény 60 t%-ig tartalmazhat legalább egy emészthető, hosszú láncú szénhidrogént.

A fenti összetevőkön kívül a szabályozott hatóanyag-leadású mátrix megfelelő mennyiségekben egyéb anyagokat is tartalmazhat, pl. a gyógyszergyártásban szokásos higítószerket, kenő- és vivőanyagokat, granulálási segédanyagokat, színezékeket, aromaanyagokat és csúsztatószerket. Ezeknek az adalékoknak a mennyisége elegendő legyen ahhoz, hogy a kívánt készítménynek a kívánt hatását biztosítsák. Kívánt esetben a fenti összetevőkön kívül a fröccsöntött multipartikulátumokat

tartalmazó szabályozott hatóanyag-leadású mátrix is tartalmazhat kb.a részecskék kb. 50 t% -át meg nem haladó megfelelő mennyiségekben egyéb anyagokat is, pl. a gyógyszergyártásban szokásos hígítószerkeket, kenő- és vivőanyagokat, granulálási segédanyagokat, színezékeket, arómaanyagokat és csúsztatószerkeket. A jellegzetes gyógyszerészetiileg elfogadható vivő- és adalékanyagok példáit, amelyek orális készítményekben alkalmazhatók, tartalmazza a Handbook of Pharmaceutical Excipients (Gyógyszergyártási Adalékanyagok Kézikönyve), American Pharmaceutical Association (Amerikai Gyógyszerészeti Társaság) (1986).

Hogy megkönnyítsük a jelen találmány szerinti szilárd szabályozott hatóanyag-leadású gyógyszerkészítmények előállítását, ismertetünk egy eljárást, amelynél opioidok vagy azok sói épülnek be egy fröccsöntéssel előállított szabályozott hatóanyag-leadású mátrixba. A mátrixba történő beépítés történhet például úgy, hogy az opioid analgetikumot legalább egy hidrofób anyaggal és előnyösen egy további késleltető anyaggal (olvadékony hidrofób vivőanyaggal) homogén eleggyé keverjük össze. Ezután a homogén elegyet olyan hőmérsékletre melegítjük, amelynél annyira meglágyul, hogy extrudálhatóvá válik. A felmelegített homogén elegyet pl.egy ikercsavaros sajtológépen (extruderen) fonalak alakjában extrudáljuk. Az extrudált fonalakat lehűtjük és a szakmában ismert módon multipartikulátumokra (többféle részecskékből álló darabokra) szabdaljuk. Aztán a multipartikulátumokat egységadagokra osztjuk. Az előnyösen 0.1-5 mm átmérőjű extrudátum 8-24 órán át képes fokozatosan leadni a gyógyszer-hatóanyagot.

Kívánt esetben a jelen találmány szerint a fröccsöntés, valamint a multipartikulátumok és az egységadagok előállítása végezhető úgy is, hogy a vízben oldhatatlan késleltető anyagot, a gyógyszer-hatóanyagot és a tetszés szerinti kötőanyagot közvetlenül az extruderbe mérjük be, ezek homogén elegyét a leírt módon felmelegítjük és a felmelegített elegyet a leírt módon extrudálva fonalakká alakítjuk, azokat 0,1-12 mm hosszú részekre vágjuk és ezeket a részeket egységadagokra osztjuk. Ez a találmány szerinti eljárás egy viszonylag folyamatos gyártástechnológia megvalósítását jelenti.

Az extruder nyílásának vagy kimenetének az átmérője úgy állítható be, hogy belőle különböző vastagságú fonalak jöhessenek ki. Ezen kívül az extruder kimenete nem kell, hogy kerek legyen; lehet hosszúkás vagy derékszögű (négyyszögalakú!), stb. is. A kijövő fonalak forródrót-vágóval, guillotinnal, stb. darabolhatók részecskékre.

Az extruder szájától (kimenetétől) függően a fröccsöntött multipartikuláris rendszer lehet pl. granula-alakú, gömbszerű vagy pellet-alakú. A jelen szabadalmi leírás szóhasználata szerint a "fröccsöntött multipartikulátum(ok)", a "fröccsöntött multipartikuláris rendszer(ek)", és a "fröccsöntött részecskék" olyan egységek sokaságát jelentik, amelyek előnyösen hasonló méretűek és/vagy alakúak és egy vagy több hatóanyagot és egy vagy több adalékanyagot tartalmaznak, amelyek között egy itt (a szabadalmi leírás ban) leírt késleltető anyag is van. Ebben a tekintetben a fröccsöntött multipartikulátumok hossza a 0,1 és 12 mm közötti tartományban és átmérője a 0,1 és 5 mm tartományban lesz. Az is magától értetődik, hogy ezen a mérettartományon belül a fröccsöntött multipartikulátumoknak tetszőleges alakja lehet, mint pl. a gyöngy, mikrogömb, mag, pellet, stb.

Különös előnye a találmánynak az olyan késleltetett hatóanyag-leadású fröccsöntött multipartikuláris készítményk előállítására, amelyek nem igényelnek további feldolgozást, az extrudált termék például egyszerűen a kívánt hosszúságra vágható és a hatóanyag egységadagjaira osztható a nélkül, hogy szükség lenne a szferonizációs (gömbképző) lépésre.

Egy előnyös megvalósítási mód szerint az orális készítményt úgy állítjuk elő, hogy a fröccsöntött multipartikulátumok hatékony mennyiségét egy kapszulába töltjük. Például az fröccsöntött multipartikulátumok sokaságát egy zselatin kapszulába helyezük olyan mennyiségben, hogy az megemésztve és a gyomornedvekkkel érintkezve elegendő legyen késleltetett módon a hatóanyag hatékony adagjának a leadására.

Egy másik előnyös megvalósítási mód szerint a multipartikuláris extrudátumot tablettázógépen standard technológiával orális tablettákká sajtoljuk. A (komprimált és formázott) tabletták, (kemény- és lágy-zselatin) kapszulák és pirulák



gyártását és összetételét a Remington's Pharmaceutical Sciences (Gyógyszerészeti Tudományok), Arthur Osol (kiadó), 1553-1593.o. (1980) is leírja.

Egy további előnyös megvalósítási mód szerint az extrudátumot a 4,957,681 számú Egyesült Államok-beli szabadalmi leírásban (Klimesch és Társai) ismertetett módon tablettákká alakíthatjuk.

Egy még további megvalósítási mód szerint az extrudátumot olyan végbélkúpokká formulázhatjuk, amelyek a gyógyszer-hatóanyagok egy-egy egységadagját tartalmazzák. Ez a szakmában jól ismert módszerekkel és felszereléssel valósítható meg.

Kívánt esetben a késleltetett hatóanyag-leadású fröccsöntött multipartikuláris rendszerek vagy tabletták bevonattal láthatók el, vagy a zselatin-kapszulák vonhatók be egy a fent ismertetett hidrofób anyagok valamelyikét tartalmazó késleltetett hatóanyag-leadású bevonattal. Ezek a bevonatok előnyösen elegendő mennyiségű hidrofób anyagot tartalmaznak ahhoz, hogy egy 2-30%-os súlynövekedési szintet érjünk el, ám a felületi bevonat az alkalmazott opioid analgetikum jellegétől, a hatóanyag-leadás kívánt sebességétől és egyéb dolgoktól függően nagyobb is lehet. A jelen találmány bizonyos előnyös foganatosítási módozatai szerint a késleltetett hatóanyag-leadású bevonatot alkotó hidrofób polimer egyike lehet azoknak a gyógyszerészetileg elfogadható akril-polimereknek, amelyeket fentebb ismertettünk. A (film)bevonatban alkalmazott hidrofób polimer oldószere bármely gyógyszerészetileg elfogadható oldószer lehet, pl. víz, metanol, etanol, metilén-klorid vagy ezeknek az elegye.

A jelen találmány szerinti gyógyszerkészítmények egységei olyan fröccsöntött részecskék kombinációit képezhetik, amelyek kapszulázásuk előtt a fent ismertetettek közül egy vagy több gyógyszer-hatóanyagot tartalmaznak. Az azonnali terápiás hatás elérése végett ezek a készítmények még bizonyos mennyiségű azonnali hatóanyag-leadású gyógyszert is tartalmazhatnak. Az azonnali leadású gyógyszer-hatóanyag pl. önálló pelletekben lehet benne a kapszulákban, vagy olyan préselt tabletták felületének a bevonatában, amelyeket a fent ismertetett multipartikuláris extrudátumból állítottunk elő.



A jelen találmány szerint előállított szabályozott hatóanyag-leadású gyógyszerkészítmények lassan adják le hatóanyag-tartalmukat pl. akkor, ha bevételük elteltével előbb a gyomor-, majd a bélnedvekkel kerülnek érintkezésbe. A találmány szerinti fröccsöntött készítmények hatóanyag-leadási profilja változtatható pl. a késleltető hidrofób polimer mennyiségének a megváltoztatásával, a hidrofób polimer és a plasztifikáló anyag mennyiségi arányának a megváltoztatásával, további adalék- és segédanyagok hozzáadásával, a gyártástechnológia megváltoztatásával, stb. A jelen találmány bizonyos foganatosítási módzatai szerint a találmány szerinti késleltetett hatóanyag-leadású készítmények előnyösen pl. pH 1,6 és 7,2 között a pH értéktől független sebességgel adják le a hatóanyag(ka)t. Más esetekben a készítmény éppen úgy tervezhető meg, hogy a gyógyszer-hatóanyag leadása pH-függő legyen.

A találmány más foganatosítási módjaiban a fröccsöntött anyagot a gyógyszer-hatóanyag nélkül állítják elő és az utóbbit csak később adják hozzá az extrudátumhoz. Az ilyen készítményekben a gyógyszer-hatóanyag az extrudált mátrix- anyaggal csak össze van keverve és a késleltetett hatóanyag-leadás a keverék tablettázása során jön létre. Ez a megoldás előnyös lehet pl. akkor, ha a készítményben levő hőérzékeny hatóanyag(ok) a hidrofób anyag és/vagy a késleltető anyag meglágyításához szükséges hőmérsékletet nem viseli(k) el.

Bizonyos előnyben részesített megoldásoknál a találmány arra irányul, hogy a benne leírt olvasztásos extrudátumokból előállított szabályozott hatóanyag-leadású orális opioid-készítményeket naponta csak egyszer kelljen beadni. Az ilyen készítmények [az USP keverőlapátos-kosaras módszerével 37 C° hőmérsékleten 900 ml vizes puffer-oldatban (1,6 és 7,2 közötti pH értékeknél) 100 ford/perc mellett meghatározott] in vitro opioid hatóanyag-kioldása egy óra elteltével 1-42,5 t% , két

óra elteltével 5-65 t% , négy óra elteltével 15-85 t% , 6 óra elteltével 20-90 t% , 12 óra elteltével 35-95 t% , 18 óra elteltével 45-100 t% , és 24 óra elmúltával 55 - 100 t% lesz. Az is jellemző ezekre a készítményekre, hogy a (hatóanyag)-vérszint a szájon át történő beadás után 2 - 8 órával, előnyösen 4-6 óra elteltével éri el a csúcértékét, valamint az, hogy W<sub>50</sub>-értékük (abszorpciós felezési idejük) kb. 4 - 12 óra.

Az alábbi példák a jelen találmány szemléltetését szolgálják a nélkül, hogy a szabadalmi igénypontokat bármiben is korlátozhatnák.

Példák.

## I. Általános módszerek

### **I.1.Példa. Fröccsöntéses gyártástechnológiák.**

A jelen találmány kivitelezésére alkalmas jellemző extrudáló rendszerek tartozéka egy megfelelő, az extrudert meghajtó, állítható sebességű és állandó forgatónyomatékú, indító-megállító vezérléssel és áramerősség-mérővel ellátott motor. A rendszerhez tartozik még egy hőmérséklet-szabályzó konzol az extruder teljes hosszán elhelyezett hőmérséklet-érzékelőkkel, -kijelzőkkel és hűtő és fűtő-eszközzel. Ezen kívül tartozik a rendszerhez egy extruder (fröccsöntő gép), például egy iker-extruder, amely két, alsó nyílással vagy formázó sablonnal ellátott hengerbe vagy hordóba zárt, egymással szembe forgó, meneteikkel egymásba illeszkedő csavarból áll. A betáplált anyagok egy etetőtartályon át lépnek a hordóba, amelyben a masszát a csavarok viszik tovább és préselik át a formát adó sablonon. A keletkező fonalakat azon a folytonos szállítószalagon engedik kihűlni, amely őket egy pelletizáló vagy más alkalmas berendezésbe szállítja, amely az extrudált köteleket multipartikuláris rendszerré alakítja át. A pelletizáló állhat görgőkből, rögzített késből, forgóvágóból vagy más hasonló eszközökből. (A megfelelő készülékek és rendszerek olyan cégektől szerezhetők be, mint C.W. Brabender Instruments, Inc., South Hackensack, New Jersey). Más alkalmas készülékek is nyilvánvalók lesznek a szakember számára.

Egy más szempontból a szabadalmi leírás a fenti fröccsöntött multipartikulátumokra oly módon vonatkozik, hogy szabályozza az extrudált termékbe zárt levegő mennyiségét. Azt találtuk, hogy ez által meglepő módon szignifikánsan megváltoztatható a gyógyszer-hatóanyag leadási sebessége pl. multipartikuláris extrudátumokból. Bizonyos megvalósítási módoknál meglepően azt találtuk, hogy ugyancsak megváltozik az extrudált termék pH-függősége is.

Ennek értelmében a fröccsöntött termék oly módon állítható elő, amely lényegében kizárja a levegőt a folyamat fröccsöntési fázisa alatt. Ezt például úgy lehet elérni, hogy egy vákuumfeltéttel ellátott Leistritz-extrudert alkalmazunk. Meglepetésünkre azt tapasztaltuk, hogy azoknak az fröccsöntött multipartikulátumoknak, amelyeket a Leistritz-féle extruder vákuum alatt történő alkalmazásával állítottunk elő, megváltoztak a fizikai jellemzői. Különösen feltűnő volt, hogy felnagyítva is, pl. SEM-et (letapogató elektronmikrográfot) alkalmazva, az extrudátum lényegében pórusmentes volt. A szokásos elképzéssel ellentétben azt találtuk, hogy az ilyen pórusmentes készítményből a gyógyszer-hatóanyag gyorsabban szabadul fel, mint a vákuum alkalmazása nélkül készített azonos (összetételű) készítményből. A vákuum alatt álló extruder alkalmazásával előállított multipartikulátumok SEM-jei nagyon simáknak mutatkoznak és a multipartikulátumok nagyobb robusztusságra törekedtek mint azok a multipartikulátumok, amelyeket vákuum (alkalmazása) nélkül állítottunk elő. Megfigyeltük, hogy legalábbis bizonyos készítmények esetében az extrudálás vákuum alatt történő alkalmazása olyan fröccsöntött multipartikuláris terméket eredményez, amely(nél a hatóanyagleadás) pH-függése nagyobb mint a vákuum nélkül előállított alakmásaé(nál).

## **I.2. Példa. Általános pellet-gyártási eljárás**

Az extrudátumokat és multipartikulátumokat a II.1.-26. példákhoz a következő gyártástechnológiai műveleti utasítások alkalmazásával állíthatjuk elő:

Elegyítsd a gyógyszer, a hidrofób anyag és a kötőanyag előírt mennyiségét minden más kiegészítő adalékkal együtt.

Töltsd meg a poradagolót a gyógyszer/adalékok-elegy előírt mennyiségével.

Állítsd be az extruder fűtött szakaszainak a hőmérsékletét a készítménytől függő előírt értékre. Ez a hőmérséklet jellemzően 83°C körül lesz. Várd meg, amíg az egyes fűtött szakaszok hőmérséklete állandósul. Állítsd az extruder-csavar forgássebességét 20 ford/perc-re. Indítsd el az etetőt (az adagolót), a szállító(szalago)t és a pelletizálót. Miután az



adalékok megolvadtak és a gyógyszer beágyazódott a megolvadt keverékbe, az eredő viszkózus anyag spagetti-szerű fonalakként extrudálódik (sajtolódik ki). Az extruder nyílása beállítható, ami által a kapott fonal vastagsága változtatható.

Állítsd be a szállítószalag megfelelő sebességét (pl. 3-100 láb/perc). Hagyd az extrudált félszilárd fonal(ak)at a szállítószalagon megdermedni és/vagy megkeményedni, mialatt a pelletizálóhoz szállítódnak. Kiegészítő hűtőeszközökre lehet szükség a megfelelő dermedés biztosításához. (A szállítószalagot nem kell hűteni, ha az anyag elég gyorsan dermed.)

Állítsd be a görgőkés megfelelő fordulatszámát (pl. 100-800 ford/perc-re). Vágd a megdermedt fonalakat a kívánt méretekre (pl. 0,3-5 mm hosszúra).

Gyűjtsd össze a pelletezett terméket.

Töltsd az előírt súlyú pelletet kemény zselatin kapszulákba, hogy a gyógyszer megfelelő egységnyi adagja (a dózis) kerüljön minden kapszulába.

### **I.3. Példa. Kioldási módszer.**

A II.1.-25. példákban szereplő gyógyszerkészítmények kioldási profiljainak a meghatározásához a következő kioldási módszert alkalmazzuk:

Módszer: USP II (Amerikai egyesült Államok-beli II Gyógyszerkönyv) keverőlapátos módszere, 100 ford/perc-nél 37 C°-on.

Közeg: -az első órában 700 ml mesterséges gyomornedv (SGF),  
pH 1,2, enzim nélkül;  
-ezt követően 900 ml mesterséges bélmedv (SIF),  
pH 7,5, enzim nélkül.

Mennyiségi meghatározás: HPLC eljárással.

## **II. Készítmények.**

Az alábbi példák a jelen találmány szerinti különböző készítmények közül ismertetnek néhányat. Nem tekinthetők a szabadalmi igénypontok bármilyen korlátozásának.

## II.1.-2. Példa.

### Szabályozott hatóanyag-leadású klórfeniramin készítményk.

Ezekben a példákban a fenti gyártástechnológiai előírások szerint klórfeniramin-maleátot szabályozottan leadó pelleteket állítunk elő etil-cellulózt, illetve egy akril-polimert (Eudragit RSPO-t) alkalmazva retardánsként. Az összetételek az 1. és 2. táblázatokban láthatók. A (105 C°-on előállított) etil-cellulózos pelleték hatóanyag-leadása szignifikánsan lassúbb, mint a (85 C°-on előállított) Eudragit RSPO-s pelletéké.

1. Táblázat. II.1.Példa.

Összetétel	Mennyiség kapszulánként (mg)
Klórfeniramin-maleát	60
Etil-cellulóz	84
Sztearinsav	36
Összesen	180

2. Táblázat. II. 2.Példa.

Összetétel	Mennyiség kapszulánként (mg)
Klórfeniramin-maleát	60
Eudragit RSPO	84
Sztearinsav	36
Összesen	180

## II.3.-6. Példák.

### 3. Példa.

A II.2. példában használt segédanyagokat alkalmazzuk a szabályozott hatóanyag-leadású morfin-szulfát pelleték előállításához.

## 3. Táblázat. II.3. Példa.

Összetétel	Mennyiség kapszulánként (mg)
Morfin-szulfát	60
Eudragit RSPO	42
Sztearinsav	18
Összesen	120

A II.3. példa hatóanyag-leadása különösen a kioldódás későbbi óráiban a vártnál lassúbb volt.

## II.4.-II.5. Példák.

A II. 4. és II.5. példát a fenti II.3. példához hasonló módon állítottuk elő. Hogy a hatóanyag-kioldást a későbbi órákban felgyorsítsuk, különböző Eudragit L-100 mennyiségeket építettünk be a készítménykba. A hatóanyag kioldási sebessége nőtt az Eudragit L-100 növekvő mennyiségével. A morfin-szulfát kapszulák összetétele az alábbi 4. és 5. táblázatban van feltüntetve.

## 4. Táblázat. II.4. Példa.

Összetétel	Mennyiség kapszulánként (mg)
Morfin-szulfát	60
Eudragit RSPO	33.6
Eudragit L-100	8.4
Sztearinsav	18
Összesen	120

5 Táblázat. II.5. Példa.

Összetétel	Mennyiség kapszulánként (mg)
Morfin-szulfát	60
Eudragit RSPO	33,6
Eudragit L-100	8,4
Sztearinsav	18
Összesen	120

**II.6. Példa.**

Előállítjuk a 6. táblázatban felsorolt összetevőket tartalmazó, késleltetett hatóanyag-leadású morfin-szulfát készítményt.

6. Táblázat. II.6. Példa.

Összetevők	Mennyiség (mg)/kapszula	A készítmény százalékos összetétele (%)
Morfin-szulfát	60	50
Eudragit RSPO	36	30
Eudragit L-100	6	5
Sztearinsav	18	15
Összesen	120	100

A pelleteket az alábbiak szerint állítjuk elő:

## a. Az extruder rendszer leírása.

Az ikercsavaros extruder egy pár ellenirányba forgó csavarból és egy fűtő/hűtő zónákkal ellátott hordórészből állt. Az extrudátumot egy szállítószalag szállította a pelletizálóba. A pelleteket a kívánt méretre vágtuk.

## b. Gyártástechnológia. (Műveleti utasítások)

1. Elegyítsd a hatóanyagot és a segédanyagokat egy megfelelő keverőgépben.

2. Helyezd a keveréket a poradagoló tölcserbe.

3. Az extruder fűtőzónáit állítsd kb. 83°C-ra.

4. Állítsd be az extruder-csavarok forgássebességét 20 ford./perc-re.
5. Indítsd el az adagolót, a szállítószalagot és a pelletizáló gépet.
6. A segédanyagok megolvadása és a hatóanyagnak a megolvadt keverékbe történő beágyazódása elteltével a viszkózus anyag spagetti-szerű fonalak alakjában extrudálódik.
7. Az extrudátum megdermed és megkeményedik a szállítószalagon, mialatt a pelletizálóba szállítódik.
8. A pelletizáló görgő kése a fonalakat 1,5 mm átmérő-jű és 1,5 mm hosszúságú pelletekre vágja.

### c. Kapszulázás

A pelletek legyártása elteltével 120 mg pelletet 2-es méretű keményszelatin kapszulákba töltünk, ami által 60 mg morfin-szulfátot tartalmazó kapszulákat kapunk.

A II.6. példa szerinti kapszulák a következő kioldási értékeket eredményezték:

Idő(óra)	1	2	4	8	12	18	24
Átlagosan kioldódott hatóanyagmennyiség (%)	16	33	52	72	84	95	102

A 3. ábrán látható, hogy a II.3. példa terméke szignifikáns pH-függőséget mutatott. A hatóanyag-kioldási sebesség SIF-ben (mesterséges bélnedvekben) lassúbb volt mint SGF-ben (mesterséges gyomornedvekben).

A 4. ábrán látható, hogy az Eudragit L-100 hozzáadása következtében a hatóanyag-kioldás kevésbé függött a pH-tól. A kioldás későbbi óráiban gyorsabb volt a SIF-ben a hatóanyag-kioldás sebessége, ami kívánatos a teljes biohasznosítás szempontjából.

### II.7. és II.8. Példák.

Az 5. ábrán bemutatjuk, hogy a plasztifikáló anyagok helyes megválasztásával csökkenteni lehet az Eudragit L-100-at tartalmazó készítményk hatóanyag-leadási sebességét. Ez szükséges lehet ahhoz, hogy orálisan beadott pelleteknél a hatóanyag kívánatos vérplazma-szintjét elérhessük.

7. Táblázat. II.7. Példa.

Összetétel	Kapszulánkénti mennyiség (mg)
Morfin-szulfát	60
Eudragit RSPO	33.6
Eudragit L-100	8.4
Sztearinsav	9
Dietil-ftalát	9
Összesen	120

8. Táblázat. II.8. Példa.

Összetétel	Kapszulánkénti mennyiség (mg)
Morfin-szulfát	60
Eudragit RSPO	33.6
Eudragit L-100	8.4
Sztearinsav	9
Tributil-citrát	9
Összesen	120

**II.9. és II.10. Példa.**

Alternatív készítményként más polimer/viasz-kombinációkat alkalmaztunk. Amint az a 6. ábrán látható, az etil-cellulóz/poli-vinil-acetát (-ftalát)-ból a hatóanyag-kioldási sebesség valamivel nagyobb.

9. Táblázat. II.9. Példa.

Összetétel	Kapszulánkénti mennyiség (mg)
Morfin-szulfát	60
Etil-cellulóz	38.4
Polivinil-acetát-ftalát	3.6
Sztearinsav	18
Összesen	120

10. Táblázat. II.10. Példa.

Összetétel	Kapszulánkénti mennyiség (mg)
Morfin-szulfát	60
Etil-cellulóz	34,8
Polivinil-acetát-ftalát	7,2
Sztearinsav	18
Összesen	120

**II.11.-14. Példák.****Szabályozott hatóanyag-leadású oxikodon készítmények.**

A II.6. példabeli formulálást alkalmazzuk oxikodon-hidrokloridra. Tekintettel az oxikodon nagyobb hatékonyságára, csak 20 mg hatóanyagot alkalmazunk, a hiányzó 40 mg-ot talkummal helyettesítjük. (12.példa). A II.11. példa szerint a hiányzó mennyiséget nem pótoljuk. Csak a SGF-ben vagy csak a SIF-ben vizsgálva az Eudragit L alkalmazása a készítményt kevésbé pH-függővé teszi. Az eredmények a 7.ábrán láthatók.

11. Táblázat. II.11. Példa.

Összetevők	Mennyiség(mg)/kapszula	A készítmény százalékos összetétele (%)
Oxikodon-HCl	20	25
Eudragit RSPO	36	45
Eudragit L-100	6	7,5
Sztearinsav	18	22,5
Összesen	80	100

A pelleték előállítása és a kioldási vizsgálat ugyanaz, mint azt a II.6. példában leírtuk.

A fenti kapszulák az alábbi 11.a. táblázat szerinti kioldási értékeket eredményezték:

11.a. Táblázat

Idő(óra)	1	2	4	8	12	18	24
Atlagosan kioldódott hatóanyag-mennyiség (%):	14	29	45	66	81	94	101

12. Táblázat. II.12. Példa.

Összetevők	Kapszulánkénti mennyiség
	(mg)
Oxikodon-HCl	20
Eudragit RSPO	36
Eudragit L-100	6
Sztearinsav	18
Talkum	40
Összesen	120

**II.13. Példa.**

Naponta egyszer beveendő oxikodon kapszulákat állítunk elő a II.6. példában leírt technológia alkalmazásával. A készítményt a 13. táblázat mutatja.

13. Táblázat. II.13. Példa.

Összetevők	Mennyiség(mg) /kapszula	A készítmény százalékos összetétele (%)
Oxikodon- hidroklorid	20	25
Eudragit RSPO	39	48,75
Eudragit L-100	3	3,75
Sztearinsav	18	22,5
Összesen	80	100

A pelleteket ugyanúgy állítjuk elő, mint a II.6. példában, de egy kapszulába 80 mg pelletet teszünk, úgy, hogy egy kapszula 20 mg oxikodon- hidrokloridot tartalmazzon.



A kapszulákat az alábbi kioldási vizsgálatnak vetjük alá:

1. Készülék: USP II típusú (keverőlapátos),  
100 ford/perc, 37 C°.
2. Közeg: a) 900 ml mesterséges gyomornedv (SGF),  
pH 1,2, enzim nélkül, vagy  
b) 900 ml mesterséges bélmedv (SIF),  
pH 7,5, enzim nélkül.
3. Analitikai módszer: HPLC.

A kioldási eredményeket a 13.a. táblázat mutatja.

13.a. Táblázat

Idő (óra)	1	2	4	8	12	18	24
Átlagosan kioldódott hatóanyag-mennyiség (%), (SGF)	13	20	29	41	51	62	71
Átlagosan kioldódott hatóanyag-mennyiség (%), (SIF)	14	21	31	44	57	68	80

#### II.14. Példa.

Olyan szabályozott hatóanyag-leadású oxikodon-hidroklorid tabletták előállításához, amelyek jobban oldódnak alacsonyabb pH-n, az alábbi formulát használtuk:

14. Táblázat. II.14. Példa.

Összetevők	Mennyiség (mg) / kapszula	A készítmény százalékos összetétele (%)
Oxikodon-hidroklorid	40	30.8
Eudragit RS30D (szilárd)	14	10.8
Porlasztva szárított laktóz	35.25	27.1

PVP	5	3.9
Triacetin	2	1.5
Sztearilalkohol	25	19.2
Talkum	2.5	1.9
Magnézium sztearát	1.25	0.9
Filmbevonat	5	3.9
Összesen	120	100

A teljes gyártás műveleti utasítása:

1. Kevertess RS30D-t (szuszpendálva) és triacetint 5 percig.
2. Helyezd a porlasztva szárított laktózt, oxikodon-hidrokloridot, PVP-t a fluidizációs szárítóba.
3. Permetezd rá a szuszpenziót a fluidizálandó porokra.
4. Szitáld át Comil szitán a granulákat, hogy ne legyenek rögösek.
5. Olvaszd meg a sztearil-alkoholt 70 C°-on.
6. Egy Collette féle keverőben építsd be a megolvasztott sztearil-alkoholt a száraz granulákba.
7. A viaszozott granulákat helyezd szárítótálcára és hagyd azokat megdermedni.
8. Szitáld át Comilon (?) a granulákat.
9. Egy Collette-keverőben keverd össze a viaszozott granulákat talkummal és magnézium-sztearáttal.
10. Egy rotációs tablettázógépen sajtold a megkent granulákat tablettákká.
11. Lásd el a tablettákat filmbevonattal.

Ezeket a tablettákat azután a II.13. példában leírt kioldási vizsgálatoknak vetjük alá. A kapott eredmények a 14.a. táblázatban láthatók.

14.a. Táblázat

Idő(óra)	1	2	4	8	12
Átlagosan kioldódott hatóanyag-mennyiség (%), (SGF)	39	53	70	90	99
Átlagosan kioldódott hatóanyag-mennyiség (%), (SIF)	35	48	65	83	93

**II.15.-II.19. Példák. Szabályozott hatóanyag-leadású hidromorfon készítmények.**

**II.15. és II.16. Példa.**

A II.6. példában alkalmazott formulát alkalmazzuk hidromorfon- hidrokloridra. A hidromorfon nagyobb hatékonysága miatt csak 8 mg hatóanyagot használunk. A hiányzó 52 mg-ot 52 mg talkummal (16. példa), illetve 52 mg segédanyaggal (vagyis: a talkumon kívül a többi segédanyag összesen 52 g-ra növelt mennyiségével) pótoljuk. Az eredmények a 8. ábrán láthatók.

5. Táblázat. II.15. Példa.

Összetevők	Mennyiség (mg) / kapszula
Hidromorfon-hidroklorid	8
Eudragit RSPO	67.2
Eudragit L-100	11.2
Sztearinsav	33.6
Összesen	120

16. Táblázat. II.16. Példa.

Összetevők	Mennyiség (mg) /kapszula
Hidromorfon- hidroklorid	8
Eudragit RSPO	36
Eudragit L-100	6
Sztearinsav	18

Talkum	52
Sztearilalkohol	25
Talkum	2,5
Összesen	120

### II.17. Példa.

Naponta egyszer beveendő hidromorfon-hidroklorid kapszulákat állítottunk elő a 6. példában leírt technológia alkalmazásával. A készítményt a 17. táblázat mutatja.

17. Táblázat. II.17. Példa.

Összetevők	Mennyiség (mg)/ kapszula	A készítmény százalékos összetétele (%)
Hidromorfon-HCl	8	10
Eudragit RSPO	53	66,25
Sztearilalkohol	19	23,75
Összesen	80	100

A pelletezési gyártási eljárás azonos a 6. példában leírttal, azzal a különbséggel, hogy 1,0 mm átmérőjű 1,0 mm hosszú pelleteket állítottunk elő. A kapszulák tartalma 80 mg, ebből 8 mg a hatóanyag hidromorfon-hidroklorid).

Az előállított kapszulákat a 6. példában leírt kioldási vizsgálatnak vetettük alá. A kapott kioldási eredmények az alanti 17.a. táblázatban láthatók.

17.a. Táblázat.

Idő(óra)	1	2	4	8	12	18	24
Átlagosan kioldódott hatóanyag-mennyiség(%):	17	28	32	45	56	69	82

### II.18 Példa.

Naponta egyszer beveendő hidromorfon-hidroklorid kapszulákat állítottunk elő a 6. példában leírt technológia alkalmazásával. A készítményt a 18. táblázat mutatja.

18. Táblázat. II.18. Példa.

Összetevők	Mennyiség (mg)/ kapszula	A készítmény százalékos összetétele (%)
Hidromorfon- hidroklorid	8	10
Eudragit RSPO	48	60
Sztearilalkohol	24	30
Összesen	80	100

A pelletezés gyártási eljárása és a kioldási módszer azonosak a 6. példában leírtakkal.

A fenti tabletták talált kioldási eredményei a 18.a. táblázatban láthatók.

18.a. Táblázat.

Idő(óra)	1	2	4	8	12	18	24
Átlagosan kioldódott hatóanyag-mennyiség (%):	23	29	40	56	69	84	96

**II.19 Példa.**

Naponta egyszer beveendő hidromorfon- hidroklorid kapszulákat állítunk elő a 6. példában leírt technológia alkalmazásával. A készítményt a 19. táblázat mutatja.

19. Táblázat. II.19. Példa.

Összetevők	Mennyiség(mg) / kapszula	A készítmény százalékos összetétele (%)
Hidromorfon-HCl	8	10
Eudragit RSPO	41.5	51.9
Eudragit L-100	8.5	10.6
Sztearinsav	22	27.5
Összesen	80	100

A pelleték gyártási eljárása és a kioldási módszer azonosak a II.6. példában leírtakkal.

A fenti tablettáknál talált kioldási eredmények a 18.a. táblázatban láthatók.

18.a. Táblázat.

Idő(óra)	1	2	4	8	12	18	24
Átlagosan kioldódott hatóanyag-mennyiség(%):	4	14	36	52	64	75	84

**II.20. Példa.**

Ebben a példában a biohasznosítást vizsgáltuk. Tizennégy betegnek adtuk be a II.3. példa szerint előállított morfin-szulfát készítményt. Az eredmények a 20. táblázatból olvashatók ki és a 10. ábrán láthatók.

20. Táblázat.

Csoport	AUC	Cmax	Tmax
II.3.példa, éheztetettek	230	15,7	2,1
II.3.példa, kaptak táplálékot	230	14,0	3,2

Ezekből az adatokból kitűnik, hogy a készítmény ideális jelöltje egy olyan naponta egyszer beadandó elnyújtott hatóanyag-leadású terméknek, amelynek nincs táplálék-effektusa. AUC (area under the curve = a görbe alatti terület).

**II.21. Példa.**

60 mg morfin-szulfátot tartalmazó fröccsöntött multipartikulátumokat tartalmazó kapszulák biohasznosítása.

A II.6. példa morfin-kapszuláinak a biohasznosítását vizsgáljuk 12 önkéntes egészséges férfi vizsgálatával. A 60 mg hatóanyagot tartalmazó kapszulákat egyetlen adagban adjuk be éhgyomorra vagy táplálékkal egy cross-over (kereszt-kísérletes) tanulmány keretében. Szabályos időközönként vérmintákat veszünk és tömegspektrográfós gázkromatográfiával (G/GS) meghatározzuk morfin-koncentrációikat. A mért adatokból kiszámítjuk az alábbi 21. táblázatban közölt farmakokinetikai paramétereket.

21. Táblázat

Kezelés	AUC ng.h/ml	Cmax ng/ml	Tmax h
Éhgyom	228	15,7	2,1
Táplált	210	14,0	3,2

Ha a jellegzetes vérszinteket a forgalomban levő MS-Continnal® hasonlítjuk össze, amelynek 30 mg morfin- szulfátot tartalmazó tablettáit naponta kétszer kell éhgyomorra beadni, látható, hogy a II.6. példa kapszulái alkalmasak a naponta egyszer történő beadásra. A 24. órában mért vérszintjei jóval az MS-Continénál magasabbak és a terápiás tartományba esnek (11. ábra).

**II.22. Példa.** 20 mg-os OXY-MEM kapszulák biohasznosítása.

A II.11. és a II.13. példák oxikodon-kapszuláinak biohasznosítását vizsgáljuk 10 önkéntes egészséges férfin. A II.13. példa kapszuláit táplálékkal együtt és a nélkül is vizsgáljuk, a II.11. példáit csak éhgyomorra. A tanulmányt egyetlen adaggal négyes cross-over elrendezésben vizsgáljuk. Szabályos időközökben vérmintákat veszünk és tömegspektrográfós gázkromatografiával (GC/GS) meghatározzuk oxikodon koncentrációikat. A mért adatokból kiszámítjuk az alábbi 22. táblázatban közölt farmakokinetikai paramétereket.

22. Táblázat

Kezelés	AUC ng.h/ml	Cmax ng/ml	Tmax h
II.13 Példa éhgyom.	207	9,7	5,3
táplált	261	14,8	6,4
II.11. Példa éhgyom.	244	12,9	6,0
Oxikontin éhgyom.	249	20,8	3,2

A fenti adatokból kitűnik, hogy mind a II.11. példa, mind a II.13 példa, de kivált az utóbbi alkalmas a napi egyszeri adagolásra. Ezt grafikusán a 12. ábrán mutatjuk be.

**II.23. Példa A II.14. példa tablettáinak biohasznosítása.**

A II.14. példa szabályozott hatóanyag-leadású oxikodon tabletták biohasznosítását vizsgáltuk 25 egészséges önkéntesen.

A tablettákat táplálékkal vagy a nélkül adjuk be, a vizsgálatok egyetlen adaggal, véletlenszerűsített (randomizált) cross-over elrendezésben. A vérmintákat szabályos időközökben vesszük és tömegspektrográfós gázkromatográfiával (GC/MS) határoztuk meg oxikodon koncentrációikat. A vérplazma oxikodon koncentrációjának az idő függvényében történt változásait a 13. ábra szemlélteti. Az adatokból az alábbi 22. táblázatban feltüntetett farmakokinetikai paramétereket számítjuk ki: 23. Táblázat

Kezelés	AUC ng.h/ml	Cmax ng/ml	Tmax h
II.14.pl. éhgyom	422	39.3	3.1
táplált	416	35.3	4.8

Meglepetéssel tapasztaljuk, hogy a szabályozott hatóanyag-leadású oxikodon-HCl készítménynek, amely alacsony pH-értékeknel könnyebben oldódik, nem mutat számottevő táplálékhatást. A C<sub>max</sub> adatokból látható, hogy akár táplálékkal együtt vették be a gyógyszert, akár táplálék nélkül, a vérminták oxikodon-szintjében nincs szignifikáns különbség ( $35.3 / 39.3 = 0.9$ ). Az AUC (area under the curve = a görbe alatti terület) adatok alapján úgy tűnik, hogy táplálékkal vagy táplálék nélkül hasonló hatóanyag-mennyiségek szívódnak fel ( $416/422 = 0,986$ ).

#### II.24. Példa. 8 mg-os HH-MEM kapszulák biohasznosítása.

A II.17. és II.18. példák hidromorfon-kapszuláinak biohasznosítását vizsgáljuk 12 önkéntes egészséges férfin egyszerű adagokban ötirányú cross-over elrendezésben. A vizsgálat alanyai vagy 8 mg-os (azonnali hatóanyag-leadású) Dilaudid tablettát, vagy 8 mg-os HH-MEM kapszulákat kapnak. A Dilaudid tablettákat egy éjszakai koplaltatás elteltével adjuk be, a MEM kapszulákat éheztetéssel vagy éheztetés nélkül. A vérmintákat szabályos időközökben vesszük és tömegspektrográfós gázkromatográfiával (GC/MS) határoztuk meg hidromorfon koncentrációikat. Az adatokból az alábbi 24. táblázatban feltüntetett farmakokinetikai paramétereket számítjuk ki.

24. Táblázat.

Kezelés	AUC ng.h/ml	Cmax ng/ml	Tmax h
II.17.pl. éhgyom.	19,00	0,72	6,8



táplált	20,10	0,75	2,4
II.18.pl. éhgyom.	19,23	0,76	3,9
táplált	21,47	0,93	1,9
Dilaudid éhgyom.	14,55	3,69	0,7

Az adatok alapján mind a II.17-es, mind a II.18-as készítmény naponta egyszeri beadásra alkalmas, egyiknek sincs táplálék-effektusa, és a II.17. példa tényleg ideálisnak látszik. A II.17. példa adatait grafikusán a 14. ábra, a II.18.-ét a 15. ábra mutatja be.

#### **II.25. Példa. 8 mg-os HH-MEM kapszulák biohasznosítása stacionárius állapotban.**

Hogy a stacionárius állapot plazma-szintjeit és a táplálék hatását a hidromorfonra meghatározzuk, egyadagos, kétirányú cross-over tanulmányt végzünk 12 önkéntes egészséges férfin.

A vizsgált személyek vagy 6 óránként 4 mg (azonnali hatóanyag-leadású) Dilaudidot, vagy 24 óránként egyszer 16 mg 17. példa szerinti kapszulát kapnak. Előre meghatározott időpontokban vénásvér-mintákat veszünk. A hidromorfon plazmakoncentrációit tömegspektrográfós gázkromatográfia (GC/MS) segítségével számszerűsítjük.

A 4. nappal kezdődő farmakokinetikai paramétereket számíjuk ki. Ezek a 25. táblázatban találhatóak és az eredményeket a 16. ábra grafikusán is ábrázolja. Az adatokból világosan kitűnik, hogy a II.17. példa szerinti készítmény akár egyszeri, akár többszöri adagolásra alkalmas, ideális termék.

25. Táblázat.

Kezelés	AUC ng.h/ml	Cmax ng/ml	Cmin ng/ml	Tmax
II.17 pld	36,08	2,15	1,49	5,8
Dilaudid	33,53	3,44	0,94	1,6

#### **II.26. Példa. 8 mg-os HH-MEM kapszulák biohasznosítása.**

Hogy megállapítsuk a hidromorfon MEM kapszulák biohasznosítását és táplálék-effektusát, egyadagos háromutas cross-over tanulmányt végzünk 12 önkéntes egészséges férfin. A vizsgált

személyek egy éjszakán át tartó koplaltatás elteltével vagy 8 mg (azonnali hatóanyag-leadású) Dilaudidot, vagy 8 mg II.19. példa szerinti HH-MEM II. kapszulát (ez értelemzavaróan hibás az eredetiben!!) kaptak, az utóbbiakat táplálékkal vagy táplálék nélkül. Előre meghatározott időpontokban vénásvérmintákat vettünk. A hidromorfon plazmakoncentrációit tömegspektrográfós gázkromatográfia (GS/MS) segítségével számszerűsítettük. Az adatokból az alábbi farmakokinetikai paramétereket számítottuk ki (26. táblázat).

26. Táblázat.

Kezelés	AUC ng.h/ml	Cmax ng/ml	Tmax h
II.19.példa éhgyom.	15,83	0,52	5,6
táplálva	16,55	0,65	4,1
Dilaudid éhgyom.	16,54	3,15	0,8

A fenti adatokból arra lehet következtetni, hogy napi egyszeri adagolásra alkalmas hidromorfon termék előállítható más összetevők segítségével is, mint amiket a II.17. és II.18. példánál alkalmaztunk. Az adatokat grafikusán a 17.ábrán mutatjuk be.

#### II.27. Példa. 200 mg-os Tramadol-HCl SR tablettá.

Az alábbi összetételt használjuk a granuláláshoz és (az azt követő) tablettázáshoz:

27. Táblázat.

Összetevők	Mennyiség (mg) / tablettá	Százalék a készítményben
Tramadol-HCl	200	53.4
Eudragit RSPO	74	19.8
Tributil-citrát	14.8	4.0
Sztearilalkohol	74	19.9
Talkum	7.4	2.0
Mg-sztearát	3.8	1.0
Összesen	374	100

### **Granulagyártás**

a. Az extruder rendszer leírása. - Az ikercsavaros extruder egy pár ellentétes irányba forgó csavarból és egy fűtő/hűtő zónákkal ellátott hordóblokkból állt. A szálasított extrudátumot a szállítószalagon hagytuk megdermedni és a kívánt méretű pelletekre vágtuk fel.

b. Gyártástechnológiai utalítások:

1. Elegyítsd a hatóanyagot és az összes segédanyagot -a talkum és a magnézium- sztearát kivételével- egy megfelelő keverőgépben.
2. Helyezd el a keveréket a poradagoló tartályban.
3. Állítsd az extruder fűtőzónáit kb. 65 C°-ra.
4. Állítsd be a csavarok forgássebességét 40 ford/perc-re.
5. Indítsd el az adagolót és a szállítószalagot.
6. A segédanyagok megolvadása és a hatóanyagnak az olvadékba történő beágyazódása elteltével extrudáld (csavarsajtold) a viszkózus tömeget spagetti-szerű fonalak alakjában.
7. Az extrudátum (kisajtolt anyag) megdermed és megkeményedik, mialatt a szállítószalagon van.
8. A fonalas extrudátumot 2 mm átmérőjű és 2-8 cm hosszúságú pelletekre vágd.

### **Tablettázás.**

A pelleteket egy megfelelő szitán keresztül granulátummá daráljuk. A granulákat talkummal és magnézium sztearáttal elegyítjük. A keveréket tablettázógépen kapszulaalakú tablettákká préseljük.

### **Kioldási módszer.**

1. Készülék - USP II. típusú (keverőlapátos),  
100 ford/perc, 37 C°.
2. A tablettát ráhelyezzük meríthető tartójára és belemerítjük az edénybe.
3. Közeg - 900 ml pH 6,5 foszfátpuffer-oldat.
4. Analitikai módszer - Nagy teljesítményű folyadék-  
kromatográfia.

A fenti tabletták a következő kioldási eredményeket szolgáltatják:

27.a. Táblázat.

Idő(óra)	1	2	4	8	12	18	24
Átlagosan kioldódott hatóanyag-mennyiség(%)	24	33	45	61	71	82	88

**II.28. Példa. 200 mg-os Tramadol-HCl SR tablettá.**

Az alábbi összetételt használtuk a fröccsöntött granuláláshoz és (az azt követő) tablettázáshoz:

28. Táblázat.

Összetevők	Mennyiség (mg) / tablettá	Százalék a készítményben
Tramadol-HCl	200	44,1
Etil-cellulóz	110	24,3
Tributil-citrát	22	4,9
Sztearilalkohol	110	14,3
Talkum	7,4	1,6
Mg-sztearát	3,4	0,8
Összesen	453,2	100

A gyártástechnológia és kioldási módszer azonos a II.27. példában leírtakkal. További kioldási médiumok: pH 1,2-es mesterséges gyomornedv enzim nélkül (SGF), pH 7,5-es mesterséges bélmedv enzim nélkül (SIF) és egy pH 4 értékű foszfát- puffer oldat.

A tabletták a következő kioldási eredményeket adják::

28.a. Táblázat.

Idő(óra)	1	2	4	8	12	18	24
Átlagosan kioldódott hatóanyag-mennyiség (%)							
SGF:	18	26	35	49	59	70	80
pH 4:	17	25	34	49	60	73	83
pH 6,5:	17	23	33	46	57	70	81
SIF:	17	23	32	45	56	68	78

Ezen eredmények szerint a Tramadol SR tabletták kioldási profilja a különböző pH-értékű közegekben nagyon hasonlít egymáshoz. Más opiátok hasonló készítményival szerzett tapasztalataink alapján megállapíthattuk, hogy az a készítmény, amelynek a kioldási profilja függetlennek mutatkozik a pH-tól, in vivo mindig a táplálék befolyásától mentes, azonos kioldási profilt fog nyújtani.

A fenti példákat nem szántuk kizárólagosaknak. A jelen találmány számos más változata is nyilvánvaló lesz a szakember számára; ezeket az alábbi szabadalmi igénypontok hatálya alá esőknek kell tekinteni.

## Szabadalmi igénypontok.

1. Késleltetett hatóanyag-leadású gyógyszerkészítmény, amely fröccsöntött elegy formájában tartalmaz:

valamely gyógyszer-hatóanyagot és

egy vagy több hidrofób anyagot, amely lehet valamely alkil-cellulóz, akril- és metakrilsav polimerek és kopolimerek, sellak, zein, hidrogénezett ricinus-olaj, hidrogénezett növényi olaj és ezeknek a keverékei, valamint

késleltető anyagot, mégpedig további késleltető hatást biztosító egy vagy több olvadékony hidrofób vivőanyagot, amely lehet természetes vagy szintetikus viasz, zsírsavak, zsíralkoholok és ezek keverékei,

mimellett a mondott olvadékony hidrofób vivőanyagnak az olvadáspontja  $30\text{ C}^\circ$  és  $200\text{ C}^\circ$  között van;

a mondott fröccsöntött elegyt olyan egységadagokra va osztva, amelyek a mondott gyógyszer-hatóanyagnak olyan hatékony mennyiségét tartalmazzák, amely képes a kívánt gyógyászati hatást kifejteni, és kb. 8 óra és 24 óra közé eső időtartamon át biztosítják a mondott gyógyszer-hatóanyagnak a késleltetett leadását.

2. Az 1. igénypont szerinti készítmény, amelyben a mondott extrudátum egy fonálalakú mátrix, amelyet kb. 0,1-5 mm hosszúságú részecskékké (multipartikulátumokká) vágunk.

3. Az 1. igénypont szerinti készítmény, amelyben a mondott extrudátum átmérője kb. 0,1 mm és kb. 5 mm között van.

4. Az 1. igénypont szerinti készítmény, amelyben a mondott gyógyszer-hatóanyag egy opioid analgetikum.

5. A 4. igénypont szerinti készítmény, amelyben az opioid analgetikum a következők bármelyike:

alfetanil, allilprodin, anileridin, benzilmorfin, bezitramid, buprenorfin, butorfanol, ciklazocin, dezomorfin, dextromoramid, dezocin, diampromid, dihidrokodein, dihidromorfin, dimenoxadol, dimepheptanol, dimetiltiambuten, dioxafetilbutirát, dipipanon, eptazocin, etoheptazin, etilmetiltiambuten, etilmorfin, etonitazen, fenadoxon, fenazocin, fenomorfan,

fenopiperidin, fentanil, heroin, hidrokodon, hidromorfon, hidroxipetidin, izometadon, ketobemidon, klonitazen, kodein, levallorfan, levorfanol, levofenacil-morfan, lofentanil, meperidin, meptazinol, metazocin, metadon, metopon, mirofin, morfin, nalbufin, nalorfin, narcein, nikomorfin, norlevorfanol, normetadon, normorfin, norpipanon, opium, oxikodon, oximorfon, papaveretum, pentazocin, piminodin, piritramid, propheptazin, promedol, properidin, propiram, tramadol propoxifen, sufetanil, tramadol, tilidin, ezeknek a sói és ezeknek a keverékei.

6. Az 1. igénypont szerinti extrudátum, amelyben az opioid analgetikum a következők bármelyike:  
morfin, kodein, hidromorfon, hidrokodon, oxikodon, oximorfon, dihidrokodein, dihidromorfin, tramadol és ezeknek a keverékei.

7. A 2. igénypont szerinti készítmény, amelyben a mondott részecskék hatékony adagját tartalmazó egységnyi dózist egy zselatin- kapszula tartalmazza.

8. A 2. igénypont szerinti készítmény, amelyben a mondott részecskék hatékony adagját tartalmazó egységnyi dózis tablettává préselt állapotban van.

9. A 8. igénypont szerinti készítmény, amelyben a gyógyszer-hatóanyag tramadol.

10. A 7.igénypont szerinti készítmény, amelyben a gyógyszer-hatóanyag egy opioid analgetikum, mégpedig a morfinból, kodeinből, hidromorfonból, hidrokodonból, oxikodonból, oximorfonból, dihidrokodeinből, dihidromorfinból, tramadolból és ezek keverékeiből álló csoportból kiválasztott.

11. A 10. igénypont szerinti készítmény, amelynek kivett minőségében (az USP keverőlapátos vagy kosaras módszerével 100 ford./perc-nél 37°C-on 900 ml 1,6 és 7,2 közötti pH-értékű vizes pufferoldatban történő meghatározások alapján)

egy óra elteltével 1-42,5 t% opioid hatóanyag,  
két óra elteltével 5-65 t% opioid hatóanyag,  
négy óra elteltével 15-85 t% opioid hatóanyag,  
hat óra elteltével 20-90 t% opioid hatóanyag,  
12 óra elteltével 35-95 t% opioid hatóanyag,  
18 óra elteltével 45-100 t% opioid hatóanyag és  
24 óra elteltével 55-100 t% opioid hatóanyag felszabadulását biztosítja.

12. A 10. igénypont szerinti készítmény, amely a plazmaszint csúcsértékét a szájon át történő adagolás után 2-4 órával, előnyösen 4-6 óra elteltével éri el.

13. A 10. igénypont szerinti készítmény, amely 4-12 óra alatt biztosítja a (W<sub>50</sub>) felezési időt.

14. A 10. igénypont szerinti készítmény, amely az opioid olyan gyors kezdeti plazmakoncentráció-növekedését biztosítja, hogy a plazmaszint csúcsa in vivo 2-8 órával az orális beadás elteltével jelentkezik.

15. A 10. igénypont szerinti készítmény, amely az opioid olyan gyors kezdeti plazmakoncentráció-növekedését biztosítja, hogy az abszorpció (reszorpció) felezési ideje [éheztetett állapotban] 1-8 óra az orális beadás után.

16. A 10. igénypont szerinti készítmény, amely (az USP keverőlapátos vagy kosaras módszerével 100 ford./perc-nél 37°C-on 900 ml 1,6 és 7,2 közötti pH-értékű vizes pufferoldatban mért adatok szerint)

egy óra elteltével 12,5 - 42,5 t% opioid hatóanyag, két óra elteltével 25 - 65 t% opioid hatóanyag, négy óra elteltével 45 - 85 t% opioid hatóanyag és nyolc óra elteltével 60 t%-nál több opioid hatóanyag in vitro kioldását biztosítja.

17. Az 1. igénypont szerinti készítmény, amelyben a mondott extrudált elegy alapvetően nem pórusos.

18. Eljárás orális adagolásra alkalmas késleltetett hatóanyag-leadású gyógyszer-extrudátum előállítására  
a z z a l j e l l e m e z v e, h o g y valamely gyógyszer-hatóanyagot elegyítünk

(1) az alkil-cellulózokból, akril- és metakrilsav polimerekből és kopolimerekből, sellakból, zeinből, hidrogénezett castor-olajból, hidrogénezett növényi olajból, és ezeknek a keverékeiből álló csoportból kiválasztott egy vagy több hidrofób anyaggal, és

(2) a természetes vagy szintetikus viaszok, zsírsavak, zsíralkoholok és ezek keverékei közül kiválasztott, további késleltető hatást biztosító egy vagy több olvadékony hidrofób vivőanyaggal;



a mondott olvadákony hidrofób vivőanyagnak az olvadáspontja 30 és 200°C között van és annak a hatóanyag - felszabadulás további lassításához elegendő mennyiségét alkalmazzuk;

a mondott elegyet olyan hőmérsékletűre melegítjük, amely elegendő ahhoz, hogy az elegy annyira meglágyuljon, hogy az extrudálható legyen;

a mondott elegyet 0,1 - 3 mm átmérőjű fonálként extrudáljuk;

a mondott fonalat lehűtjük; és

a mondott fonalat feldaraboljuk, úgy, hogy az extrudátum 0,1 - 5 mm hosszúságú, nem-szferoid részecskékből álljon; és

a mondott nem-szferoid részecskéket olyan egységnyi adagokra osztjuk, amelyek az alkalmazott gyógyszer-hatóanyagnak olyan hatékony mennyiségét tartalmazzák, amely képes a kívánt gyógyászati hatást kifejteni, és kb. 8 óra és 24 óra közé eső időtartamon át biztosítják a gyógyszer-hatóanyagnak a késleltetett leadását.

19. A 18. igénypont szerinti eljárás a z z a l

j e l l e m e z v e, h o g y a mondott gyógyszer-hatóanyag egy opioid analgetikum, amely lehet alfaprodin, alfentanil, allilprodin, anileridin, benzilmorfin, bezitramid, buprenorfin, butorfanol, ciklazocin, dezomorfin, dextromoramid, dezocin, diampromid, dihidrokodein, dihidromorfin, dimenoxadol, dimepheptanol, dimetiltiambuten, dioxafetilbutirát, dipipanon, eptazocin, etoheptazin, etilmetiltiambuten, etilmorfin, etonitazen, fenadoxon, fenazocin, fenomorfan, fenopiperidin, fentanil, heroin, hidrokodon, hidromorfon, hidroxipetidin, izometadon, ketobemidon, klonitazen, kodein, levallorfan, levorfanol, levofenacil-morfan, lofentanil, meperidin, meptazinol, metazocin, metadon, metopon, mirofin, morfin, nalbufin, nalorfin, narcein, nikomorfin, norlevorfanol, normetadon, normorfin, norpipanon, opium, oxikodon, oximorfon, papaveretum, pentazocin, piminodin, piritramid, propheptazin, promedol, properidin, propiram, propoxifen, szufetanil, tramadol, tilidin, valamint ezek sói és ezek keverékei.

20. A 18. igénypont szerinti eljárás a z z a l j e l l e m e z v e, h o g y a részecskék egységnyi adagját zselatin-kapszulába töltjük.

21. A 18. igénypont szerinti eljárás a z z a l j e l l e m e z v e, h o g y a részecskék egységnyi adagját tablettává préseljük.

22. A 18. igénypont szerinti eljárás a z z a l j e l l e m e z v e, h o g y a felmelegített keveréket vákuum-körülmények közt extrudáljuk és ilymódon egy alapvetően nem - pórusos extrudátumot kapunk.

23. Késleltetett hatóanyag-leadású gyógyszerkészítmény, amely valamely opioid analgetikumnak az alkil-cellulózokból, akril- és metakrilsav polimerekből és kopolimerekből, sellakból, zeinből, hidrogénezett castorolajból, hidrogénezett növényi olajból, és ezeknek a keverékeiből álló csoportból kiválasztott egy vagy több hidrofób anyaggal, és a természetes vagy szintetikus viaszok, zsírsavak, zsíralkoholok és ezek keverékei közül kiválasztott, további késleltető hatást biztosító egy vagy több olvadákony hidrofób vivőanyaggal fröccsöntött elegyét tartalmazza; a mondott fröccsöntött elegy olyan egységadagokra osztott állapotban van, amelyek a mondott gyógyszer-hatóanyagnak olyan hatékony mennyiségét tartalmazzák, amely képes a kívánt gyógyászati hatást kifejteni, és kb. 8 óra és 24 óra közé eső időtartamon át biztosítják a mondott gyógyszer-hatóanyagnak a késleltetett leadását.

24. A 23. igénypont szerinti extrudátum, amelyben a mondott opioid analgetikum morfin, kodein, hidromorfon, hidrokodon, oxikodon, oximorfon, dihidrokodein, dihidromorfinl, és/vagy tramadol.

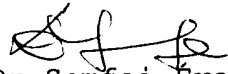
25. Módszer orális adagolásra alkalmas késleltetett hatóanyag-leadású gyógyszer-extrudátum hatóanyag-leadási jellemzőinek a szabályozására a z z a l j e l l e m e z v e, h o g y a késleltetett hatóanyag-leadású gyógyszer-extrudátumot úgy állítjuk elő, hogy a gyógyszer-hatóanyagot összeelegyítjük

(1) az alkil-cellulózok, akril- és metakrilsav polimerekből és kopolimerekből, sellakból, zeinből, hidrogénezett castor-olajból, hidrogénezett növényi olajból, és ezeknek a keverékeiből álló csoportból kiválasztott hidrofób anyaggal, és

(2) kivánt esetben a természetes vagy szintetikus viaszok, zsírsavak, zsíralkoholok és ezek keverékei közül kiválasztott olvadékony hidrofób hatáskésleltető anyaggal; mimellett a mondott olvadékony hidrofób vivőanyagnak az olvadáspontja 30 és 200°C között van; továbbá a mondott elegyet olyan hőmérsékletűre melegítjük, amely elegendő az elegyet annyira meglágyítani, hogy az extrudálható legyen; a mondott elegyet 0,1 - 3 mm átmérőjű fonálként extrudáljuk; a mondott fonalat lehűtjük; kivánt esetben a mondott fonalat feldaraboljuk, hogy a mondott extrudátum részecskéit alkossa; mimellett a módszerhez hozzátartozik, hogy az extrudálási fázisban szabályozzuk a jelenlevő levegőmennyiséget és ezáltal szabályozzuk az így nyert extrudátum pórusosságát.

**SOMFAI & TÁRSAI Kft.**  
1137 Budapest Pozsonyi út 38.

A bejelentő helyett  
a meghatalmazott:



Dr Somfai Éva  
szabadalmi ügyvivő

+17 bp  
1998.08.20.

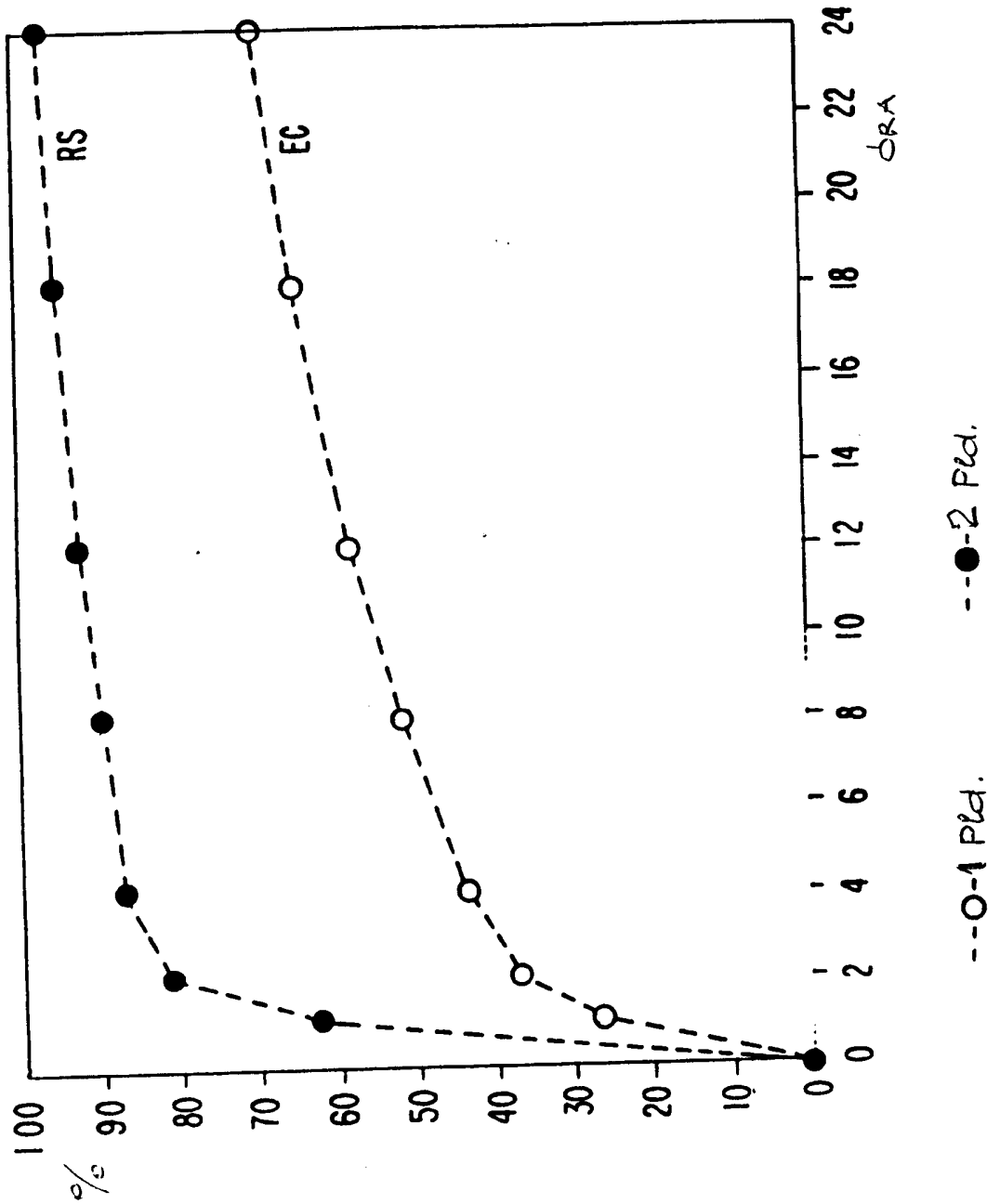
REGISZTRÁCIÓS IRODA  
HUNGÁRIA PATENT OFFICE

P.9800457

270517/1

Dr. SOMFAI ÉVA  
szabadalmi ügyvivő

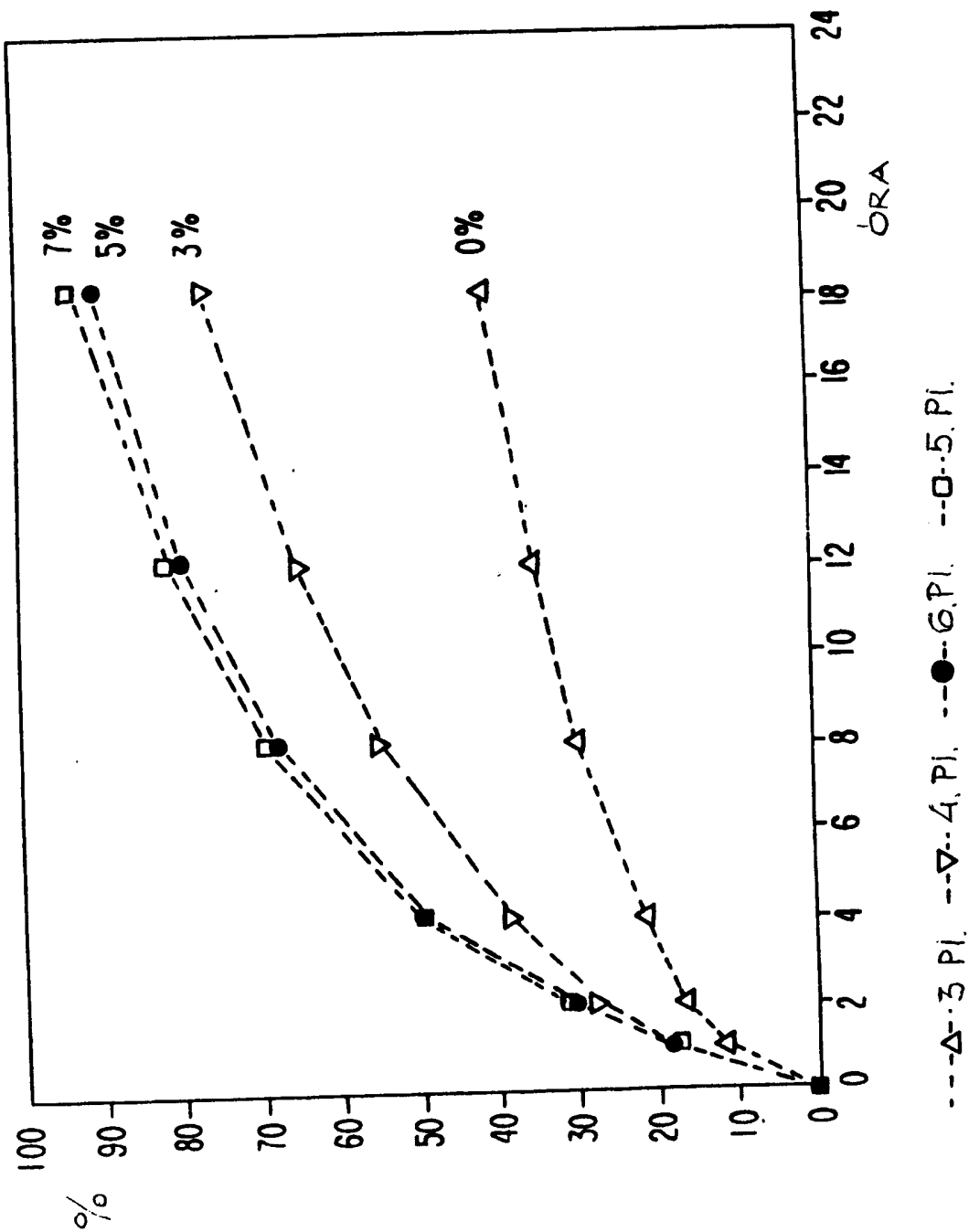
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



1. ÁBRA

*[Signature]*  
Dr. SOMFAI ÉVA  
szabadalmi ügyvivő

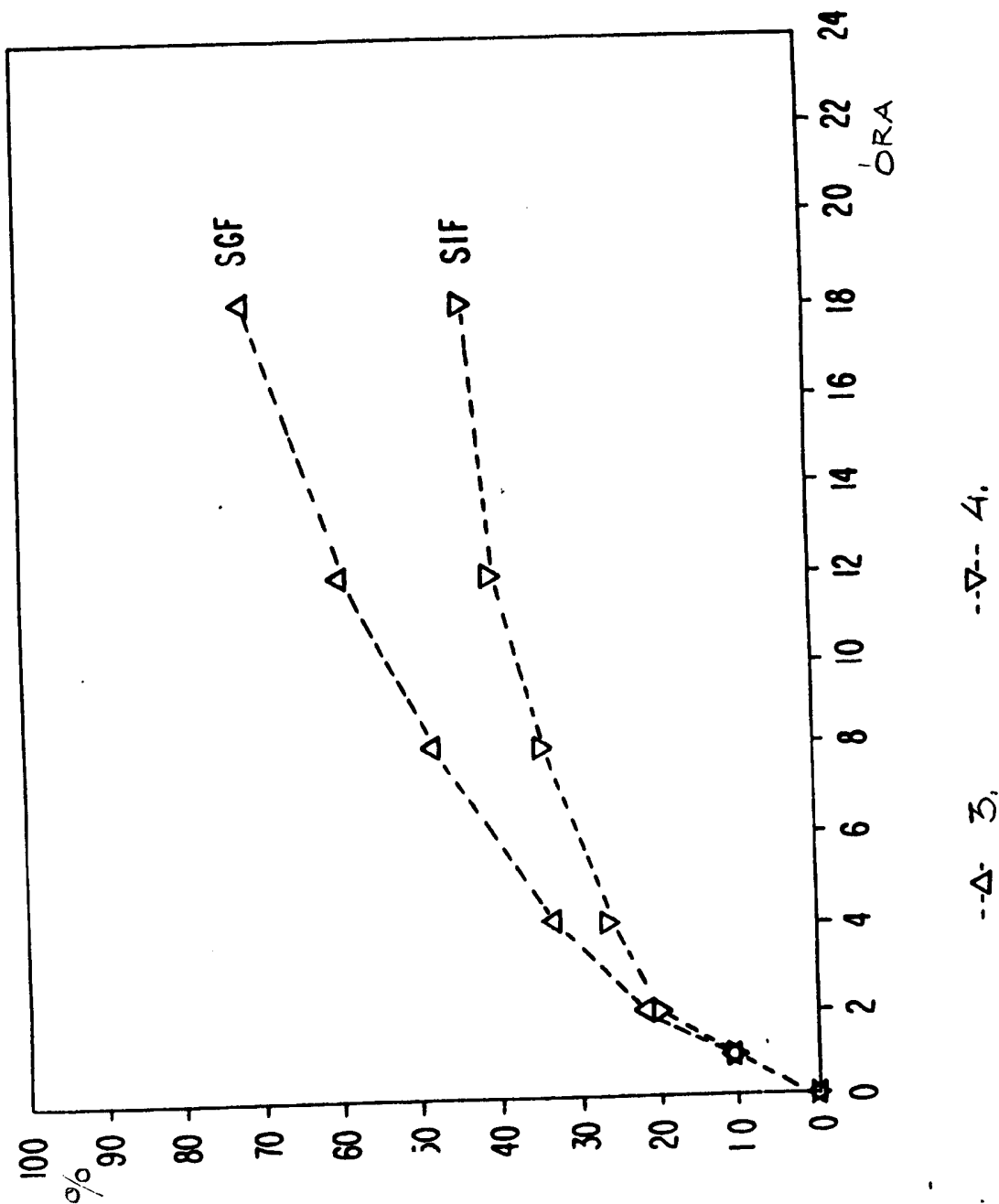
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



2. ÁBRA

Dr. SOMFAI ÉVA  
szabadalmi ügyvivő

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

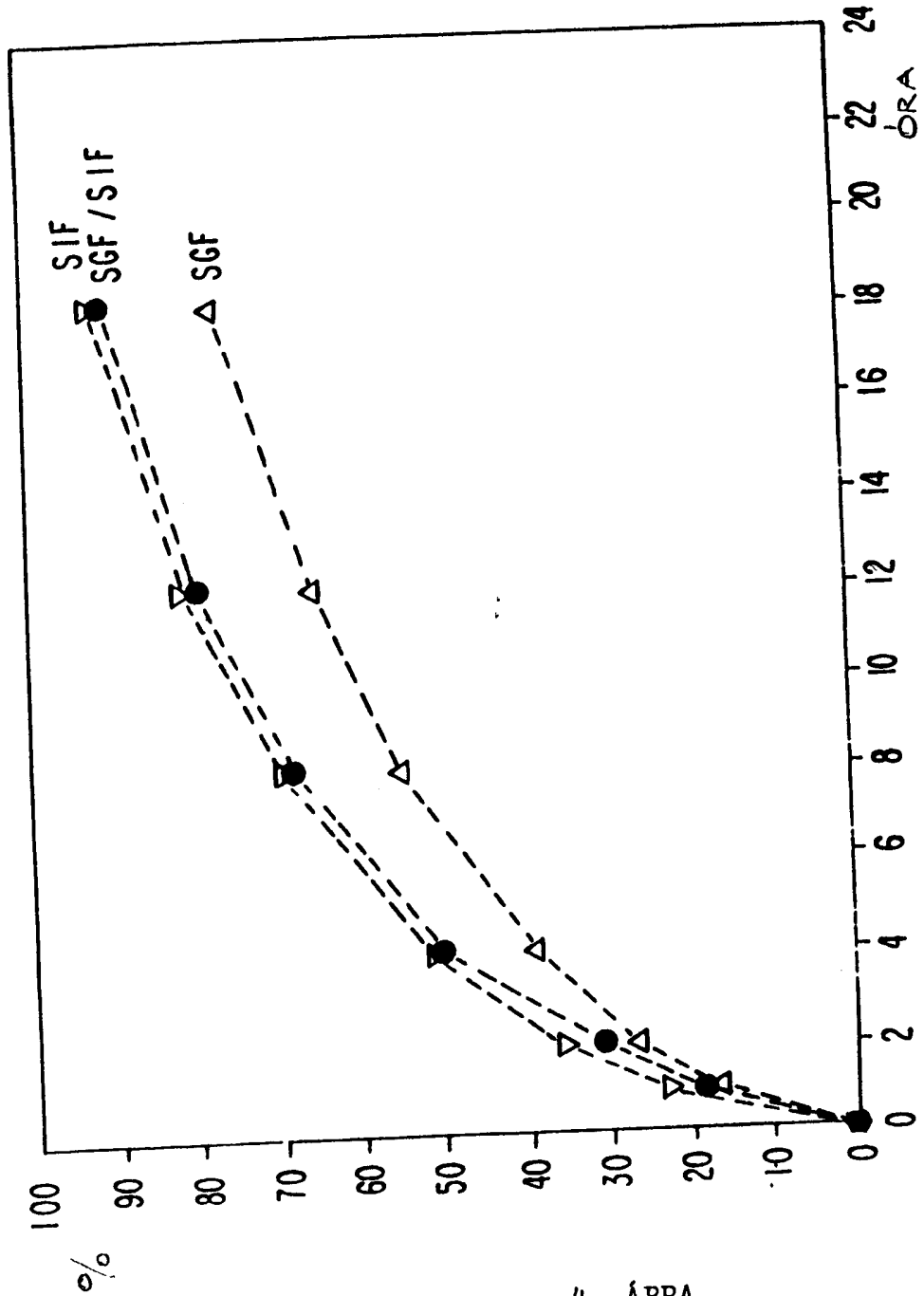


3. ÁBRA

  
Dr. SOMFAI ÉVA  
szabadalmi ügyvivő

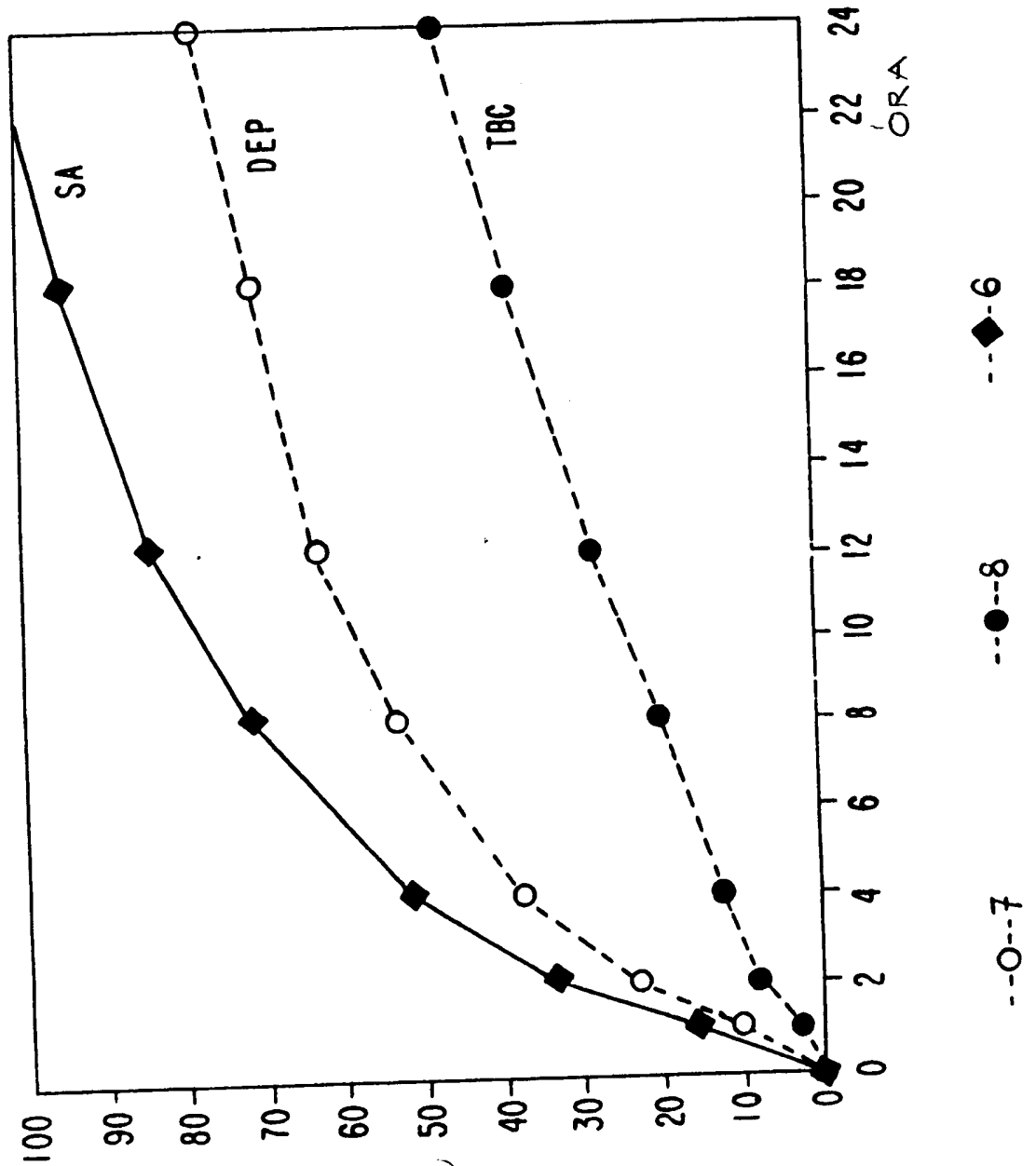
P 9800457

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



  
Dr. SOMFAI ÉVA  
szabadalmi ügyvivő

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

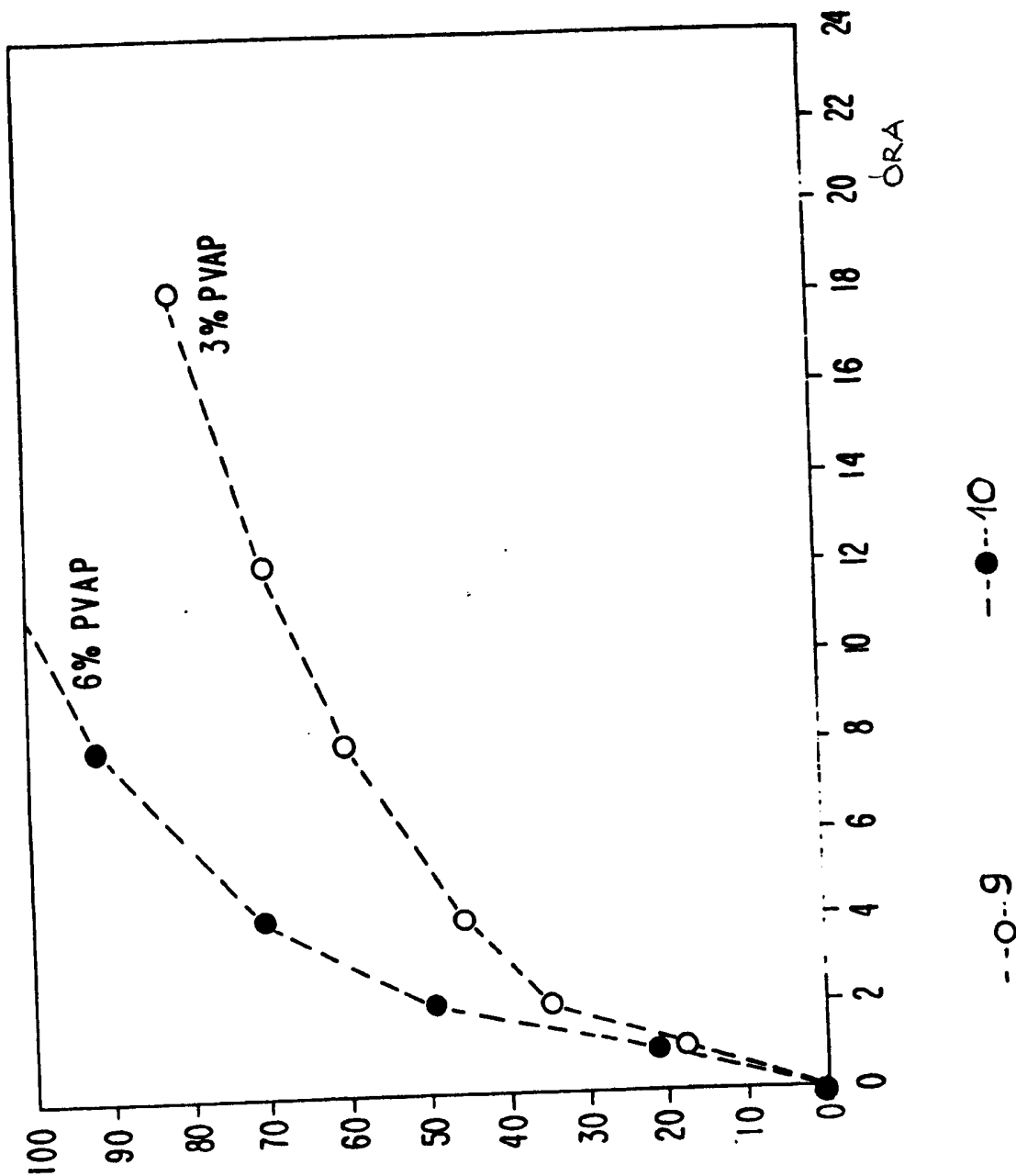


5. ÁBRA



*[Signature]*  
Dr. SOMFAI ÉVA  
szabadalmi ügyvivő

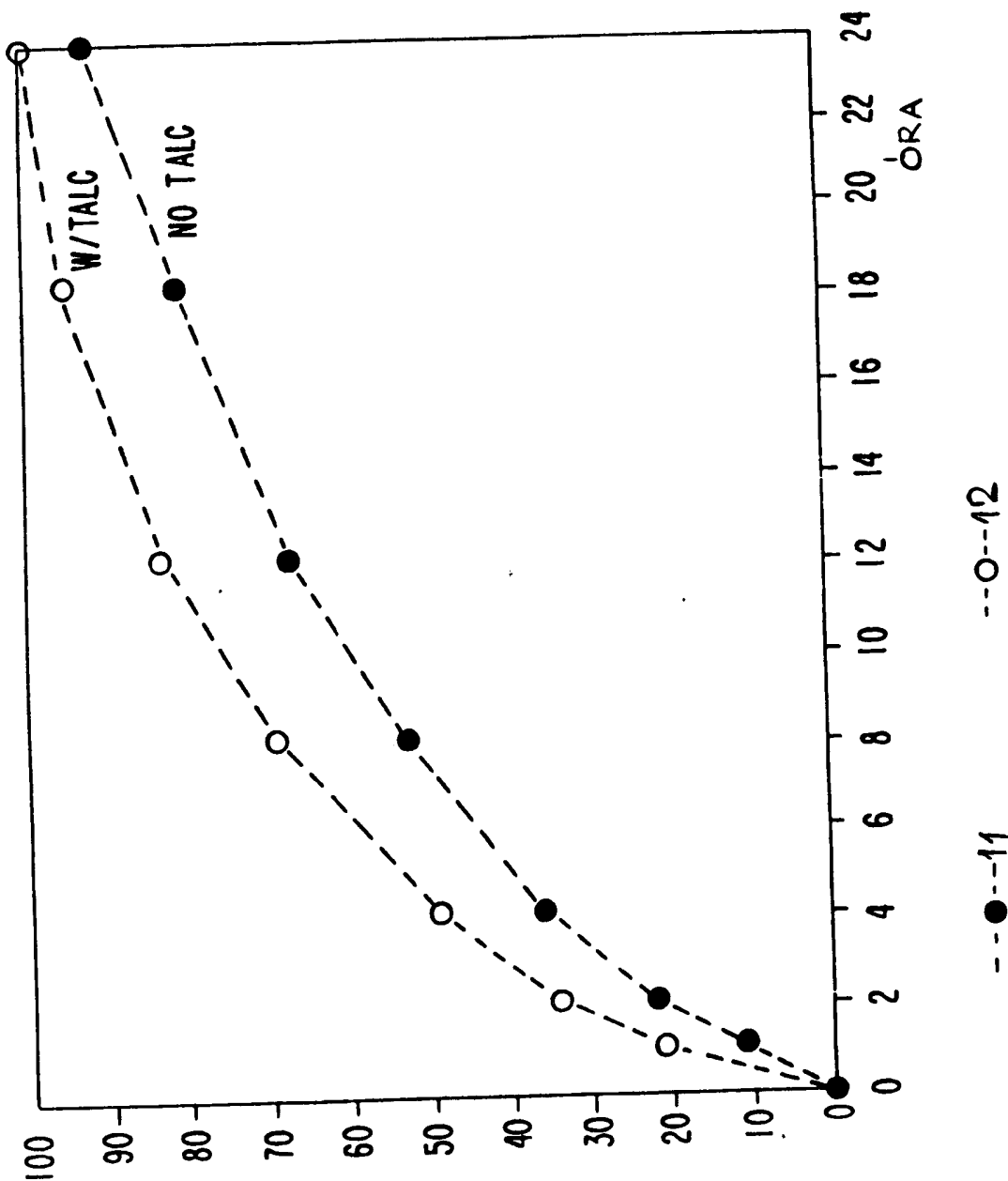
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



6. ÁBRA

*E. S.*  
Dr. SOMFAI ÉVA  
szabadalmi ügyvivő

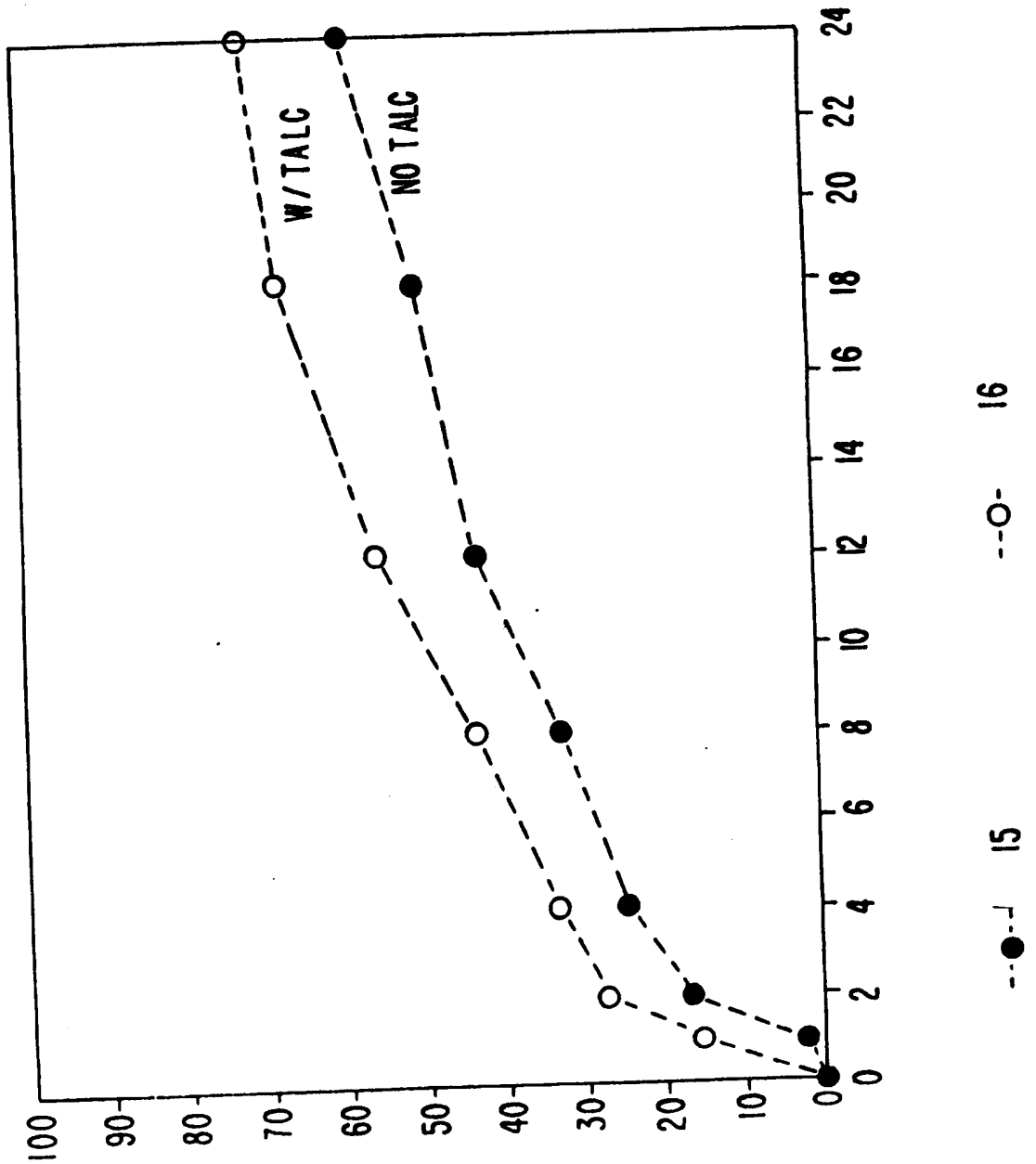
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



7. ÁBRA

  
Dr. SOMFAI ÉVA  
szabadalmi ügyvivő

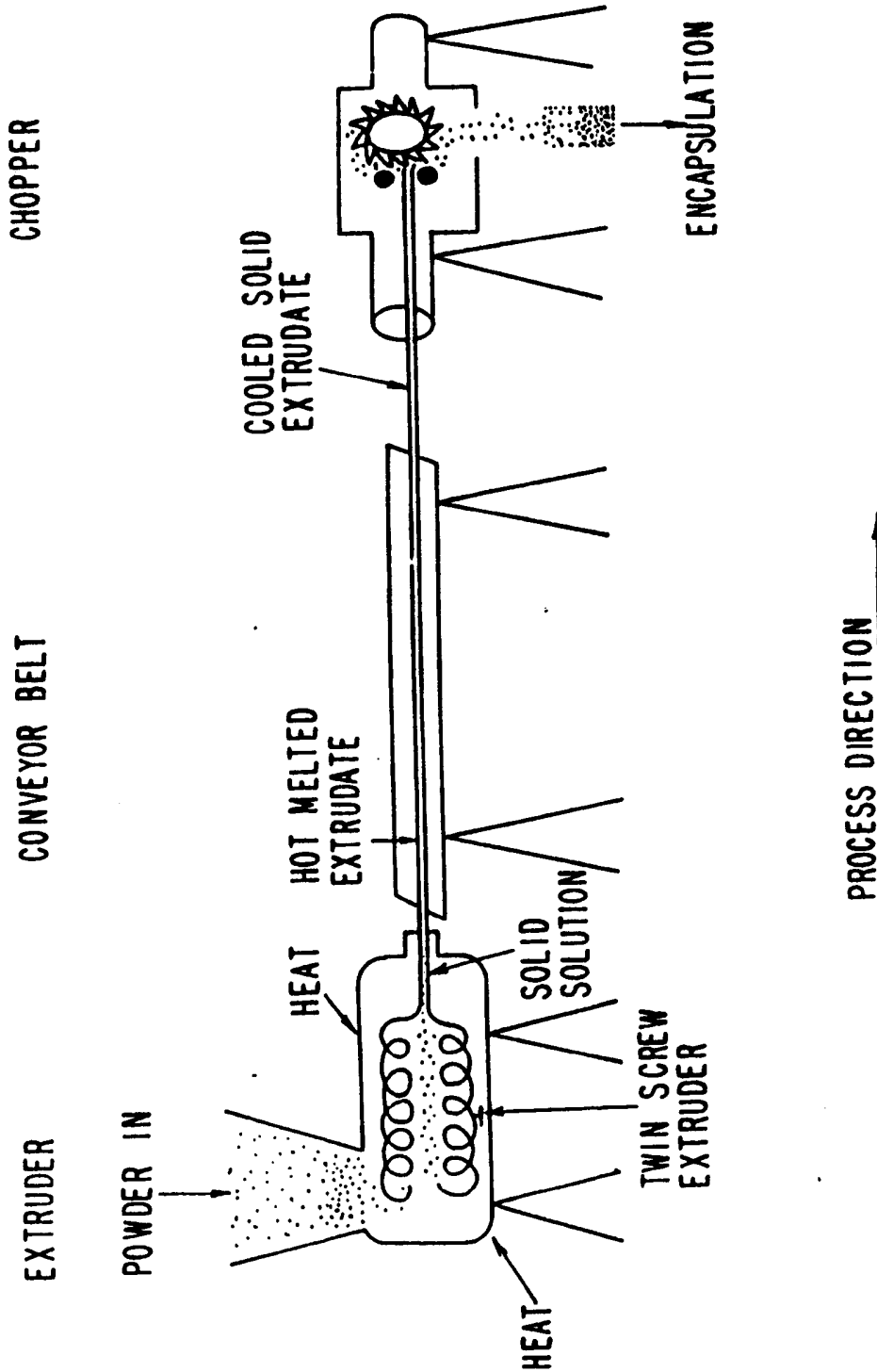
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



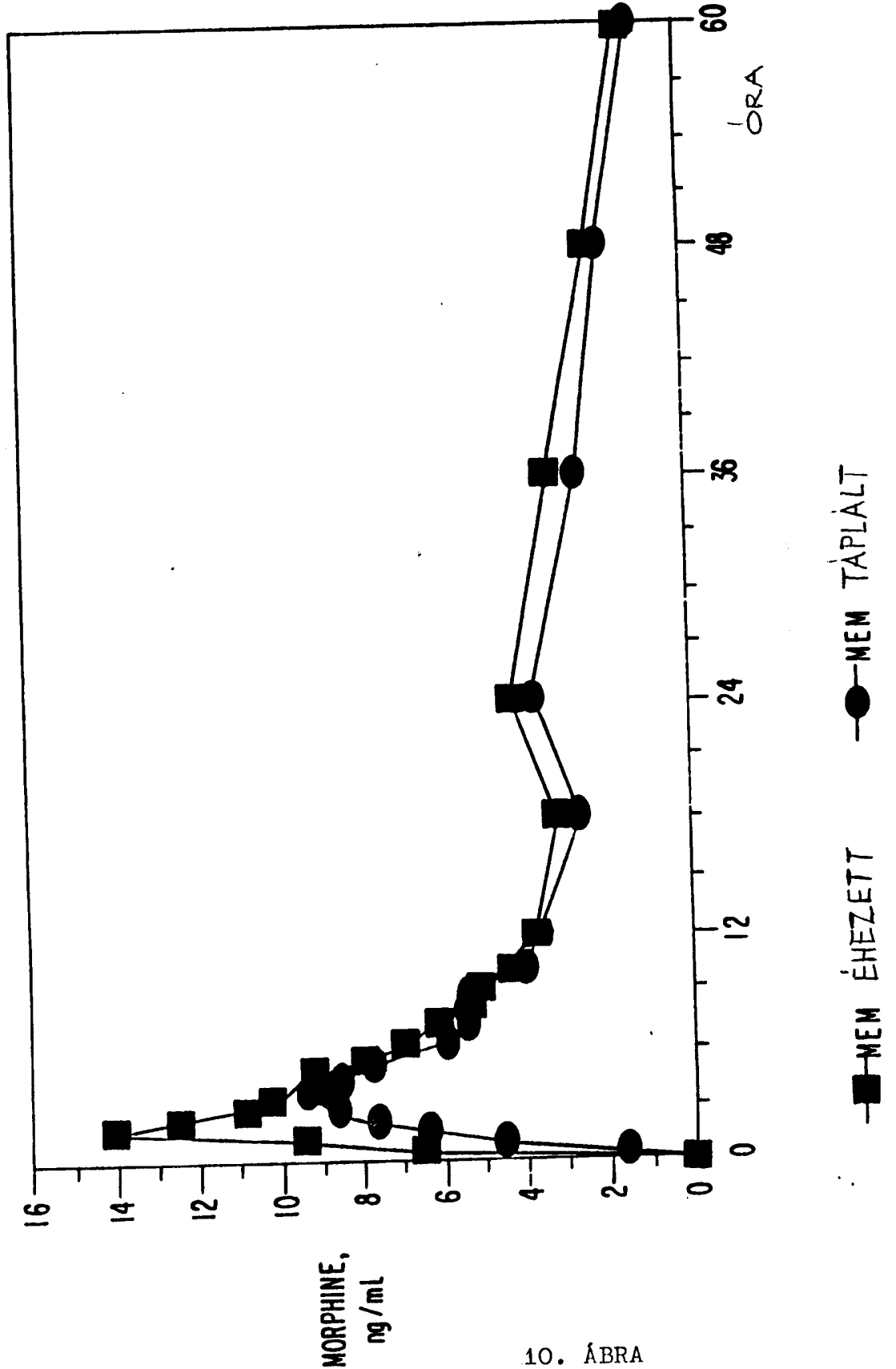
8. ÁBRA

*E. Somfai*  
Dr. SOMFAI ÉVA  
szabadalmi ügyvivő

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

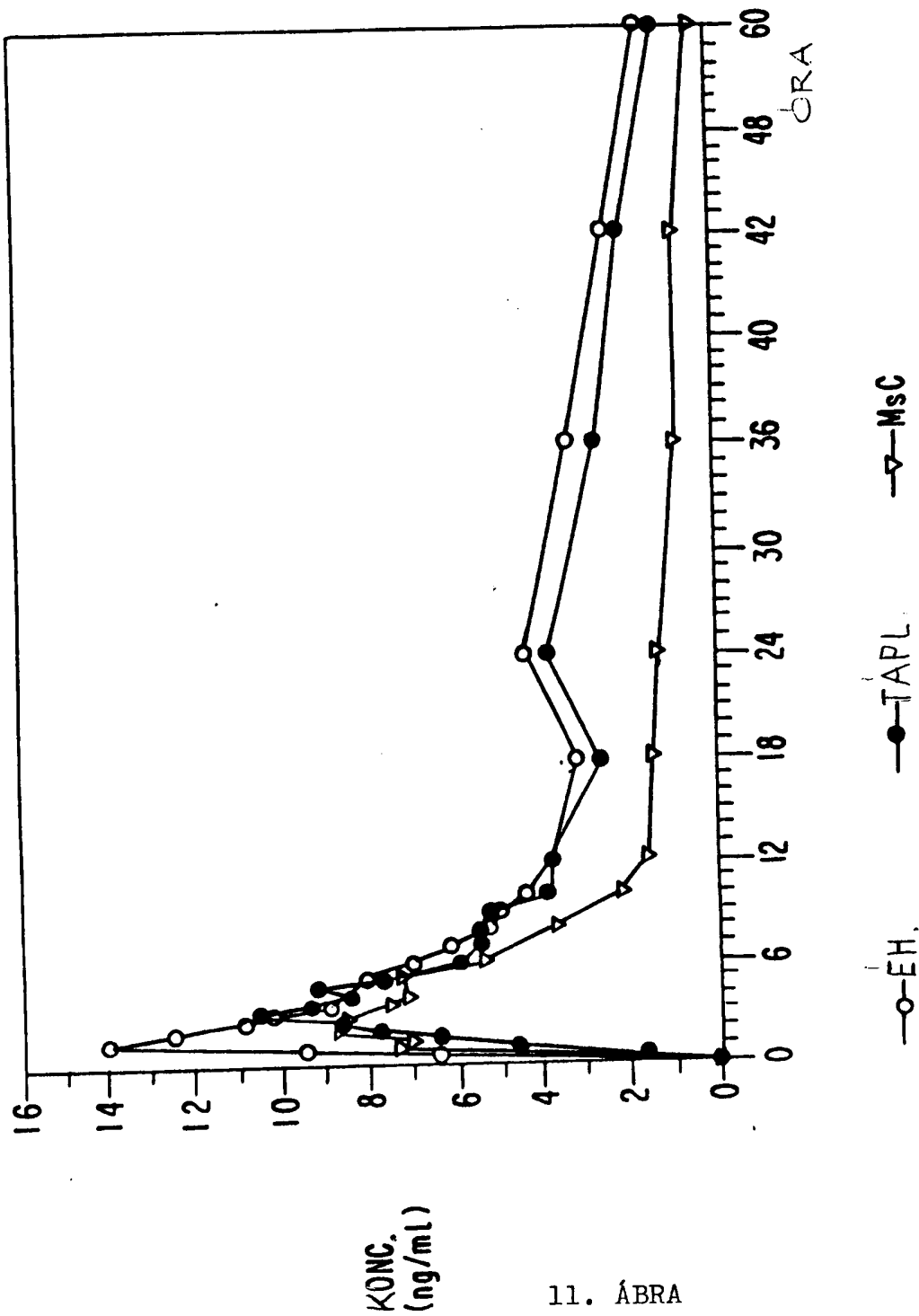


9. ÁBRA



Dr. SOMFAI ÉVA  
szabadalmi ügyvivő

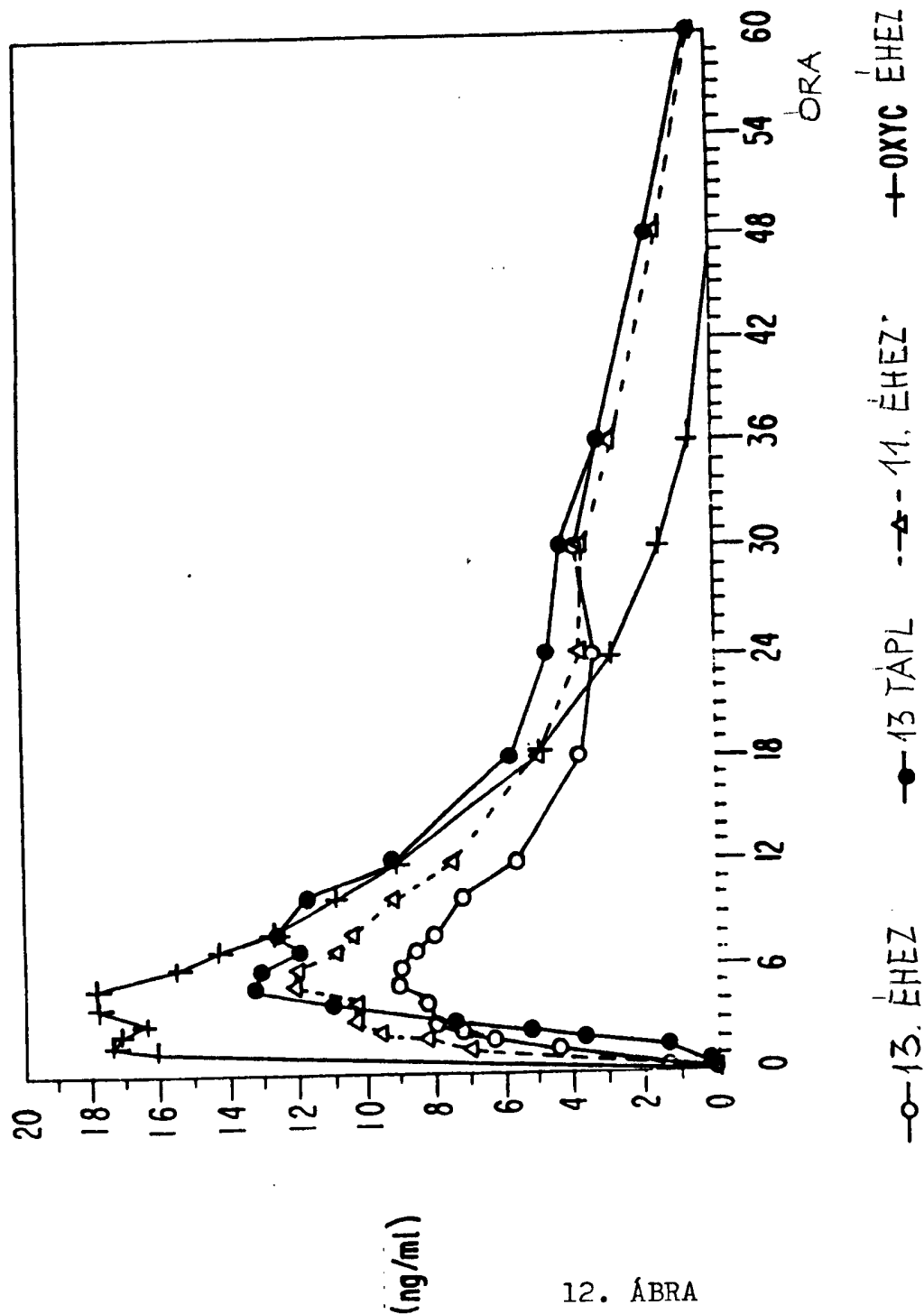
ELJÁRÁSI PÉLDÁNY



11. ÁBRA

  
Dr. SOMFAI ÉVA  
szabadalmi ügyvivő

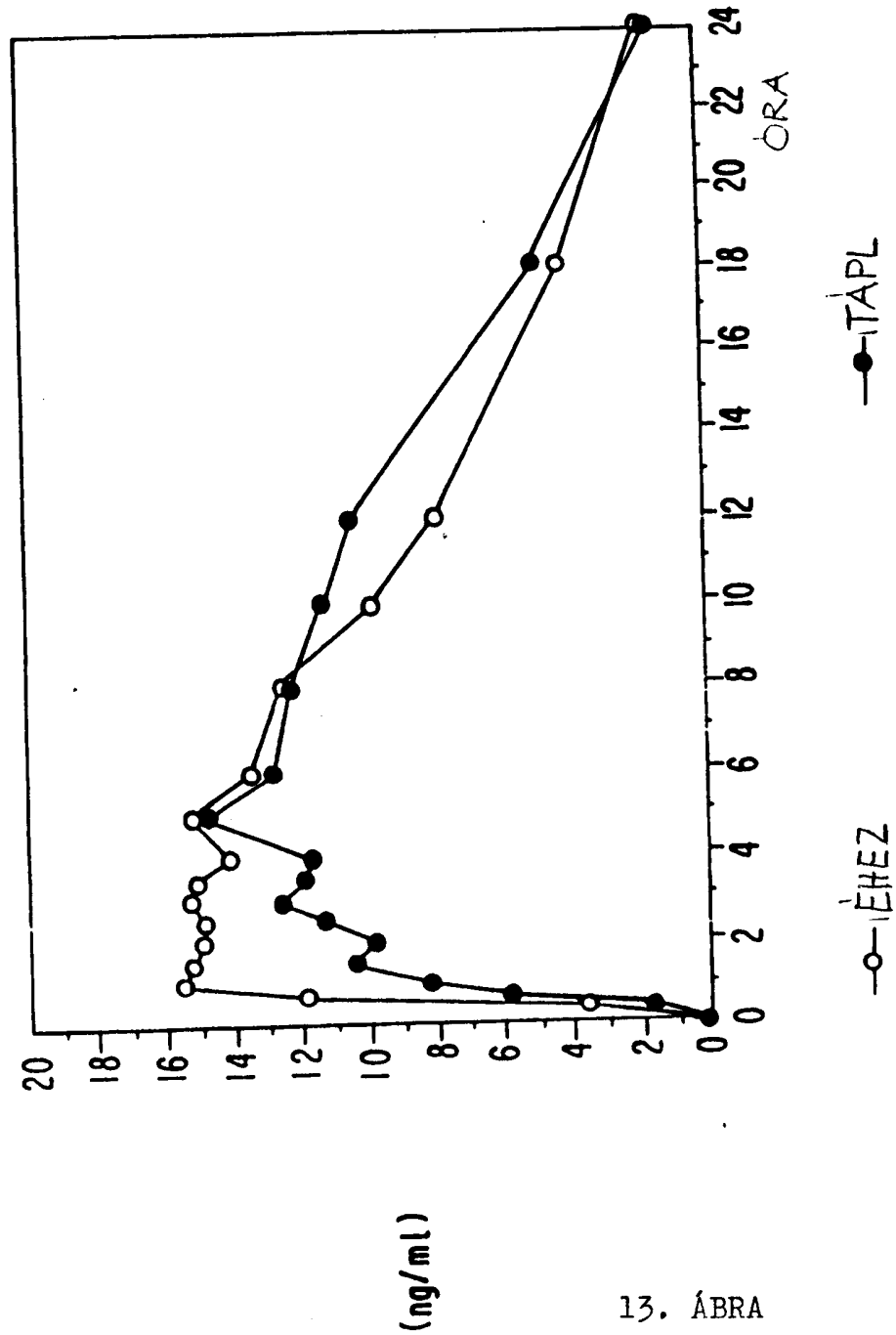
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



12. ÁBRA

  
Dr. SOMFAI ÉVA  
szabadalmi ügyvivő

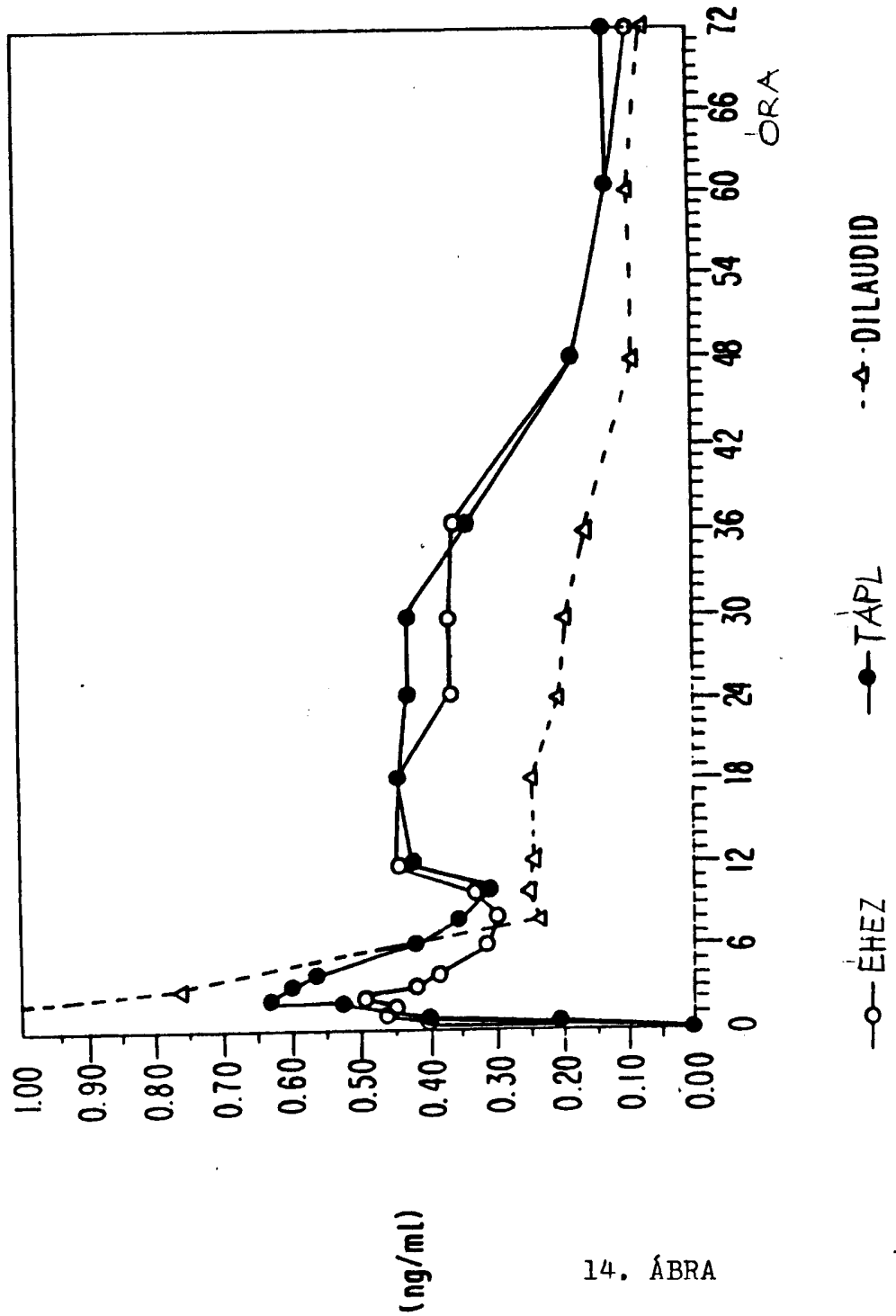
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY





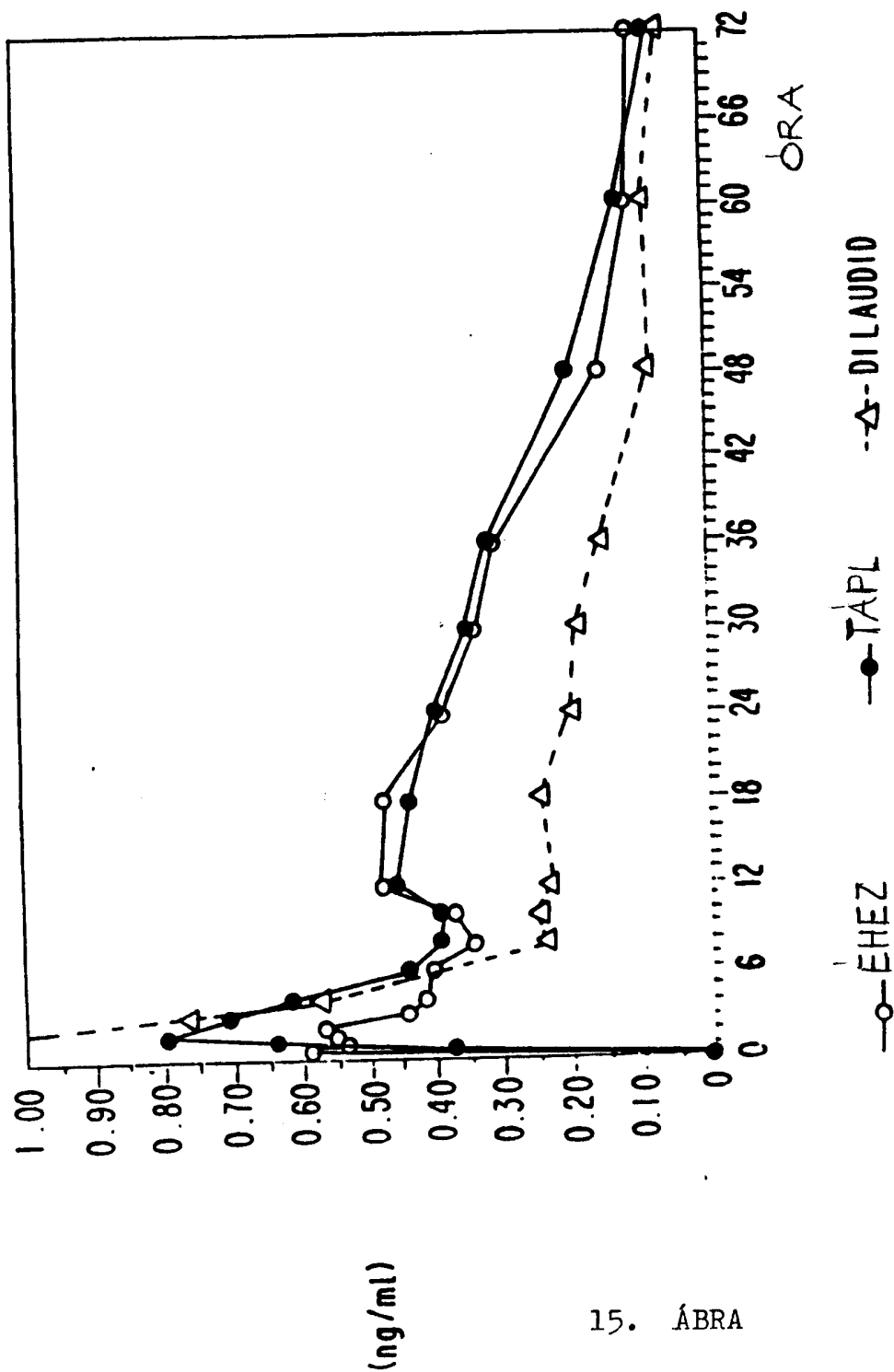
  
Dr. SOMFAI ÉVA  
szabadalmi ügyvivő

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



Dr. SOMFAI ÉVA  
szabadalmi ügyvivő

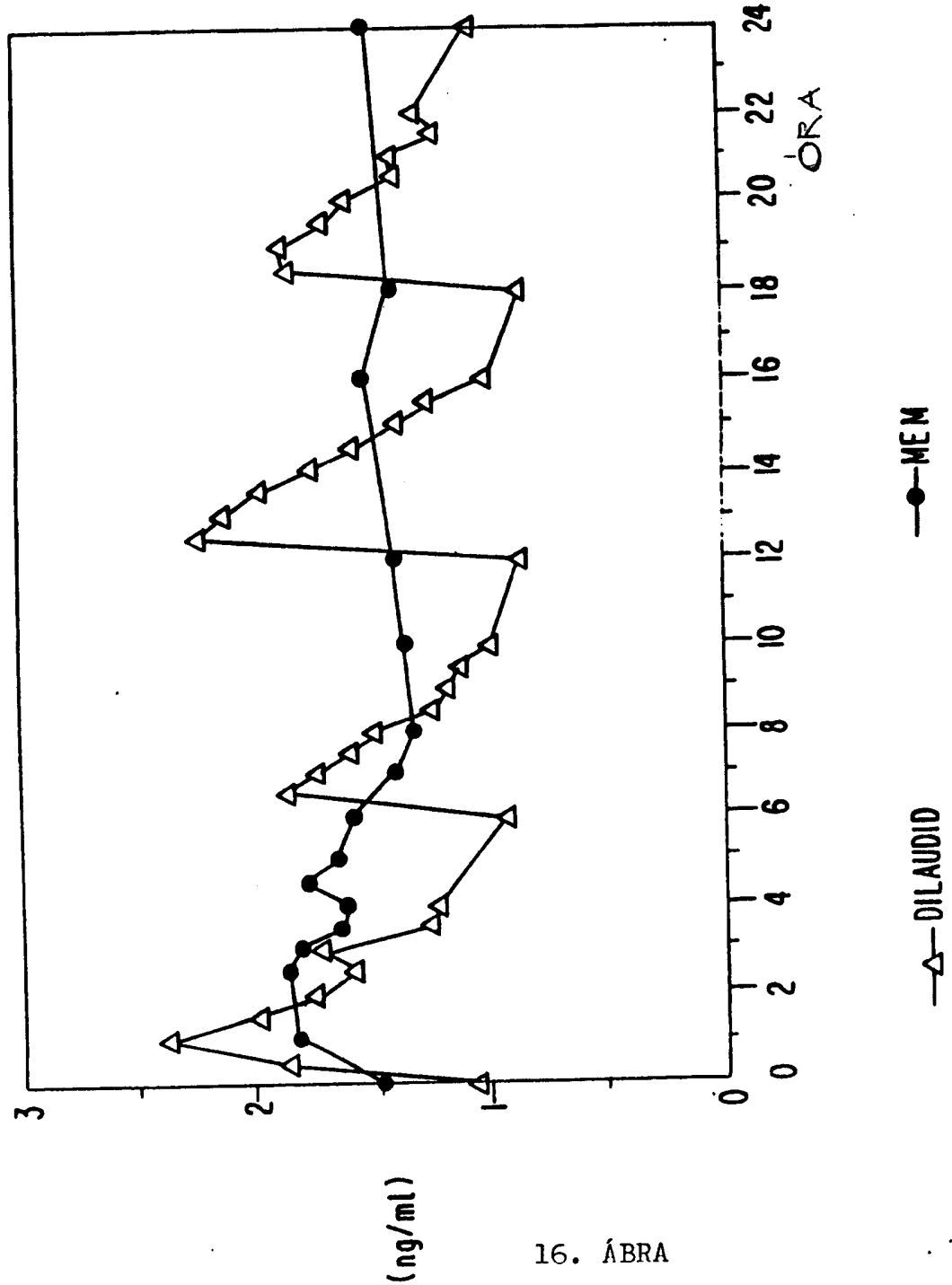
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



15. ÁBRA

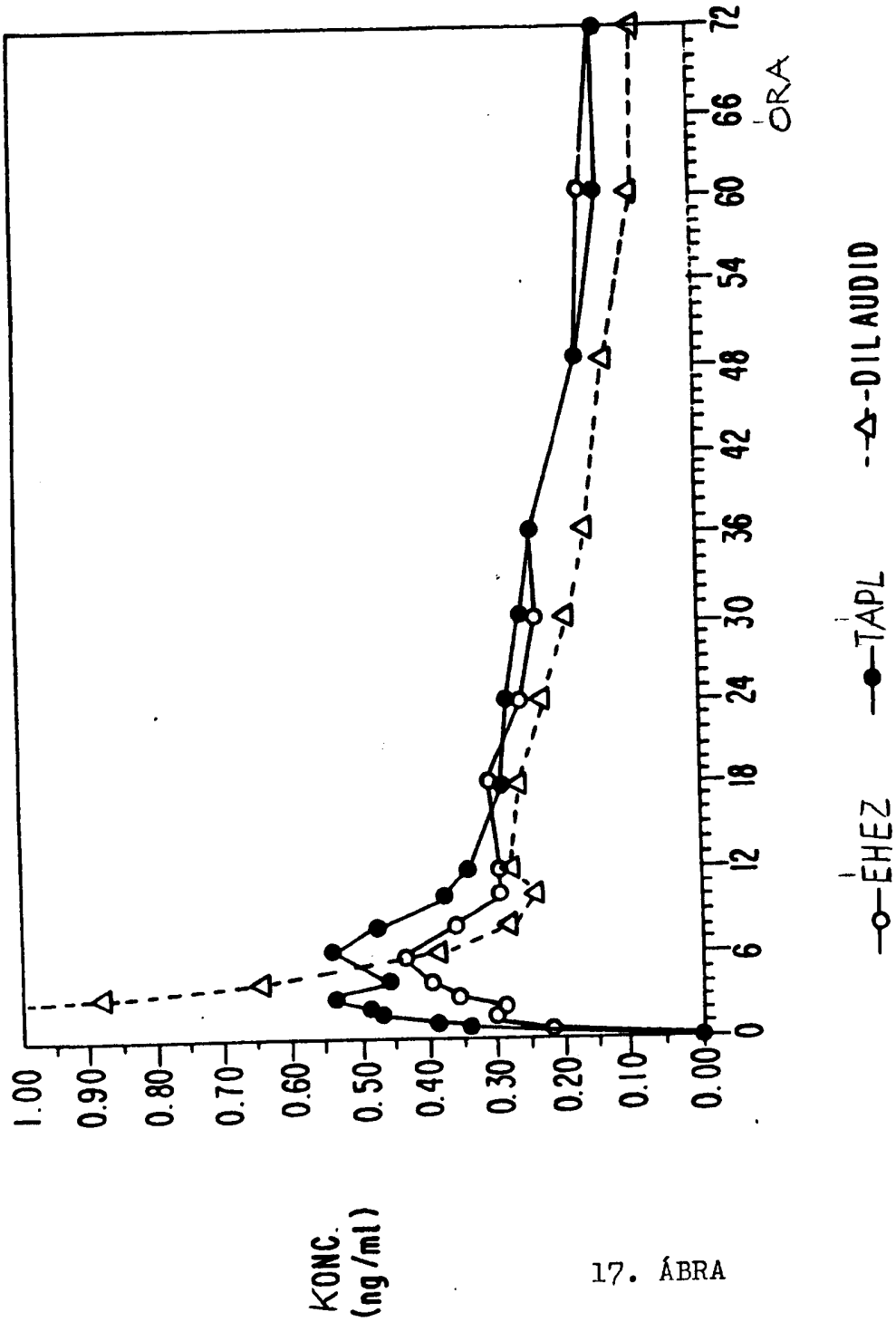
  
Dr. SOMFAI ÉVA  
szabadalmi ügyvivő

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



  
Dr. SOMFAI ÉVA  
szabadalmi ügyvivő

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



17. ÁBRA