



HU000230698B1

(19) **HU**(11) Lajstromszám: **230 698**(13) **B1****MAGYARORSZÁG**  
Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala

## SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 05 00558**(51) Int. Cl.: **A61K 31/522** (2006.01)(22) A bejelentés napja: **2001. 01. 26.****A61P 31/12** (2006.01)(40) A közzététel napja: **2005. 09. 28.**

(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:

(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi  
Közlöny és Védjegyterjesztőben: **2017. 09. 28.****PCT/US 01/02630**

(87) A nemzetközi közzétételi szám:

**WO 0164221**

(30) Elsőbbségi adatok:

<b>60/185,672</b>	<b>2000. 02. 29.</b>	<b>US</b>
<b>60/221,313</b>	<b>2000. 07. 28.</b>	<b>US</b>

(73) Jogosult(ak):

**Bristol-Myers Squibb Holdings Ireland,  
Steinhausen (CH)**

(72) Feltaláló(k):

**Colonno, Richard J., Farmington, Connecticut (US)  
Sprockel, Omar L., Bridgewater, New Jersey (US)  
Harianawala, Abizer, Lexington, Massachusetts (US)  
Desai, Divyakant, West Windsor, New Jersey (US)  
Fakes, Michael G., Belle Mead, New Jersey (US)**

(74) Képviselő:

**SBGK Szabadalmi Ügyvivői Iroda, Budapest**

(54)

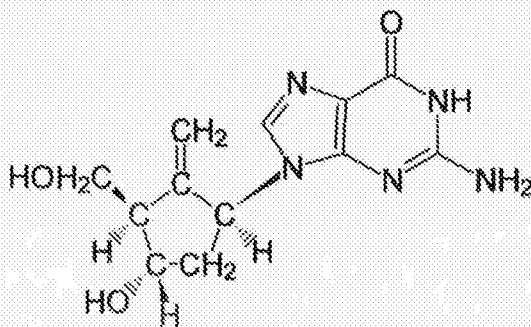
**Alacsony dózisú entecavir formuláció és alkalmazása**

(57) Kivonat

Entecavir alacsony dózisát tartalmazó készítményeket, hepatitis B vírusfertőzés és/vagy társfertőzések kezelésére napi egyszeri alapon adják be. Alacsony dózisú entecavirnak orális beadásra szolgáló formulációit biztosítják. Egyéb gyógyszer hatóanyagokat is bele lehet tenni az entecavir készítménybe, vagy azokat külön be lehet adni a hepatitis B vírusfertőzéses betegek kezelésére vagy a társfertőzéses betegek kezelésére.

## Alacsony dózisú entecavir formuláció és alkalmazása

Az entecavir, az [1S-(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\beta$ )]-2-amino-1,9-dihidro-9-[4-hidroxi-3-(hidroxi-metil)-2-metilén-ciklopentil]-6H-purin-6-on:



jelenleg klinikai értékelés alatt álló, hepatitis B vírus fertőzés kezelésére szolgáló vírusellenes szer.

Az entecavirt és hepatitis B kezelésében való alkalmazását Zahler és munkatársai az U.S.P. 5,206,244 számú szabadalmi leírásban közlik. Ez a szabadalmi leírás közli, hogy az orális vagy parenterális beadásra való hatékony víruselleni dózis valószínűleg körülbelül 1,0-50 mg/testtömeg kg közötti, és a kívánt dózist megfelelő időközökkel, napi néhány alkalommal adhatjuk be.

Entecavir szintézisére való javított eljárásokat Bisacchi et al., a WO 98/09964 számú szabadalmi leírásban közölnek.

A találmány tárgyát alacsony dózisú entecavirt tartalmazó gyógyszerkészítmények és az ilyen készítménynek hepatitis B vírusfertőzés biztonságos és hatékony kezelésére való alkalmazása képezi.

A találmány tárgyát képezik orális beadásra szolgáló, gyógyászatiilag hatékony anyag alacsony dózisait tartalmazó gyógyszerkészítmények is. Ezt az eredményt a gyógyászatiilag hatékony



SZTNH-100038939

anyagoknak a vivőanyag felületére tapasztásával érjük el. A hatóanyagoknak a vivőanyagra való tapasztási eljárását úgy szabályozzuk, hogy a hatóanyag/vivőanyag részecskék agglomerációja minimális legyen.

A találmány tárgyát az entecavir aktív vírusellenes anyagnak körülbelül 0,001-25 mg közötti alacsony dózist tartalmazó, napi egyszeri beadásra való, felnőtt humán betegben hepatitis B vírusfertőzés kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmény képezi. Az előnyös gyógyszerkészítmény körülbelül 0,01-10 mg közötti entecavirt tartalmaz, és a legelőnyösebb gyógyszerkészítmény körülbelül 0,01-5 mg közötti entecavirt tartalmaz. Az ilyen előnyös és legelőnyösebb gyógyszerkészítményeket, felnőtt humán betegben hepatitis B vírusfertőzés kezelésére, szintén naponta egyszer adjuk be.

A felnőtt humán beteg kifejezést körülbelül 16 éves vagy idősebb, és körülbelül 50 kg tömegű vagy nehezebb betegként definiáljuk. Az entecavirt, az előző tartományok alsó végénél tartalmazó gyógyszerkészítmények alkalmasak gyermekgyógyászati betegeknek vagy körülbelül 50 kg-nál kisebb tömegű felnőtt betegeknek beadásra.

Az előzőekben napi beadásra közölt a hepatitis B vírusfertőzés kezelésére szolgáló alacsony dózisú entecavir gyógyszerkészítményeket bizonyos betegeknek beadhatjuk kisebb gyakorisággal is. Azokat a betegeket például, akiket hepatitis B vírusfertőzésükre már kezelték az alacsony dózisú entecavir gyógyszerkészítmények napi beadásával, így jelenleg kontroll alatt állnak, a további fertőzés elleni védelmül fenntartó kezelésre tehetjük. Az ilyen

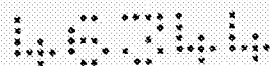


fenntartó terápia az alacsony dózisú entecavir gyógyszerkészítmény napinál ritkább beadását tartalmazhatja. Elégséges lehet például 3-4 naponként vagy hetente egyetlen dózis beadása.

A találmány szerinti alacsony dózisú entecavir gyógyszerkészítményeket beadáshoz bármilyen megfelelő eszközzel megformálhatjuk. Az orális beadásra szolgáló készítmény – amely előnyös – például tabletták, kapszulák, granulák vagy porok formájában vagy elixírek, oldatok vagy szuszpenziók formájában lehet. Az alacsony dózisú entecavir gyógyszerkészítményeket, a szakterületen ismert eljárások szerint, parenterális, végbélen keresztüli, bőrön keresztüli vagy nazális beadáshoz is megformálhatjuk. Az ilyen készítmények gyógyászatiilag elfogadható kötőanyagokat, beleértve testesítő anyagokat, kenőanyagokat, dezintegráló szereket, kötőanyagokat, stb., az ilyen készítményekben közönséges alkalmazás szerint tartalmazhatnak. A késleltetett kibocsátású készítmények szintén a találmány oltalmi körén belül vannak.

Meglepő módon úgy találtuk, hogy az alacsony dózisú entecavir gyógyszerkészítmények napi egyszeri beadása hatékony a hepatitis B vírusfertőzéseknek azon nemkívánatos mellékhatások nélküli kezelésében, amelyeket az U.S.P. 5,206,244 számú szabadalmi leírásban közölt nagy dózisú kezelési rend eredményezhet.

A találmány tárgyát képezi a hepatitis B vírusfertőzésnek az előzőekben közölt alacsony dózisú entecavir gyógyszerkészítményekkel, egy vagy több egyéb gyógyászati hatóanyaggal kombináltan való kezelése is. Erre a célra megfelelő gyógyászati hatóanyagok egy vagy több vírusellenes hatóanyagot, például didanosint, lamivudint, abacavirt, adefovirt, adefovir-dipivoxilt,



famciclovirt, (2R,4R)-4-(2,6-diamino-9H-purin-9-yl)-2-(hidroximetil-1,3-dioxolánt (DAPD), hepatitis B immunmoduláló fehérjéket (EHT 899 az Enzo Biochem-től), emtricitabint, 1-(2-dezoxi-2-fluor-β-D-arabinofuranozil)-tiamint (FMAU), GLQ-223-at (A vegyület, α-trichosanthin), epavudint (L-dT), epcitabint (L-dC), ribavirint, tenofovirt (PMPA), 2',3'-didezoxi-2',3'-didehidro-β-L(-)-5-fluor-citidin[L(-)Fd4C]-t, valamint egyéb fluor-L- és -D-nukleozidokat tartalmaznak. Az ezen célra megfelelő gyógyszerészetileg hatékony anyagok egy vagy több immunmodulátort, például α-interferont, β-interferont, pegilezett (polietilén-glikollal kapcsolt) interferont, α-timozint és hepatitis B vakcinákat, például HBV/MF59-et, Hepagene-t és Theradigm-HBV-t is tartalmaz.

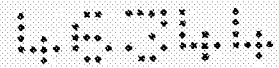
Amikor a másik gyógyszerészetileg hatékony anyag alkalmas orális beadásra, akkor azokat az entecavir alacsony dóziséval, egyetlen tablettába vagy kapszulába egyesíthetjük. Amennyiben a másik gyógyszerészetileg hatóanyag vagy hatóanyagok nem kompatibilisek az entecavirral egyetlen adagolási formából való együttes beadásra, például amennyiben a beadási mód eltérő vagy amennyiben a beadás gyakorisága különböző, akkor a másik gyógyszerészetileg hatóanyagot vagy hatóanyagokat külön adjuk be. A beadott másik anyag vagy anyagok mennyisége a monoterápiában szokványosan alkalmazott, vagy csökkentett mennyiségű, ahogyan a kezelőorvos meghatározza. A különálló adagolási formákat egy időben vagy előírt rend szerint egymást követően adhatjuk be.

A találmány a társfertőzőes betegeknek az előzőekben közölt alacsony dóziséval entecavir készítményekkel való kezelését is tartalmazza. A társfertőzőes beteg a hepatitis B-n kívül egyéb vi-

rusos vagy nem vírusos betegségekkel fertőzött. Az ilyen kezelés különösen a hepatitis C-vel vagy HIV vírussal társfertőzött hepatitis B-s betegeknel lehetséges. Az ilyen társfertőzött betegeket előnyösen az alacsony dózisú entecavir készítményekkel – ahogyan az előzőekben közöltük – egy vagy több egyéb gyógyszer hatóanyaggal, az előzőekben közöltek szerint kezeljük. A hepatitis B-vel és hepatitis C-vel társfertőzött beteget például a ribavirin és egy interferon kezelési összeállítással való kezelésen kívül kezelhetjük az alacsony dózisú entecavir készítménnyel.

A találmány másik vonatkozása az entecavirt körülbelül 10 mg vagy annál kisebb mennyiségben tartalmazó gyógyszerkészítmények – különösen tabletták és kapszulák – előállítására. Az ilyen készítményeket a hatóanyagnak és a kötőanyagoknak egyszerű összekeverésével, egyöntetű anyagtartalommal nem tudjuk előállítani. A hagyományos granulálási eljárások sem megfelelőek az ilyen alacsony dózisoknál hatékony termékeknel.

A körülbelül 0,001-10 mg entecavirt tartalmazó tabletták és kapszula készítményeket a következő eljárások szerint állítjuk elő, amelyek a terméknek nagy hathatóságot és jó egyöntetűséget biztosítanak. A készítményeket, az entecavirnak először a vivőanyag részecskék felületére való gondos lerakásával állítjuk elő. Ezt a műveletet, az oldószerben entecavir oldatnak egy ragasztóanyag mellett, körülbelül 25-80°C közötti hőmérsékleten való képzésével, és az oldatnak permetként vagy folyadékáramként való alkalmazásával végezzük, mialatt a vivőanyag részecskék mozgásban vannak. A részecske agglomeráció minimálisra csökkentéséhez a körülményeket szabályozzuk. Az oldószerrel ezt követően



eltávolítva a vivőanyag felületről, az entecavir részecskék a vivőanyag felületéhez tapadva maradnak. Ez megakadályozza, hogy az entecavir elváljon az anyagtól, és a következő kezelés alatt az entecavir veszteséget minimálisra csökkenti.

Szárítást követően az entecavirral bevont vivőanyag részecskéket a készítménybe beleteendő bármilyen egyéb alkotórészekkel, például dezintegráló szerrel és/vagy kenőanyaggal összekeverjük. A nyert port azután tablettákká préseljük vagy kapszulákba töltjük.

A vivőanyag részecskéket a permetezési művelet alatt mechanikai vagy levegőáramos keveréssel mozgásban tartjuk. A mechanikai keverési eljárásnál a vivőanyagot mechanikai (nagy nyírású) keverőbe helyezük és keverjük. Az entecavirt tartalmazó oldatot és a ragasztóanyagot körülbelül 25-80°C közötti hőmérsékleten tartva, szabályozott sebességgel és porlasztási nyomással ( $0-2 \times 10^5$  Pa) a vivőanyag részecskékre permetezzük. A vivőanyagra lerakódó entecavir mennyiség maximálissá tételére a permetezőszerkezet helyzetét úgy állítjuk be, hogy bizonyossá tegyük, a permet mintázat csak a vivőanyagot éri. A részecske agglomeráció minimálisra csökkentéséhez a lerakódás sebességét és a permet mintázatot szabályozzuk. Ha az entecavir tartalmú oldatot már leraktuk, a nedves entecavir/vivőanyag részecskéket szárítóberendezésbe visszük át, akár tálcás szárító, akár fluidizált ágyas szárító megfelelő. Az oldószert, emelt hőmérsékleten eltávolítjuk. Amikor víz vagy beállított pH értékű víz az oldószer, akkor körülbelül 50-80°C közötti hőmérséklet a megfelelő.

A levegőáramos keverési eljárásnál a vivőanyagot a fenékén finom sűrűségű szitával rendelkező tálba helyezük. A bejövő le-

vegőáramot úgy állítjuk be, hogy az anyagrészecske állandóan mozgásban legyen és lebegjen. A vivőanyagot körülbelül 25-80°C közötti hőmérsékleten kiegyenlítjük. Entecavirt és ragasztóanyagot tartalmazó, körülbelül 25-80°C közötti hőmérsékleten tartott oldatot permetezzük a vivőanyag részecskékre, szabályozott sebességgel és porlasztási nyomással, ahogyan az előzőekben közöltük. Ismételten, a permetezőszerkezet helyzetét úgy állítjuk be, hogy bizonyossá tegyük, a permet mintázat csak a vivőanyagot éri, és a részecske agglomeráció minimálisra csökkentéséhez a lerakódási sebességet szabályozzuk. Ha az entecavir oldat már lerakódott, akkor az oldószer eltávolításához emeljük a hőmérsékletet. Amikor víz vagy beállított pH értékű víz az oldószer, akkor körülbelül 50-80°C közötti hőmérséklet a megfelelő. A levegőáramos keverési eljárásnál mind az entecavirnak a vivőanyagra való lerakását, mind az oldószer eltávolítást egyetlen egységben vitelezzük ki, míg a mechanikai keverési eljárás két-egységes műveletet igényel.

Az előző eljárások további előnye, hogy a gyártó személyzet kevésbé van kitéve a berendezés légterében levő entecavirnak.

Bár az előző eljárásokat körülbelül 0,005-10 mg entecavirt tartalmazó gyógyszerkészítmények előállításához közöljük, Ezeket alkalmazhatjuk bármilyen oldható gyógyszer hatóanyag alacsony dózisait tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására is.

Az előző eljárásoknál előnyös oldószerek a víz és a beállított pH értékű víz. Az entecavir vízben való oldódását növelhetjük a víz pH értékét sav, például sósav oldat, adagolásával csökkentésével vagy a víz pH értékét egy bázis, például ammónium-hidroxid, adagolásával növelve.



A ragasztóanyag előnyösen nagy mértékben tapadó polimer anyag. Megfelelő anyagok a povidon, metil-cellulóz, (hidroxi-metil)-cellulóz, (hidroxi-propil)-metil-cellulóz, (hidroxi-propil)-cellulóz, (hidroxi-etil)-cellulóz, zselatin, guar mézga és xantán mézga, és előnyösek ezek keverékei povidonnal. A ragasztóanyag a végső készítményben, a teljes készítmény tömegére előnyösen körülbelül 0,1-10% mennyiségben van jelen.

A vivőanyag gyógyászatilag elfogadható vivőanyag, amely gyorsan permetezhető bevonat lehet, és mégsem agglomerálódik könnyen. Megfelelő anyagok a laktóz, mikrokristályos cellulóz, kalcium-foszfát, dextrin, dextróz, dextrátok, mannit, szorbit és szacharóz, és előnyösek ezek keverékei laktózzal és mikrokristályos cellulózzal. A vivőanyag a végső készítményben, a teljes készítmény tömegére előnyösen körülbelül 80-85% mennyiségben van jelen.

A dezintegráló szert a teljes készítmény tömegére, a végső készítménybe előnyösen körülbelül 1-7% mennyiségben tesszük bele. Megfelelő dezintegráló szerek a kroszpovidon, kroszkarmelóz, nátrium-keményítő-glikolát, előcsirizesített keményítő, és előnyös a kukoricakeményítő és annak keverékei croszpovidonnal. A kenőanyagot a teljes készítmény tömegére, a végső készítménybe előnyösen körülbelül 0,1-5% mennyiségben tesszük bele. Megfelelő kenőanyagok a magnézium-sztearát, sztearinsav, nátrium-sztearil-fumarát, és előnyös a nátrium-lauril-szulfát magnézium-sztearáttal.

A nyert tablettá vagy kapszula a könnyű beadáshoz film bevonatos lehet. A film bevonatban való alkalmazáshoz megfelelő anyagok a polimer bevonó anyagok, pigmentek, lágyítószer, oldódást elősegítő anyagok, stb. Megfelelő bevonó anyagok a (hidroxi-propil)-metil-cellulóz, (hidroxi-etil)-cellulóz, (hidroxi-propil)-cellu-



lóz, (hidroxi-propil)-metil-cellulóz-ftalát, stb. A polietilén-glikolt lágyítószerként beletehetjük a filmbevonat készítménybe. További lágyítószereket, például dietil-citrátot és trietil-citrátot, szintén beletehetünk a filmbevonat készítménybe. A megfelelő oldódást elősegítő anyagok polioxi-etilén-szorbitán zsírsav-észterek, különösen a polysorbate 80. Megfelelő pigmentek a titán-dioxid és a különböző vas-oxidok.

A bevonat készítmények alkotórészeit megfelelő oldószerben – előnyösen vízben – diszpergáljuk. A bevonat készítményt a tablettákra vagy kapszulákra hagyományos üstös bevonási vagy perme-  
tezéses bevonási technikák alkalmazásával alkalmazhatjuk.

A következő példák a találmány oltalmi körén elül található alacsony dóziszú entecavir készítményeket közölnék.

### 1. példa:

Az előző eljárásokat alkalmazva 0,5 mg hatóanyagtartalmú entecavir tablettát állítunk elő.

Alkotórész	Mennyiség tömeg%/tömeg	Mennyiség per tablettá
Entecavir	0,5	0,50 mg
Laktóz—viz(1/1), NF	60,00	60,00 mg
Mikrokristályos cellulóz, NF	32,5	32,5 mg
Crospovidon, NF	4,00	4,00 mg
Povidon, gyógyszerkönyvi	2,50	2,50 mg
Magnézium-sztearát, NF	0,50	0,50 mg
Tisztított víz, gyógyszerkönyvi*	szükség szerint	---
Összesen	100,00	100,00 mg

\* szárítással eltávolítva

**2. példa:**

Az előző eljárásokat alkalmazva 0,1 mg hatóanyagtartalmú entecavir tablettát állítunk elő.

Alkotórész	Mennyiség tömeg%/tömeg	Mennyiség per tablettá
Entecavir	0,1	0,10 mg
Laktóz—víz(1/1), NF	60,00	60,00 mg
Mikrokristályos cellulóz, NF	35,39	35,39 mg
Crospovidon, NF	4,00	4,00 mg
Povidon, gyógyszerkönyvi	0,01	0,01 mg
Magnézium-sztearát, NF	0,5	0,5 mg
Tisztított víz, gyógyszerkönyvi*	szükség szerint	---
Összesen	100,00	100,00 mg

\* szárítással eltávolítva

**3. példa:**

Az előző eljárásokat alkalmazva 0,01 mg hatóanyagtartalmú entecavir tablettát állítunk elő.

Alkotórész	Mennyiség tömeg%/tömeg	Mennyiség per tablettá
Entecavir	0,1	0,10 mg
Mikrokristályos cellulóz, NF	93,24	93,24 mg
Crospovidon, NF	4,00	4,00 mg
Povidon, gyógyszerkönyvi	2,50	2,50 mg
Magnézium-sztearát, NF	0,25	0,25 mg
Tisztított víz, gyógyszerkönyvi*	szükség szerint	---
Összesen	100,00	100,00 mg

\* szárítással eltávolítva

**4. példa:**

Az előző eljárásokat alkalmazva 10 mg hatóanyagtartalmú entecavir kapszulát állítunk elő.

Alkotórész	Mennyiség tömeg%/tömeg	Mennyiség per tabletta
Entecavir	10,00	10,00 mg
Mikrokristályos cellulóz, NF	82,03	82,03 mg
Crospovidon, NF	4,00	4,00 mg
Povidon, gyógyszerkönyvi	2,50	2,50 mg
Magnézium-sztearát, NF	0,25	0,25 mg
Sósav	1,22	1,22 mg
Tisztított víz, gyógyszerkönyvi*	szükség szerint	---
Összesen	100,00	100,00 mg

Kapszula burok -----

\* szárítással eltávolítva

**5. példa:**

Az előző eljárásokat alkalmazva 0,05 mg hatóanyagtartalmú entecavir kapszulát állítunk elő.

Alkotórész	Mennyiség tömeg%/tömeg	Mennyiség per tabletta
Entecavir	0,05	0,05 mg
Dikalciium-foszfát, NF	93,20	93,20 mg
Crospovidon, NF	4,00	4,00 mg
(Hidroxi-propil)-cellulóz, NF	2,50	2,50 mg
Magnézium-sztearát, NF	0,25	0,25 mg
Tisztított víz, gyógyszerkönyvi*	szükség szerint	---
Összesen	100,00	100,00 mg

Kapszula burok -----

\* szárítással eltávolítva

**6. példa:**

Az előző eljárásokat alkalmazva 1 mg hatóanyagtartalmú entecavir tablettát állítunk elő.

Alkotórész	Mennyiség tömeg%/tömeg	Mennyiség per tabletta
Entecavir	1,00	1,00 mg
Mannit, NF	90,00	90,00 mg
Croscarmellóz-nátrium, NF	4,00	4,00 mg
Metil-cellulóz, NF	2,50	2,50 mg
Sztearinsav, NF	2,50	0,25 mg
Sósav	1,22	1,22 mg
Tisztított víz, gyógyszerkönyvi*	szükség szerint	---
Összesen	100,00	100,00 mg

\* szárítással eltávolítva

**7. példa:**

Az 1. példa szerinti, 0,5 mg entecavirt tartalmazó 100 mg-os tablettát, a 2. példa szerinti, 0,1 mg entecavirt tartalmazó 100 mg-os tablettát, a 3. példa szerinti, 0,01 mg entecavirt tartalmazó 100 mg-os tablettát és a 6. példa szerinti, 1,0 mg entecavirt tartalmazó 100 mg-os tablettát, a következőkben közölt készítménnyel, hagyományos üstös bevonási vagy permetezéssel bevonási technikák alkalmazásával filmbevonattal láthatunk el.

Alkotórész	Mennyiség tömeg%/tömeg	Mennyiség per tabletta <sup>1</sup>
Opadry®	1-10	1-10 mg
Lágyítószer <sup>2</sup>	0-10	0-10 mg
Tisztított víz, gyógyszerkönyvi	szükség szerint	----

\*szárítással eltávolítva

Az Opadry® beszerezhető a kereskedelemben, és (hidroxi-propil-metil)-cellulózt, titán-dioxidot, polietilénglikolt, polysorbate 80-at, szintetikus sárga vas-oxidot és szintetikus vörös vas-oxidot tartalmaz.

1 A számításokat 100 mg tablettatömeg feltételezésével végezzük.

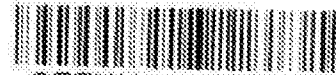
2 Megfelelő lágyítószerrek a dietil-citrát és trietil-citrát.

### 8. példa:

Az entecavirnak krónikus hepatitis B vírus fertőzések humán betegek számára, 28 napra nyújtott biztonságosságát és vírusellenes aktivitását randomizált (véletlenszerű), kétszeresen vak, placebóval ellenőrzött, dózisznövelő kísérletben tanulmányozzuk. Az entecavir minden vizsgált dózisonál hatékony vírusellenes aktivitást mutat. A vérben levő hepatitis B vírus DNS virális szintek átlagos log csökkenése a 28. napon 2,21, 2,25, 2,81 és 2,42, napi egyszeri 0,05 mg, 0,1 mg, 0,5 mg, illetve 1,0 mg entecavir dózisokra. Az entecavirt a betegek jól tolerálják.

### 9. példa:

A naponta egyszer, 24 héten át beadott három entecavir dózis (0,01 mg, 0,1 mg és 0,5 mg) nyújtott biztonságosságát és vírusellenes aktivitását randomizált, kétszeresen vak, lamivudinnal (100 mg QD) ellenőrzött, dózisznövelő kísérletben, krónikus hepatitis B fertőzéstől szenvedő felnőtteknél tanulmányozzuk. Az entecavir mindhárom dózisa hatékony vírusellenes aktivitást mutat. Az entecavir két nagyobbik dózisa, a vérben levő hepatitis B vírus DNS virális szinteknek a lamivudinhoz képest szignifikánsan nagyobb csökkenését mutatja. Az entecavirt a betegek minden dózisonál jól tolerálják.



SZTNH-100006140

**S z a b a d a l m i   i g é n y p o n t o k**

1. Alacsony dózisú entecavir alkalmazása tablettá vagy kapszula formájában levő, napi egyszeri, orális beadásra szolgáló olyan gyógyszerkészítmény előállítására, amely hepatitis B vírusfertőzésnek egy felnőtt humán betegben történő kezelését szolgálja, ahol a készítmény 0,001-10 mg közötti entecavirt egy gyógyszerészetiileg elfogadható vivőanyaghoz hozzátapasztva tartalmaz, ragasztóanyagként povidon alkalmazásával, és ahol a gyógyszerkészítmény egy, az alábbi lépéseket magában foglaló eljárással állítható elő:

(a) az entecavirnak és a povidonnak egy oldatban való feloldása, körülbelül 25-30°C közötti hőmérséklet-tartományban, amellyel egy entecavirt és povidont tartalmazó oldatot kapunk, ahol az oldószer víz vagy adott pH-ra beállított víz,

(b) az (a) lépésből származó oldatnak egy vivőanyagra való permetezése, mialatt a vivőanyag olyan körülmények között van mozgásban, amelyek a részecske-agglomeráció minimalizálásának szabályozását szolgálják,

(c) a (b) lépésből származó, entecavirral bevont vivőanyag szárítása, amellyel az oldószer eltávolításra kerül, és

(d) a (c) lépés szerinti szárított, entecavir-ral bevont vivőanyag kombinálása más kívánt alkotórészekkel, amellyel képezük az említett gyógyszerkészítményt.

2. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, amelyben az entecavir 0,01-10 mg közötti mennyiségű.

3. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, amelyben az

entecavir 0,01-5 mg közötti mennyiségű.

4. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, amelyben az entecavir 0,5 mg mennyiségű.

5. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, amelyben a készítmény egy vagy több más gyógyszerhatóanyagot is tartalmaz.

6. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, amelyben:  
a vivőanyagot a laktóz, mikrokristályos cellulóz, kalcium-foszfát, dextrim, dextróz, dextrátok, mannit, szorbit és szacharóz, és ezek keverékei közül választjuk ki, és az entecavirt az anyaghoz povidonnal tapasztjuk hozzá, amely megfelelő tapadási képességgel rendelkező polimer anyag.

7. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, amelyben a gyógyszerkészítmény tartalmaz egy kenőanyagot és egy dezintegráló szert, ahol:

a kenőanyagot a magnézium-sztearát, sztearinsav, nátrium-sztearil-fumarát és nátrium-lauril-szulfát, és ezek keverékei közül választjuk ki, és a dezintegráló szert crospovidon, croscarmelloz-nátrium, nátrium-keményítő-glikolát, előcsirizésített keményítő és kukoricakeményítő, és ezek keverékei közül választjuk ki.

8. Entecavir alkalmazása egy 100 mg össztömegű tabletta formájában levő gyógyszerkészítmény előállítására, ahol a tabletta készítmény tartalmaz:

0,01% entecavirt,

93,24% mikrokristályos cellulózt,

4,0% crospovidont,

2,50% povidont, és



0,25% magnézium-sztearátot, ahol a közölt százalékok tömeg/tömeg alagra vonatkoztatottak; vagy

1,0% entecavirt,

90,0% mannitot.

4,0% croscarmelloz-nátriumot,

2,50% metil-cellulózt, és

2,50% sztearinsavat, ahol a közölt százalékok tömeg/tömeg alagra vonatkoztatottak; vagy

0,5% entecavirt,

60,00% laktóz-monohidrátot,

32,50% mikrokristályos cellulózt,

4,0% crospovidont,

2,50% povidont, és

0,50% magnézium-sztearátot, ahol a közölt százalékok tömeg/tömeg alagra vonatkoztatottak; vagy

0,1% entecavirt,

60,00% laktóz-monohidrátot,

35,39% mikrokristályos cellulózt,

4,0% crospovidont,

0,01% povidont, és

0,5% magnézium-sztearátot, ahol a közölt százalékok tömeg/tömeg alagra vonatkoztatottak.


9. Entecavir alkalmazása egy 100 mg össztömegű kapszula formájában levő gyógyszerkészítmény előállítására, ahol a kapszula készítmény tartalmaz:

10,0% entecavirt,

82,03% mikrokristályos cellulózt,

4,00% crospovidont,  
2,5% povidont,  
0,25 % magnézium-sztearátot, és  
1,22% sósavat, ahol a közölt százalékok tömeg/tömeg alagra vonatkoztatottak; vagy  
0,09% entecavirt,  
93,20% dikalcium-foszfátot,  
4,00% crospovidont,  
2,50% (hidroxi-propil)-cellulózt, és  
0,25% magnézium-sztearátot, ahol a közölt százalékok tömeg/tömeg alagra vonatkoztatottak.

A meghatalmazott:

  
Béla János  
Magyar Szabadalmi Ügynökségi Iroda  
1051 Budapest, Alkotmány utca 112.  
Telefon: 311-1200, 311-1201  
Fax: 311-1202, 311-1203