

17/97

76832

76832

63.311/ZE

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

K I V O N A T

Gyógyszerészeti készítmény moguiszteinek folyékony szuszpenzióból történő szabályozott kibocsátására

Recordati S.A. Chemical and Pharmaceutical Company, CHIASSO, CH

A bejelentés napja: 1995. 05. 29.

Elsőbbsége: 1994. 07. 07 (MI94/A 00410), IT

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/IB95/00412

A nemzetközi közzététel száma: WO 96 / 07628

A találmány tárgyát szabályozott kibocsátású gyógyszer dózisforma képezi moguisztein szuszpenzióban történő adagolására, amely moguisztein hatóanyagot, adott esetben lágyítószerket és kötőanyagokat tartalmazó mikrogranulumokból áll, amelyek legalább három, egymásra felhordott hidrofil, illetve bevonatréteget tartalmaznak.

gulems' sora: —

E-

97.08.19

17/97

63.311/ZE

S.B.G. & K.
Nemzetközi
Szabadalmi Iroda
H-1062 Budapest, Andrásy út 113.
Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-323

13095

A

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Gyógyszerészeti készítmény moguiszteinnek folyékony
szuszpenzióból történő szabályozott kibocsátására

Recordati S.A. Chemical and Pharmaceutical Company, CHIASSO, CH

Feltalálók:

SANTUS Giancarlo, MILAN, IT

BILATO Ettore, PADOVA, IZ

LAZZARINI Gabriele, PERI, IT

A bejelentés napja: 1995. 05. 29.

Elsőbbsége: 1994. 07. 07 (MI94/A 00410), IT

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/IB95/00412

A nemzetközi közzététel száma: WO

A találmányi terület

A találmány tárgyát moguisztein adagolására szolgáló, folyékony dózisformájú, szabályozott kibocsátású gyógyszerészeti készítmények képezik.

A találmány alapja

A moguisztein: (R,S)-2-[(2-metoxi-fenoxi)-metil-3-etoxi-karbonil-1-acetil]-1,3-tiazolidin egy hatásos perifériás köhögéscelleni szer, amelyet a 169 581 számú európai szabadalmi leírás ír le.

A köhögés farmakológiailag vagy a neuronális köhögési reflex elnyomásával vagy a légúti traktusban lévő folyadékok mennyiségének vagy viszkozitásának csökkentésével szüntethető meg. Némelyik előbbi típusú köhögés elleni szer, melyeket "mekonikus szereknek" nevezünk, úgy hat, hogy centrálisan csillapítja a köhögési központokat. A kodein például egy mekonikus szer, ez a leginkább használt köhögés elleni szer, de az a hátránya, hogy potenciálisan kábítószer-függőséget okoz. Ezért a szakterületen igény van nem narkotikum jellegű köhögés elleni szerekre.

A moguisztein ugyanolyan hatásos köhögés elleni szer, mint a kodein, a dextrometorfán és zipripol, és 3-4-szer hatásosabb, mint a (D,L)-dropropizin. Fontos, hogy nem okoz kábítószerfüggőséget és nagy dózisokban könnyebben elviselhető, mint a kodein vagy dextrometorfán, mert nyugtató hatású és csökkentett, alacsonyabb tónust okoz. A moguisztein az R(+) és S(-) enantiomerek racém keveréke, amelyeknek egyenértékű a

köhögéselleni hatása.

A moguisztein hatásmechanizmusára vonatkozó vizsgálatok azt mutatták, hogy a moguisztein nem az opioid receptorokra hat. Hatása perifériás és az úgynevezett "gyorsan adaptáló izgató receptorokra" (RAR anyagokra) hat [Sampson, S. R. és mások, *Acta Exp. Med. Biol.* 99, 281-290, (1979)].

A moguisztein pro-kábítószer jellegű. Orális vagy intravénás adagolás után csak aktív anyagcsere terméke, az [(R,S)-2-[(metoxi-fenoxi)-metil]-karboxi-acetil]-1,3-tiazolidin sav található mérhető mennyiségben biológiai folyadékokban. Ez az aktív anyagcsere termék azonban nem alkalmas orális adagolásra, mert ötször lassabban abszorbeálódik, mint a moguisztein.

Az eddig ismert moguisztein készítmények közé tabletták és 200 mg dózisú csomagjaik, valamint egy konvencionális 2 %-os szuszpenzió tartozik. A napi dózismennyiség 100-800 mg, a kisebb dózisokat gyermekeknek adják be.

A moguisztein használatának egyik korlátja a beadás utáni rövid élettartama, ami embereknél kevesebb, mint egy óra. A jelen találmányt megelőzően sűrűbb adagolásra, legalábbis 3-4-szeri adagolásra volt naponta szükség ahhoz, hogy állandó terápiás vérszintjét fenntartsák [Castoldi D. és mások, *Pharmacol. Res.*, 22, 102, (1990)].

Ismeretes, hogy a napi többszöri bevétel követelménye hátrányosan befolyásolja a páciensek gyógyszerbeszedési készségét. A napi egyszeri alkalommal beszedendő gyógyszerek iránti beszedési készség 87 %, de ez napi négy alkalommal beszedhető gyógyszereknél 39 %-ra csökken; ezért a napi két-

szeri vagy méginkább az egyszeri dózist részesítik jelentősen előnyben [Kramer és mások, JAMA, 1, 601, (1989)].

A dózisok számának csökkentése lassú kibocsátású dózisegységekkel, mint tablettákkal, pirulákkal vagy hasonlókval érhető el. A köhögésselni készítményeknél azonban a folyékony készítmények a kedvelt dózisegységek.

Az 5 296 236 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás olyan szabályozott kibocsátású folyékony gyógyszerkészítményeket ír le, amelyek számos polimerréteggel bevont mikrogranulátumokból állnak. Ezek közül a készítmények közül egyesekben a hatóanyag komponens egy része a mikrogranulátumokból idővel válik szabaddá, míg egy másik része a granulumon kívül lévő komponensekben van jelen és az a gyógyszer beszedése után azonnal szabaddá válik. A nevezett szabadalmi leírásban leírt készítmények azonban nem jelentenek optimális megoldást a moguisztein folyékony adagolásával kapcsolatos speciális problémákra.

Az egyik ilyen probléma a moguisztein kellemetlen íze. Ez nemkívánatossá teszi a szuszpenzió vagy oldat formájú receptúrákat; így nem lehet befoglalni biológiailag azonnal felszabaduló granulumon kívüli moguiszteint a készítménybe úgy, ahogy azt a nevezett szabadalmi leírás leírja.

Annak érdekében, hogy könnyen szuszpendálható moguisztein készítményt kapjunk, a mikrogranulumok méretének bevonás után kisebbnek kell lennie, mint 500 μm . Az 500 μm -nél nagyobb granulumok nem szuszpendálhatók könnyen, mert hajlamosak a gyors kiülepedésre, ami az adagolás során a hatóanyag inhomogén eloszlását okozza. 500 μm -nél kisebb mikrogranuláris

szemcsék használata esetében azonban a felület nő meg jelentősen, ami a tablettákkal vagy pirulákkal összehasonlítva megnehezíti a hatóanyag szabályozott kibocsátását és azt az újraszuszpendálásnál időben változatlanak tartja. A nehézség még ennél is nagyobb, mert a moguisztein esetében a granulumon kívüli gyógyszer hiánya növeli a diffúzió gradiensét és felgyorsítja a gyógyszernek a granulumból a környező közegbe történő kibocsátását.

A moguisztein megfelelő adagolási dózisének tervezésével kapcsolatos másik tényező az említett 5 296 236 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás kitanításai szerint a molekula viszonylag alacsony, körülbelül 65°C olvadáspontja ([Drugs of the future, 16, 618, (1991)]. A probléma azért merül fel, mert a liofil anyagok, mint a fehér méhviasz, cetilalkohol, sztearilalkohol, glicerín-monosztearát és hasonlóak (melyeknek, mint bevonóanyagoknak használatára vonatkozóan a hivatkozott szabadalmi leírás ad kitanítást). Különösen előnyösek a moguisztein tartalmú mikrogranulumok oly módon történő bevonására, hogy azok hatásosan elfedjék keserű ízét. Ezek az anyagok klórozott oldószerekben oldhatók és alkalmazhatók, ami toxikológiai és környezeti problémákat jelent vagy megolvasztott állapotban alkalmazhatók a mikrogranulumokon [Pharm. Res., 7, 1119, (1990)]. A klórozott oldószerek használata azonban toxikológiai és környezetvédelmi problémákat vet fel. Az utóbbi megoldás meleg, sűrített levegő felhasználását igényli, hogy a viaszt olvadáspontja feletti hőmérsékleten tartsuk, mert alacsonyabb hőmérsékleten a viaszok megdermednek és filmképző anyagként nem alkalmasak. A

viszonylag magas hőmérsékletek alkalmazása azonban folyékonyá teheti az alacsony olvadáspontú hatóanyagokat, mint moguiszteint, ezáltal sikertelenné teszi a bevonást, vagyis (hátrányaival együtt) egyedüli alternatívaként a klórozott oldószerek használata marad.

Összegezőképpen, a moguisztein és hasonló tulajdonságokkal rendelkező gyógyszerek esetében olyan szabályozott kibocsátású folyékony készítményekre van szükség, amelyek:

- 1) könnyen mérhetőek és nyelhetőek le;
- 2) időtől függően szabadulnak fel, ami kiegyenlíti a hatóanyag rövid élettartamát és így nincs szükség többszöri dózissra;
- 3) folyékony hordozóanyagban történő szuszpendálás után megfelelő stabilitással rendelkeznek;
- 4) megfelelően kellemes ízűek, hogy a betegek elfogadják azokat; és
- 5) alkalmazásukhoz nincs szükség klórozott oldószerekre vagy egyéb, környezeti szempontból nemkívánatos vagy toxikus anyagokra.

Ily módon a jelen találmány tárgyát szabályozott kibocsátású, folyékony szuszpenzióban lévő olyan gyógyszerészeti készítmény képezi, amely képes a moguisztein (vagy pontosabban annak biológiailag hatásos anyagcsere-termékei) gyógyászati-lag hatásos vérszintjének napi egy vagy kétszeri adagolás útján történő fenntartására.

A készítményre előnyös módon jellemző a kitűnő lenyelhetőség és a vízzel történő elkészítés utáni, jó időbeli stabilitás.

A találmány további tárgya olyan gyógyszerkészítmény szolgáltatása, amely legalább három egymásutáni filmréteggel bevont, moguiszteint tartalmazó mikrogranulumokból áll, ahol a filmrétegek megvédik a moguiszteint a szájüregben (vagy a szuszpenzió elkészítése után) történő feloldástól és elősegítik annak az emésztőrendszer távoli részeiben történő kibocsátását.

A találmány még további tárgya eljárás szolgáltatása alacsony olvadáspontú aktív komponenseket, mint moguiszteint tartalmazó mikrogranulumok viaszokkal történő bevonására oly módon, hogy elkerüljük a hatóanyag megolvadását vagy klórozott oldószeres használatát.

A találmány összefoglalása

Azt találtuk, hogy moguisztein folyékony szuszpenzióban történő adagolására alkalmas, szabályozott kibocsátású gyógyszerészeti adagolási forma hozható létre oly módon, hogy egymásutáni, legalább három, váltakozó, hidrofil és lipofil filmekből álló bevonatréteget tartalmazó mikrogranulumok sorát egy gyógyszerészetileg elfogadható hordozóanyagban recepturáljuk. A mikrogranuláris mag a moguiszteinen kívül legalább egy lágyítószer, mint polietilén-glikolt, valamint egyéb, adott esetben alkalmazott kötőanyagot tartalmazhat, mérete 50-500 μm , felülete sima és alkalmas polimer vagy viaszanyagokkal történő bevonásra. A bevonatok meggátolják, hogy moguisztein váljék szabaddá a szájüregben, biztosítják, hogy ezután az emésztőszerv távoli részeiben előre meghatározott mennyiségű moguisztein szabaduljon fel és ezt a kibocsátott mennyiséget

az időben fenntartsák. A bevonatok legalább egyikének szabályoznia kell a moguisztein tartalmú készítmény kibocsátási jellemzőit. A hordozóanyag adott esetben egy vagy több szuszpendáló-, struktúráló-, nedvesítő-, édesítő-, pufferező-, tartósító- és ízesítőszer is tartalmazhat, mint ez a szakterületen ismert. A dózisforma lehet vízben (vagy vízben és vízzel elegyedő oldószerben) szuszpendált folyékony szuszpenzió vagy a felhasználáskor vízzel és/vagy egyéb oldószerrel elkészített száraz por.

Egy előnyös kiviteli alak esetében a moguiszteint és polietilén-glikolt a keverék 0,5-1 tömeg%-nyi mennyiségben tartalmazó mikrogranulumokat egy vagy két réteg cellulóz-acetát-ftalátot tartalmazó bevonattal váltakozó egy vagy két rétegű viaszanyag bevonattal, mint például 6-36 szénatomos zsírsav mono-, di- vagy triglicerid, karnauba viasz, méhviasz, candellila-viasz, alkohol, zsírsav bevonattal vagy ezek kombinációjából álló bevonattal látjuk el. A viaszbevonato(kat)t előnyösen olvadt állapotban (például oldószer felhasználása nélkül) alkalmazzuk úgy, hogy szóróközegként melegített sűrített levegőt használunk olyan körülmények között, amelyek mellett a mikrogranuláris mag nem olvad meg.

A jelen találmány szerinti moguisztein készítmények nemcsak szabályozott hatóanyagkibocsátást biztosítanak, ami csökkenti a gyógyszeradagolások számát ahhoz, hogy megfelelő moguisztein vérszintet biztosítsunk, de kitűnően nyelhetők és a szuszpenzió elkészítése után stabilisak. Ez annak tudható be, hogy a hatóanyag a lenyelést követően azonnal a bevonattal ellátott mikrogranulátumban bezártan marad és könnyen, gyorsan

áthalad a felső emésztőtraktuson anélkül, hogy azt megízlelnék.

Egy másik tekintetben a találmány magába foglal egy módszert a köhögés szimptomás kezelésére, ami abban áll, hogy a fentiekben leírt dózisforma hatásos mennyiségét adagoljuk

Egy ismét másik vonatkozásban a találmány eljárást szolgáltat moguisztein folyékony szuszpenzió alakjában, lenyelhető, szabályozott kibocsátású gyógyszer dózisformában történő előállítására, amely szerint a moguisztein tartalmú mikrogranulumokat a megolvadt állapotban lévő viaszos anyagokkal melegített, sűrített levegő, mint szóróközeg felhasználása útján vonjuk be. Az eljárás alkalmas bármilyen gyógyszerészeti hatóanyag-komponenst tartalmazó mikrogranulumok bevonására, de különösen alacsony olvadáspontú hatóanyagot tartalmazó mikrogranulumok bevonására használható.

A rajzok rövid leírása

Az 1. ábra olyan grafikon, ami egy, a betegnek a jelen találmány szerinti szabályozott kibocsátású készítmény formájában sztenderd szuszpenzió alakjában beadott moguisztein koncentrációkat tünteti fel,

a 2. ábra olyan grafikon, amely a moguiszteinnek azon vérszintjei szimulálását szemlélteti, amik egy sztenderd moguisztein szuszpenzió kétszeri beadása után vagy a jelen találmány szerinti, egyszeri, szabályozott kibocsátású moguisztein készítmény beadása után lépnek fel.

A találmány részletes leírása

Valamennyi hivatkozott szabadalmi bejelentést és irodalmi forrást teljes egészében hivatkozásként említünk. Következetlenség esetén a jelen leírás és annak definíciói mérvadóak.

A jelen találmány szerinti készítmények sok, bevonattal ellátott mikrogranulumból állnak, amelyek moguiszteint tartalmaznak egy vagy több esetleges lágyítószerrel és hordozóanyaggal, amelyekre legalább három egymás utáni polimer bevonatréteget vittünk fel, mimellett a bevonatok legalább egyike a bevonattal ellátott mikrogranulumokat tartalmazó készítmények szabályozott kibocsátási jellemzőket biztosít. A három egymást követő bevonat áll: (i) egy cellulóz-acetát-ftalát lágyítószerből; (ii) egy vagy több viaszból; és (iii) cellulóz-acetát-ftalát lágyítószerből. (Az (iii) bevonat azonos lehet az (i) bevonattal). A bevonattal ellátott mikrogranulumokat ezután folyékony szuszpenzióban történő felhasználás céljára recepturáljuk.

Ezek a készítmények megőrzik a bennük lévő dózisformák kibocsátási tulajdonságait. Elkészíthetők felhasználásra kész vagy időben stabilis, legalább kétéves tárolási idejű folyékony receptúrák alakjában vagy olyan száraz receptúrák formájában, amelyek szükség esetén vízzel készíthetők el és ezután a kezelés teljes ideje alatt stabilisak maradnak.

A jelen találmány szabályozott kibocsátású gyógyszerkészítményt szolgáltat, amely moguisztein szabályozott kibocsátására alkalmas, bevonattal ellátott, 50-500 μm , előnyösen 90-300 μm méretű, olyan mikrogranulumokat tartalmaz, amelyek folyadékban könnyűszerrel hosszú időn át szusz-

penzióban maradnak. A mikrogranulumok tartalmaznak:

- a) adott esetben egy vagy több lágyítószerrel és kötőanyaggal együtt egy moguisztein magot, amely 500 μm -nél kisebb méretű, egyenletes felületű, lényegében gömbalakú, körülbelül 500-600 g/l látszólagos fajsúlyú, kevésbé morzsolódó mikrogranulumokká van granulálva, melyeket mikronizált moguisztein (és amennyiben jelen vannak, lágyítószerrel és hordozóanyagok) nedvesen, vízzel vagy víz és egyéb oldószerrel keverékével végzett gyúrással állítunk elő. Ez olyan mikrogranulumokat eredményez, amelyek a bevonást megelőzően nem szabályozott kibocsátásúak, és olyan fizikai tulajdonságokkal rendelkeznek, amelyek lehetővé teszik, hogy rajtuk reprodukálható, egyenletes eloszlású bevonatrétegeket alakítsunk ki,
- b) egy lényegében hidrofil jellemzőkkel rendelkező első bevonatot, amely a mikrogranulumokat egymástól szétválasztja,
- c) egy, az első bevonat tetején elhelyezkedő, lipofil jellemzőkkel rendelkező második bevonatot,
- d) egy hidrofob jellemzőkkel rendelkező harmadik bevonatot.

A találmány a fenti, szabályozott kibocsátású formák céljára egy hordozóanyag-rendszert is szolgáltat, amely a mikrogranulumokkal kombinálható száraz adalékanyagokból áll és hosszú ideig tárolható gyógyszert biztosít vagy olyan, esetleges adalékanyagokat tartalmazó vizes oldatot, amelyben a moguisztein tartalmú mikrogranulumok szuszpendálhatók és optimális kibocsátási körülmények között hosszú időtartam alatt eltarthatók. Az adalékanyagok nem korlátozó jellegű példáit az alábbiakban adjuk meg.

A jelen találmány szerinti gyógyszerkészítményeket képező komponenseket - nem korlátozó értelemben az alábbiakban írjuk le.

Mikrogranuláris mag

A nagy moguisztein tartalmú és megfelelő fizikai tulajdonságokkal (mint mérettel, alakkal, sűrűséggel és morzsolódással) rendelkező, egyenletes bevonatot és szuszpen-dálhatóságot biztosító mikrogranulumokat a moguiszteint tartalmazó mikrogranuláris keverék nedves gyúrása útján alakítjuk ki. A gyúrási módszerek az 5 296 236 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban vagy annak függő, 08/188 193 számú szabadalmi bejelentésében leírtak lehetnek.

Egy előnyös foganatosítási mód esetében a gyúrást megelőzően a mikrogranulátum keverékhez a keverék tömegére számított körülbelül 0,3-1 %, előnyösen 0,5 % polietilén-glikolt (Carbowax néven a BASF Corp., Parsippany, NJ cégtől szerezhető be) adunk, hogy a bevonandó mikrogranulumok optimális gömbalakját és felületi simaságát érjük el. A PEG vízben jól (például 10 tömeg%/térfogatnál nagyobb koncentrációban) oldható, így megkönnyíti a moguisztein nedvesedését, ami vizes folyadékokban viszonylag oldhatatlan. Azt találtuk, hogy a PEG meglepetésszerűen a gömbalakú mikrogranulumok képződését már 1 %-nál kisebb koncentrációban is elősegíti. A jelen találmány szerinti gyakorlatban 200-8.000, előnyösen 5.000-7.000 és legelőnyösebben 6.000 molekulatömegű PEG polimer (CARBOWAX^R 6000) használható.

A moguisztein tartalmú mikrogranuláris magok adott

esetben kötőanyagokat, mint töltő- és kötőanyagkat is tartalmazhatnak, ilyenek korlátozó jelleg nélkül a nedves keverésnél szokásosan alkalmazott anyagok, mint a tejcukor, a dibázikus kalcium-foszfát, a mikrokristályos cellulóz, keményítő, talkum, a cukrok, a polivinil-pirrolidon, a zselatin, a polivinil-pirrolidon és vinil-acetát kopolimerek és hasonlók. A mikrogranulátumok töltőanyagként előnyösen (10-50 tömeg%) tejcukrot és kötőanyagként előnyösen (5-20 tömeg%) polivinil-pirrolidont tartalmaznak.

A keverési módszerek az 5 296 236 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban vagy a 08/188 193 számú szabadalmi bejelentésben leírt módszerek lehetnek. A nedves granulálásra például a nagysebességű keverő-granuláló berendezésben használt keverő folyadék lehet víz vagy valamilyen vízzel elegyedő folyadék, például etil-alkohol vagy a gyógyszeriparban használt egyéb alkohol; vagy víz és legalább egy másik oldószer keveréke.

A gyúró és granulálási lépések műveleti körülményei olyanok, amelyek optimális fizikai jellemzőkkel rendelkező mikrogranulátumot eredményeznek, amelyek hatásos bevonat lerakódását teszik lehetővé. Az említett találmányi bejelentés például az eljárási paraméterek elfogadható és előnyös tartományait írja le gyorskeverő és malom esetében, így például a száraz mikrogranulátum keverékhez hozzáadott keverő folyadék relatív mennyiségét; a folyadék szórási sebességét; a szórónyomást; a gyúrási időt; és az egymástól független keverő- és malomsebességet. A meggyúrt keveréket ezután 1-10 %, előnyösen 5-8 % maradék nedvességtartalomra szárítjuk meg és szitálással

elkülönítjük a kívánt részecskeméretű szemcséket. Végül a kapott mikrogranulátumot a következő tulajdonságokra tekintettel állítjuk össze: szemcseméret-eloszlás, a (csomagolási és látszólagos sűrűség), a Carr index (kompresszibilitás) és felvekvési szög. Végül, mint ezt az alábbiakban leírjuk, a granulátumot különböző összetételű filmekkel vonjuk be.

Bevonatok

A moguisztein tartalmú mikrogranulátum jelen találmány szerinti bevonása legalábbis két célt szolgál. Egyrészt a bevonatok megakadályozzák, hogy a moguisztein a szájüregben kiszabaduljon, ezáltal elfedik a moguisztein keserű ízét és elősegítik a moguisztein tartalmú folyékony készítmények könnyebben történő lenyelését. Másrészt a bevonatok biztosítják a moguisztein szabályozott kibocsátását miután az elérte a gyomor- és bélközeget. A bevonattal ellátott moguisztein tartalmú mikrogranulumoknak tartalmazniuk kell egy pH-rezisztens, bélben oldódó bevonatréteget, de ennek nem kell az első rétegnek lennie a legalább három bevonat közül.

A moguiszteint tartalmazó mikrogranulumok ily módon legalább három egymással alternatív hidrofil, illetve hidrofób bevonatréteggel vannak bevonva, mint ezt az alábbiakban leírjuk. A legutolsóként felvitt bevonatnak előnyösen hidrofílnak kell lennie, hogy elősegítse a szolvatálódást és szuszpendálódást. Valamennyi alábbi réteg előnyös bevonási technika a Wuster-féle technológia szerinti örvényágyas technika [lásd: Jones D, Drug. Dev. Indus. Pharm. 20, 3175-3206 (1994)].

Az első típusú bevonat céljára alkalmas anyagok közé

tartoznak korlátozó jelleg nélkül az olyan anyagok, mint a cellulóz-származékok, így a cellulóz-acetát-ftalát, a (hidroxi-propil-metil)-cellulóz-ftalát, az etil-cellulóz, a karboxi-metil-cellulóz-acetát és hasonlók, és az akril-polimerek (mint a metakrilsav és akrilsav, a metil-metakrilát és hasonlók) észtereinek kopolimerjei. Előnyösen cellulóz-acetát-ftalátot vagy (hidroxi-propil-metil-cellulóz)-ftalátot használunk. Ezek a polimerek adott esetben lágyítószerekkel, mint dietil-ftaláttal, dibutil-szebekáttal, növényi olajokkal és hasonlókkal keverhetők, amint ez a szabályozott kibocsátású készítményeknél jól ismert.

A második típusú lipofil természetű bevonatréteg céljára alkalmas anyagok közé tartoznak nem korlátozó jelleggel a zsíryananyagok, mint a 6-36 szénatomos zsírsavak trigliceridjei, a karnauba viasz, méhviasz, kandelilla viasz, alkoholok, zsírsavak és ezek kombinációi. Ezek a bevonatok klórozott oldószerrel segítségével hordhatók fel. A viaszokat azonban előnyös módon oldószerrel alkalmazása nélkül, olvadt állapotban hordjuk fel. Minthogy a moguisztein alacsony olvadáspontú (65°C) anyag, fontos, hogy a felhordást olyan körülmények között végezzük, ahol a magban lévő moguisztein nem olvad meg. Azt találtuk, hogy koaxiális szelep használata esetén, ahol a szóróközeg olyan sűrített levegő, ami eléggé fel van melegítve ahhoz, hogy a viaszokat állandóan cseppfolyós állapotban tartsa, és a bevonókamra hőmérsékletét elég melegen tartjuk, ez lehetővé teszi, hogy a viaszok anélkül vonják be a moguisztein tartalmú mikrogranulátumot, hogy a moguisztein megolvadna.

A harmadik bevonatréteg céljára ugyanazok az anyagok használhatók, mint az első bevonatréteghez. Mindenesetre előnyös, ha - amint ezt a fentiekben említettük - az utolsóként felvitt bevonat hidrofil tulajdonságú.

Hordozóanyag

A jelen találmány szerinti gyakorlatban a moguisztein tartalmú, a fentiek szerint bevont mikrogranulátumot egy hordozóanyaggal kombináljuk oly módon, hogy egy száraz keveréket képezünk, ami extempore akkor szuszpendálható, amikor szükség van rá vagy egy felhasználásra kész folyékony szuszpenziót készítünk belőle.

A szabályozott kibocsátású moguisztein dózisformákat tartalmazó mikrogranulumok hordozó komponensei - nem korlátozó értelemben - lehetnek:

- szuszpendáló és struktúráló szerek, mint cellulóz-észterek, mikrokristályos cellulóz, alginsav-származékok és polivinil-pirrolidon-származékok;
- (előnyös módon anionos vagy nemionos) felületaktív anyagok, mint a Span 20, Span 80, Tween 20 és a nátrium-lauril-szulfát;
- cukrok, mint a szacharóz, szorbitol, xilitol, dextróz és hasonló;
- puffer anyagok, mint a citromsav és nátrium-citrát, glicin és sósav, nátrium-foszfát és kálium-foszfát;
- tartósítószeres és bakteriosztatikus szerek, mint a p-hidroxi-benzoészterek;

és

- a gyógyszerkészítményekben szokásos módon használt különböző

ízesítő- és édesítőszer.

Figyelembe kell venni, hogy a készítmény specifikus összetétele tekintettel mind a hozzáadott komponensek minőségére, mind azok mennyiségére, függ az adott alkalmazástól. Lásd például: Wade és Weller, szer.: "Handbook of Pharmaceutical Excipients" (2. kiad.), The Pharmaceutical Press kiadó, London (1994).

A fenti komponenseken kívül a használatra kész készítmény tartalmaz vizet is vagy vízzel és gyógyszerészetileg elfogadható, vízzel elegyedő, a szakterületen ismert segédoldószerrel, mint glikolokkal, alkoholokkal és glicerinnel készült elegyeket.

A jelen találmány szerinti készítményeknek különböző megjelenési alakja lehet, lehetnek például: (i) többdózisú granulátum készítmények, melyeknél a dózis-flexibilitás úgy valósítható meg, hogy különböző mennyiségű granulátumot mérünk ki, ami szükség esetén újra szuszpendálható; (ii) pontosan mérhető egydózisú készítmények zacskók alakjában; (iii) könnyen visszaszerelhető kupakkal ellátott üvegek és a szakterületen ismert egyéb alakok. Gyermekgyógyászati használatra a találmány koncentrált cseppekből álló készítményeket is magába foglal (például 10 tömeg/térf.% moguiszteint tartalmazó cseppeket, amelyek cseppenként körülbelül 5 mg hatóanyagot tartalmaznak), ezekben a moguisztein tartalmú granulátumok szuszpendálva vannak.

Terápiás adagolás

A jelen találmány szerinti gyógyszerkészítmény szándék szerint napi egy vagy két beadással szolgáltatja a moguisztein hatásos mennyiségeit. A moguisztein "hatásos mennyisége" alatt olyan mennyiséget értünk, ami megszünteti a beteg köhögését. Figyelembe kell venni, hogy a hatásos mennyiség egyetlen vagy több dózis lenyelése útján adható be. A moguisztein napi dózisa, ami a köhögés megakadályozása és/vagy kezelése érdekében hatásos, körülbelül 5-15 mg/kg testtömeg. Az átlagos dózis 9 mg/kg. Így a moguisztein hatásos, köhögést gátló mennyiségének adagolása azt jelenti, hogy naponta egyszer vagy kétszer körülbelül 2-30 ml, előnyösen 10 ml, milliliterenként 30 mg moguiszteint tartalmazó (az alábbi 8A) példában leírt módon előállított) készítményt adunk be.

A találmány előnye többek között, hogy a gyógyszerkészítményeket a betegek mind a szükséges napi dózisok száma, mind a jobb lenyelhetőség tekintetében jobban elviselik. További előnyöket jelent, hogy a gyermekgyógyászati gyakorlat vonatkozásában az adagolás és lenyelés könnyebben megy. Ezen túlmenően jobb terápiás eredmény várható, mert előnyös kiviteli alak esetében a receptúra a dózishoz az igénytől függő változtatását teszi lehetővé azáltal, hogy mérjük a szükséges szuszpenzió-térfogatot.

Az alábbiakban leírt példák célja, hogy teljesebben írjuk le a találmány szerinti készítmények kiviteli alakjait, és a találmányi feladat korlátozása nélkül bemutassuk annak előnyeit és alkalmazhatóságát.

1. példa

Moguisztein mikrogranulátum előállítás

79 (tömeg/tömeg) % moguiszteinből, 10 (tömeg/tömeg) % polivinil-pirrolidonból és 10 (tömeg/tömeg) % 450 szitacsomószámú laktózból készült keveréket 10 percen át egy Diosna P25 típusú keverő-granuláló készülékben kevertünk. A keverés alatt álló keverékhez vizes oldat alakjában 1 (tömeg/tömeg) %-os PEG 6000 oldatot adtunk 25 ml/perc sebességgel 2 bar nyomáson, 0,8 mm-es szelep használata mellett. A nedvesítési lépés alatt a keverő sebessége 175 ford./perc, a malom sebessége 3.000 ford./perc volt. Az oldat hozzáadásához szükséges idő 20 perc volt. A nedvesítés után a gyúrási és gömbölyítési lépést úgy végeztük, hogy a keverőnek és a malomnak a sebességét állandónak tartottuk 15 percen át. Az így kapott mikrogranulátumot mesterséges szellőztetésű inkubátorban szárítottuk és egy $225/\text{cm}^2$ csomószámú szitán szitáltuk át, amikoris egy 90-300 μm szemcseméret-eloszlású, gömbalakú, 0,593 g/ml sűrűségű és 1,36 g/ml valós sűrűségű mikrogranulátumot kaptunk.

2. példa

79,4 (tömeg/tömeg) % moguiszteint, 10 (tömeg/tömeg) % tejcukrot, 10 (tömeg/tömeg) % PVP K30-cat és 0,6 % PEG 6000-ret az 1. példában leírt módon kevertünk és gyúrtunk össze.

3. példa

79,4 (tömeg/tömeg) % moguiszteinből, 10 (tömeg/tömeg) % 450 csomószámú szitán átszitált laktózból, 10 (tömeg/tömeg) % PVP K30-ból és 0,6 (tömeg/tömeg) % PEG 6000-ből készített

keveréket 500 ml vízzel nedvesítettünk, amit 25 ml/perc sebességgel 15 perc alatt adagoltunk a keverékhez. A PEG-et 5 %-o oldat alakjában adtuk hozzá, mint a fenti 1. példában. A keverőberendezés sebessége 175 ford./perc, a malomé 3.000 ford./perc volt. A szárítás után nyert mikrogranulátum maradék nedvességtartalma 4 %, sűrűsége 0,548 g/ml, kopogtatásos sűrűsége 0,669 g/ml, Carr-indexe 18,08 %, valós sűrűsége 1,38 g/ml volt. A fenti paramétereket részletesen Ellis Horwood szerk.: "Pharmaceutical Preformulation" c. műve , 209214. old. (1988), Chichester, England; és az Advances in Pharmaceutical Science; 2., 181-220, (1967) közleménye írja le. Az így nyert mikrogranulátum egyedi szemcséi a PEG 6000 jelenlétének betudhatóan különösen sima felületűek voltak.

4. példa

Első filmréteg (cellulóz-acetát-ftalát

A 3. példa szerint előállított mikrogranulátum 2 kg-ját egy Glatt GPCG3 típusú (Glad GmbH, Buizen Lorrach, Németország cég gyártmánya) fluidizáló berendezésben kevertünk, amelybe 40-45°C-os melegített levegőt fújtunk be 40 cm³/óra sebességgel. A granulátumot 2 bar nyomással, 10-13 g/perc sebességgel szórtuk be 400 ml, következő összetételű oldattal:

cellulóz-acetát-ftalát	4 tömeg%
dietil-ftalát	1 tömeg%
aceton	71 tömeg%
izopropil-alkohol	24 tömeg%.

5. példa

Második filmréteg (viaszok)

A következő összetételű oldatot készítettük el:

gliceril-monosztearát	4,50 tömeg%
fehér méhviasz	0,40 tömeg%
cetilalkohol	0,05 tömeg%
sztearilalkohol	0,05 tömeg%
kloroform	90,60 tömeg%
metanol	4,40 tömeg%.

Ennek az oldatnak 1,152 g-ját 2000 g, előzőleg a 4. példa szerinti első réteggel bevont mikrogranulátumra vittük fel. Ebben az esetben a második réteg felvitelénél a műveleti körülmények azonosak voltak a 4. példában leírtakkal.

6. példa

A következő összetételű viasz-keveréket készítettük el:

gliceril-monosztearát	90 tömeg%
fehér méhviasz	8 tömeg%
cetilalkohol	1 tömeg%
sztearilalkohol	1 tömeg%.

Ezt a keveréket megolvasztott állapotban az előzetesen a 4. példa szerint első réteggel bevont mikrogranulumokra hordtuk fel. Ebben az esetben a viaszokat megolvasztottuk körülbelül 110°C-on végzett inkubálás útján. Ezután azokat olvadt állapotban, körülbelül 80°C-on 2 kg mikrogranulátumra szórtuk fel. A szórást 125°C-ra előmelegített, 3 bar nyomásra sűrített levegővel végeztük koaxiális fúvókával, amely a megolvadt viaszt és a forró levegőt összekeveri. A szórási

műveletet Glatt berendezésben 7"-os Wurster betéttel végeztük. A bevonat nélküli mikrogranulátumra számított 3,8 tömeg%-kal egyenértékű viaszmenyiséget körülbelül 1,5 g/perc sebességgel szórtuk fel.

7. példa

Harmadik filmréteg

Az utolsó bevonatréteg felviteléhez ugyanazokat a komponenseket és ugyanazt az eljárást használtuk, mint ami(ke)t a 4. példában.

8. példa

Moguiszteint tartalmazó gyógyszerkészítmények

A) Szuszpenzió többdózisú üvegekben

Egy, a 3. példában leírt módon előállított, és a 4., 5. és 7. példában leírt módon három egymás utáni réteggel bevont mikrogranulátumot 12,5 (tömeg/tömeg) % mennyiségben hozzáadtunk egy keverékhez, amely 6,2 % mikrokristályos cellulózt, 0,8 % nátrium-karboxi-metil-cellulózt, 0,5 % nátrium-citrátot, 0,8 % citromsavat, 0,2 % metil-parabént, 0,05 % propil-parabént, 2 % tragakantot, 0,05 % Span 20 felületaktív szert, 0,2 % dimetil-polisziloxánt, 0,01 % glükamilt, 0,25 % narancs-grapefruit ízesítőszeret és a 100 %-hoz szükséges mennyiségű javított cukrot tartalmazott. (A fenti mennyiségek tömeg%-ban értendők). A szuszpenzió-keverék 33 g-jához történt 80 g víz hozzáadása után 100 ml 30 mg/ml moguiszteint tartalmazó szuszpenziót kaptunk. A készítményben lévő parabén vegyületek

tartósítószerként szolgálnak; a dimetil-polisziloxán habzás-gátló anyag.

B) Szuszpenzió egy-dózis csomagolásban

Az A) pont alatt leírt módon előállított szuszpenzió-keverék 3,3 g-ját egyedi adagokra osztottuk el, melyek mindegyike egyetlen 300 mg-os moguisztein dózist tartalmazott papír/alumínium/polietilén csomagolásban. Minden csomag tartalma fél pohár vízben szuszpendálható újra.

C) Szuszpenzió egy-dózis csomagoláshoz

A 3. példában leírtak szerint előállított és a 4., 5. és 7. példában leírt módon három egymás utáni réteggel bevont 1,25 g mikrogranulátumot egydózisú üveg tartály kupakjában (Bormioli Metalplast, Parma, Olaszország, cég gyártmánya) helyeztünk el, külön tartva azt az egy-dózisú üvegben lévő folyadéktól. Az egy-dózis összetétele 3,500 mg 70 %-os szorbitol, 15 mg ananász-citrom ízesítőanyag, 15 mg citromsav, 10 mg nátrium-benzoát volt és 8 ml térfogathoz szükséges mennyiségű víz. Használat előtt a tartály-kupak tartalmát az üvegben lévő folyadékkal érintkeztetjük úgy, hogy megnyomjuk a tartály-kupakot. Mindegyik üveg 300 mg moguiszteint tartalmazott egy-dózisú szuszpenzióként.

D) Használatra kész szuszpenzió

100 ml használatra kész szuszpenzió készítése céljából, a 3. példában leírt módon előállított és a 4., 5. és 6. példában leírtak szerint három egymás utáni réteggel bevont 4 g mikro-

granulátumot vákuum alatt, lassan egy következő összetételű folyékony hordozóanyaghoz adtunk:

mikrokristályos cellulóz	0,85 g
nátrium-karboxi-metil-cellulóz	0,15 g
nátrium-lauril-szulfát	0,10 g
kálium-szorbeát	0,15 g
szorbitol (70 %-os oldat)	67,50 g
glicerin	11,80 g
xantán gumi	0,12 g
titán-dioxid	0,50 g
dimetil-polisziloxán	0,10 g
citromsav-monohidrát	0,10 g
mannitol	0,40 g
ízesítő anyag	0,15 g
tisztított víz	100 ml-re kiegészítve.

Ez az oldat nem igényel további elkészítést, a beteg által közvetlenül úgy használató, ahogy van.

9. példa

A hatóanyag-kibocsátás in vitro vizsgálata

A 3., 4., 5. és 7. példában leírt módon előállított, bevonattal ellátott mikrogranulátumok moguisztein kibocsátását az Amerikai Egyesült Államok Gyógyszerkönyve, XXII. kiad. szerinti II berendezéssel mértük 75 ford./perc fordulatszám, 37°C-on. 300 mg moguiszteinhez 900 ml kioldó közeget használtunk. Az első órában a kioldó közeg 0,1 normál sósav volt, a második órától a tizenkettedik óráig pH = 7,4-es foszfát-puffer. A kibocsátott hatóanyagkomponens mennyiségét spektro-

fotometriásan határoztuk meg az oldat abszorpciójának 275 μm -en történt mérésével. A mikrogranulátum hatóanyagkibocsátása az időben (órában) mérve a következő volt: 21 % (1 óra), 46 % (2 óra), 78 % (4 óra), 93 % (8 óra) és 98 % (12 óra).

10. példa

A stabilitás időbeli vizsgálata

a) A 8. példa A) pontjában leírtak szerint előállított, szabályozott kibocsátású szuszpenzió stabilitását a következőképpen határoztuk meg. A bevont mikrogranulátum és gyógyszer hordozóanyag keveréket frissen, 3 hónap múlva és 6 hónap múlva vízbe helyeztük és a moguisztein kibocsátását a 9. példában leírt módszerrel megvizsgáltuk. Az eredményeket az I. táblázat tünteti fel.

I. T Á B L Á Z A T

stabilitási körülmények	kibocsátott moguisztein, %-ban				
	1 óra	2 óra	4 óra	8 óra	12 óra
eredetileg	22	50	77	94	95
25°C-on, 3 hónap múlva	21	52	82	97	98
25°C-on, 6 hónap múlva	22	52	80	95	96
35°C-on, 6 hónap múlva	22	50	76	89	90

Ezek az adatok azt mutatják, hogy a moguisztein kibocsátás módja lényegében nem változott még azoknak a mintáknak az esetében sem, amelyeket 6 hónapos, 35°C-on

végzett tárolás után helyeztünk vízbe.

Egy másik, ugyanezzel a készítménnyel végzett vizsgálat során a szuszpenzió kioldási profilját a vízbe helyezés után 15 nappal vizsgáltuk meg. Az eredményeket a II. táblázat tünteti fel.

II. T Á B L Á Z A T

a kioldás körülményei	kibocsátott moguisztein, %-ban				
	1 óra	2 óra	4 óra	8 óra	12 óra
eredetileg	22	50	77	94	95
15 nap után	21	48	79	93	95

A moguisztein kioldási profilja még 15 nappal a vízbe helyezés után is változatlan volt, ami jó kioldási stabilitást biztosít a teljes tipikus terápiai időtartam alatt.

B) A 8. példa D) pontjában leírt módon előállított, használatra kész szuszpenzió szabályozott kibocsátásának stabilitását határoztuk meg a fentiekben leírt módon úgy, hogy megmértük a moguisztein kibocsátás százalékát eredetileg és 18 hónap eltelte után. Az eredményeket a III. táblázat tünteti fel.

III. T Á B L Á Z A T

kioldás	kibocsátott moguisztein, %-ban				
	1 óra	2 óra	4 óra	8 óra	12 óra
eredetileg	18	48	76	97	100
18 hónap után	19	50	76	93	98

Ennél a használatra kész receptúránál a moguisztein kioldási profilja 18 hónap után változatlan volt; ez valószínűleg a készítményben jelenlévő, viszonylag kismennyiségű (körülbelül 30 %) víznek tulajdonítható.

11. példa

A moguisztein készítmények fizikai jellemzői

A 8. példában leírt módon előállított szuszpenzió 33 g-jához annyi vizet adtunk, hogy annak térfogata 100 ml legyen. Ezután a következő paramétereket mértük:

- 1) F ülepedés, ami az üledék térfogatának és felkevert, 3 napig állni hagyott szuszpenzió térfogatának viszonyaránya;
- 2) pH; 3) Brookfield dV II készülékkel mért viszkozitás; 4) sűrűség. Az eredmények a következők voltak: F = 0,6; pH = 4,3; viszkozitás = 226 cps; és sűrűség = 1,1 g/ml.

12. példa

Bio-hozzáférhetőség

A találmány szerinti receptúra felhasználásával egy-dózisú kinetikai vizsgálatot végeztünk a moguisztein hozzáférhetőségének megállapítására. Hat egészséges, önkéntes

személy a 8. példában leírt módon előállított, 300 mg moguiszteinnek megfelelő szabályozott kibocsátású, 10 ml egyetlen készítmény-dózist kapott. Különböző időpontokban vérmintákat vettünk tőlük és a moguisztein (savban kifejezett) plazma-koncentrációt HPLC (nagynyomású folyadék-kromatográfiai) módszerrel határoztuk meg. Egy második vizsgálatnál az önkéntes személyeknek egy szokásos, 2 %-os (200 mg moguiszteinnek megfelelő) szuszpenziót adtunk be. A IV. táblázatban a két készítménnyel kapott farmakokinetikai paramétereket hasonlítjuk egymással össze.

IV. T Á B L Á Z A T

moguisztein	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	T_{max} (óra)	AUC ($\mu\text{g óra/ml}$)
szabályozott kibocsátású			
szuszpenzió	1,79	2,83	7,05
sztenderd szuszpenzió	3,05	0,73	4,01

C_{max} = (csúcskoncentráció): a legnagyobb plazmakoncentráció, amit a gyógyszer a beadás után elért;

T_{max} = (időkoncentráció): a C_{max} eléréséhez szükséges idő;

$AUC_{0-\infty}$ = (a görbe alatti terület) az időkoncentráció profil összterülete, ami a bio-hozzáférhetőség mértéke.

Ezek az adatok azt mutatják, hogy a jelen találmány szerinti szabályozott kibocsátású készítménynél:

- a) a T_{max} érték késleltetett és a C_{max} érték csökkentett a szokásos szuszpenzióhoz képest, amint ez egy szabályozott kibocsátású készítménytől elvárható;

b) a $t_{1/2}$ fél-élettartam és a számított tartózkodási idő-
átlag (MRT) háromszor nagyobb a szokásos szuszpenzióhoz
képest; és

c) az AUC-érték és ennek megfelelően a relatív bio-hozzáfér-
hetőség a szokásos szuszpenziójéhoz hasonló.

Ezek az adatok azt mutatják, hogy a jelen találmány
szerint előállított szuszpenzió kitűnő bio-hozzáférhetőség
mellett fejt ki a szabályozott kibocsátású készítmény tulaj-
donságait.

Az 1. ábra ezeket az eredményeket mutatja, a vér moguisz-
tein-szintek normalizálása után, a szabályozott kibocsátású és
a szokásos készítmények kezdeti moguisztein dózisa közötti
különbség tekintetében. A grafikon a dóziskoncentráció
értékeket (L^{-1}) az ordinátán, az időt az abszcisszán tünteti
fel. Az adatok azt mutatják, hogy a moguisztein jelen
találmány szerinti adagolása lehetővé teszi a kezdeti csúcs-
hatás elkerülését és a napi dózisok számának csökkentését,
miközben hosszú idő folyamán megfelelő terápiás moguisztein
vérszintet biztosít.

A 2. ábra a moguisztein vérszint szimulálását mutatja
kétszeri sztenderd szuszpenzió vagy egyetlen szabályozott ki-
bocsátású szuszpenzió beadása után. A szabályozott kibocsátású
szuszpenzió elkerüli a kezdeti csúcshatást (így minimálisra
csökkenti az ezzel kapcsolatos mellékhatásokat), amelyek a
sztenderd szuszpenziónál figyelhetők meg. A szabályozott ki-
bocsátású szuszpenzió továbbá napi kétszeri adagolással
használható, szemben a sztenderd szuszpenzió napi négyszeri
adagolásával.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Szabályozott kibocsátású gyógyszer dózisforma megiszteintin folyékony szuszpenzióban történő adagolására, azzal jellemezve, hogy

hatóanyagként megiszteintin, adott esetben lágyítószerkeket és kötőanyagokat tartalmazó mikrogranulumokból áll, amely mikrogranulumoknak a bevonás előtt sima felülete és lényegében gömbalakja van és nincsenek szabályozott kibocsátási tulajdonságai,

a nevezett mikrogranulumok több, legalább három bevonatot tartalmaznak, melyek közül legalább az egyik szabályozott kibocsátási tulajdonságot kölcsönöz a mikrogranulumoknak,

a nevezett legalább három bevonat a nevezett mikrogranulumokra felhordott, egymással váltakozó hidrofil és lipofil rétegekből áll, ahol a nevezett bevonatok meggátolják, hogy lenyelés közben a nevezett megiszteintin ízleléssel érzékelhető mértékben kioldódják, és biztosítják, hogy a megiszteintinnek az időben előre megszabott kibocsátási profilja legyen, valamint azt, hogy a nevezett kibocsátási profil tartósan megmaradjon.

2. Az 1. igénypont szerinti dózisforma, azzal jellemezve, hogy a nevezett, bevonattal ellátott mikrogranulumok beadása számára még egy hordozóanyagot is tartalmaz.

3. Az 1. igénypont szerinti dózisforma, azzal jellemezve, hogy a nevezett lágyítószer polietilén-glikol.

4. A 3. igénypont szerinti dózisforma, azzal jellemezve, hogy a nevezett kötőanyag polivinil-pirrolidon, tejcukor, dibázikus kalcium-foszfát, mikrokritályos cellulóz, keményítő, talkum, cukor, polivinil-pirrolidon/vinil-acetát kopolimer vagy keményítő.

5. A 3. igénypont szerinti dózisforma, azzal jellemezve, hogy a nevezett polietilén-glikol a mikrogranulumok összömegére számított 0,5-1 tömeg% mennyiségben van jelen a mikrogranulumokban.

6. Az 1. igénypont szerinti dózisforma, azzal jellemezve, hogy a nevezett hidrofil bevonat cellulóz-acetát-ftalát vagy hidroxipropilmetilcellulóz-ftalát polimer.

7. A 6. igénypont szerinti dózisforma, azzal jellemezve, hogy a nevezett hidrofil bevonat egy további lágyítószer, mint dietil-ftalátot, dibutil-szebacátot vagy növényi olajat tartalmaz.

8. A 7. igénypont szerinti dózisforma, azzal jellemezve, hogy a nevezett lágyítószer a nevezett hidrofil réteg összömegére számított 10-30 tömeg%-ot tesz ki.

9. Az 1. igénypont szerinti dózisforma, azzal jellemezve, hogy a nevezett lipofil bevonat viaszos anyag, mint 6-36 szénatomos zsírsav- mono-, di- vagy triglicerid, karnauba viasz, alkohol, zsírsav vagy ezek kombinációja.

10. a 9. igénypont szerinti dózisforma, azzal jellemezve, hogy a nevezett viaszos anyagot megolvasztott állapotban, melegített sűrített levegő, mint szóróközeg segítségével hordjuk fel.

11. A 2. igénypont szerinti dózisforma, azzal jellemezve, hogy a nevezett hordozóanyag egy vagy több szuszpendáló-, struktúráló-, felületaktív-, édesítő-, pufferozó-, tartósító- vagy ízesítőszer vagy ezek közül legalább kettőnek a kombinációja.

12. A 2. igénypont szerinti dózisforma, azzal jellemezve, hogy továbbá vizet vagy víz és gyógyszerészetileg elfogadható, vízzel elegyedő segédoldószert, mint glikolok, alkoholok vagy glicerin keverékét tartalmazó elegyet tartalmaz.

13. Moguisztein folyékony szuszpenzióban történő adagolására alkalmas, szabályozott kibocsátású dózis gyógyszerforma, azzal jellemezve, hogy

hatóanyagként moguiszteint, és lágyítószerként polietilén-glikolt tartalmazó mikrogranulumokból áll, amely mikrogranulumoknak a bevonás előtt sima felülete és lényegében gömbalakja van és nincsenek szabályozott kibocsátási tulajdonságai,

a nevezett mikrogranulumok több, legalább három bevonatot tartalmaznak, melyek közül legalább az egyik szabályozott kibocsátási tulajdonságot kölcsönöz a mikrogranulumoknak,

mimellett az első nevezett bevonat cellulóz-acetát-fta-

lábból áll, a második nevezett bevonat - melyet ezt követően a nevezett első bevonatra hordunk fel - gliceril-monosztearát és méhviasz keverékéből, és a harmadik nevezett bevonat - melyet ezt követően a nevezett első bevonatra hordunk fel - cellulóz-acetát-ftaláttól;

ahol a nevezett bevonatok meggátolják, hogy lenyelés közben a nevezett moguisztein ízleléssel érzékelhető mértékben kioldódják és biztosítják, hogy a moguiszteinnek az időben, előre megszabott kibocsátási profilja legyen, valamint azt, hogy a nevezett kibocsátási profil tartósan megmaradjon.

14. A 13. igénypont szerinti dózisforma, azzal jellemezve, hogy a nevezett, bevonattal ellátott mikrogranulumok beadása számára még egy hordozóanyagot is tartalmaz.

15. A 13. igénypont szerinti dózisforma, azzal jellemezve, hogy a nevezett polietilén-glikol PEG 6000.

16. Eljárás moguisztein folyékony szuszpenzióban történő adagolására szolgáló, lenyelhető, szabályozott kibocsátású dózisformájának előállítására, azzal jellemezve, hogy

a) a moguiszteint legalább egy lágyítószerrel mikrogranulumok kialakítása mellett összekeverjük; és

b) a mikrogranulumokat egy első, hidrofil bevonatréteggel vonjuk be, ami cellulóz-acetát-ftaláttól, hidroxipropil-cellulóz-ftaláttól vagy ezek keverékéből áll;

c) a b) alattiak szerint kialakított mikrogranulumokat egy második, lipofil bevonattal vonjuk be, amely viaszos anyagból,

nevezett kibocsátási profil tartósan megmaradjon.

18. A 17. igénypont szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy a nevezett, bevonattal ellátott mikrogranulumok beadása számára még egy hordozóanyagot is tartalmaz.

19. A 17. igénypont szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy a nevezett lágyítószer polietilén-glikol.

20. A 17. igénypont szerinti készítmény, azzal jellemezve hogy a nevezett anyag polivinil-pirrolidon, laktóz, dibázikus kalcium-foszfát, mikrokristályos cellulóz, keményítő, talkum, cukor, polivinil-pirrolidon/vinil-acetát kopolimer vagy zselatin.

21. A 19. igénypont szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy a nevezett polietilén-glikol a mikrogranulumok összes száraz tömegére számított 0,5-1 tömeg% mennyiségben van jelen.

22. A 17. igénypont szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy a nevezett hidrofil bevonat cellulóz-acetát-ftalát vagy hidroxipropil-metil-cellulóz-ftalát polimer.

23. A 22. igénypont szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy a nevezett hidrofil bevonat még egy további lágyítószert, mint dietil-ftalátot, dibutil-szebakátot vagy növényi olajat tartalmaz.

24. A 17. igénypont szerinti készítmény, azzal jellemez-

ve, hogy a nevezett lágyítószer a nevezett hidrofil réteg
össztömegének 10-30 tömeg%-át teszi ki.

25. A 17. igénypont szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy a nevezett lipofil bevonat viaszos anyag, mint 6-36 szénatomos zsírsav mono-, di- vagy triglicerid, karnauba viasz, méhviasz, kadelilla viasz, alkohol, zsírsav vagy ezek keveréke.

26. A 25. igénypont szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy a nevezett viaszos anyagot megolvasztott állapotban, meleg sűrített levegő, mint szóróközeg felhasználása mellett hordjuk fel.

27. A 18. igénypont szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy a nevezett hordozóanyag egy vagy több szuszpendáló-, struktúráló-, felületaktív-, édesítő-, pufferoló-, tartósító- vagy ízesítő szer vagy ezek közül legalább kettőnek a kombinációja.

28. A 27. igénypont szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy tartalmaz továbbá vizet vagy víznek és gyógyszerészetileg elfogadható, vízzel elegyedő segédoldószereknek, mint glikoloknak, alkoholoknak és glicerideknek keverékét.

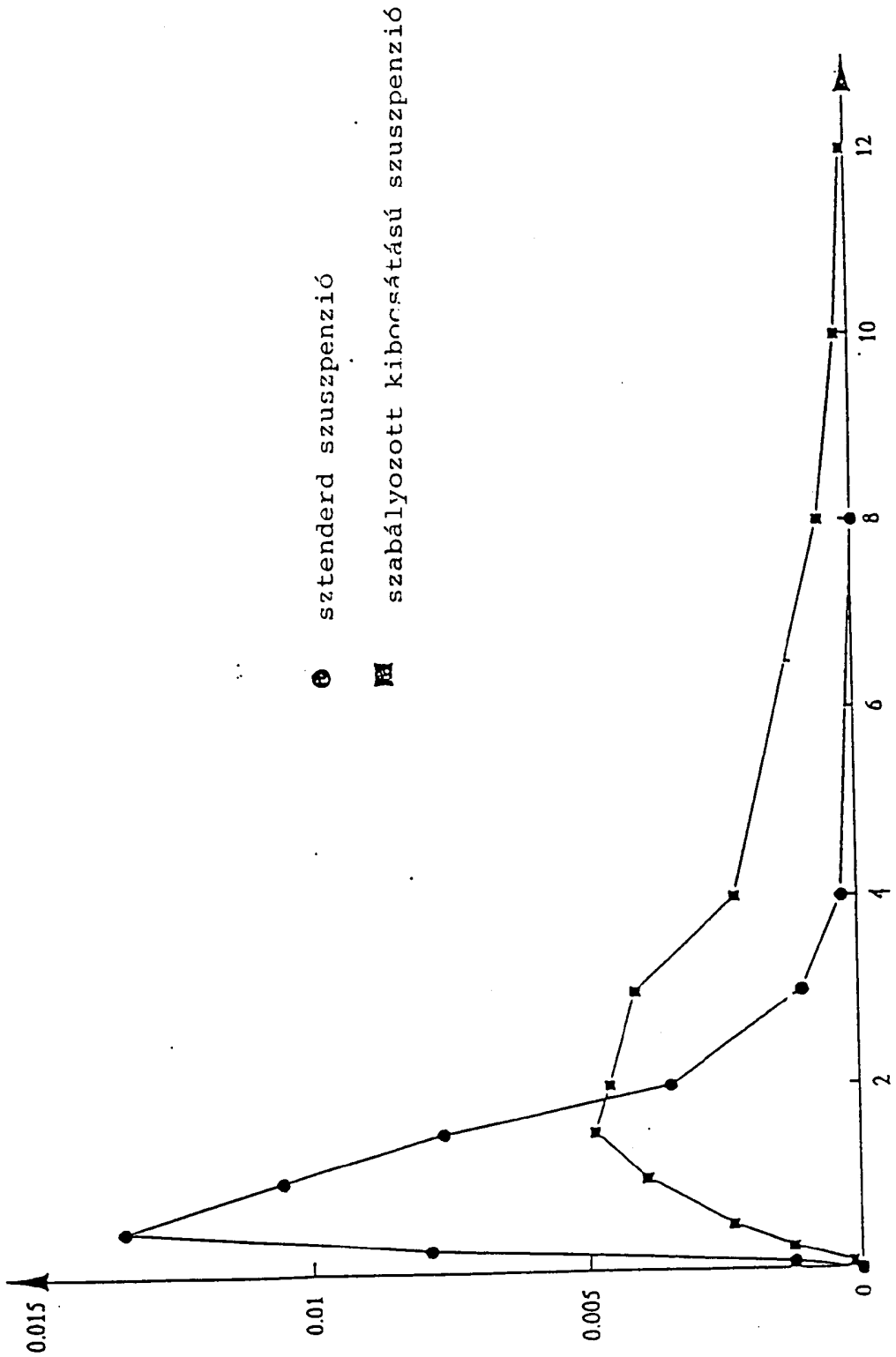
29. Készítmény köhögés szimptomás kezelésére, azzal jellemezve, hogy

17/97



KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

2/1



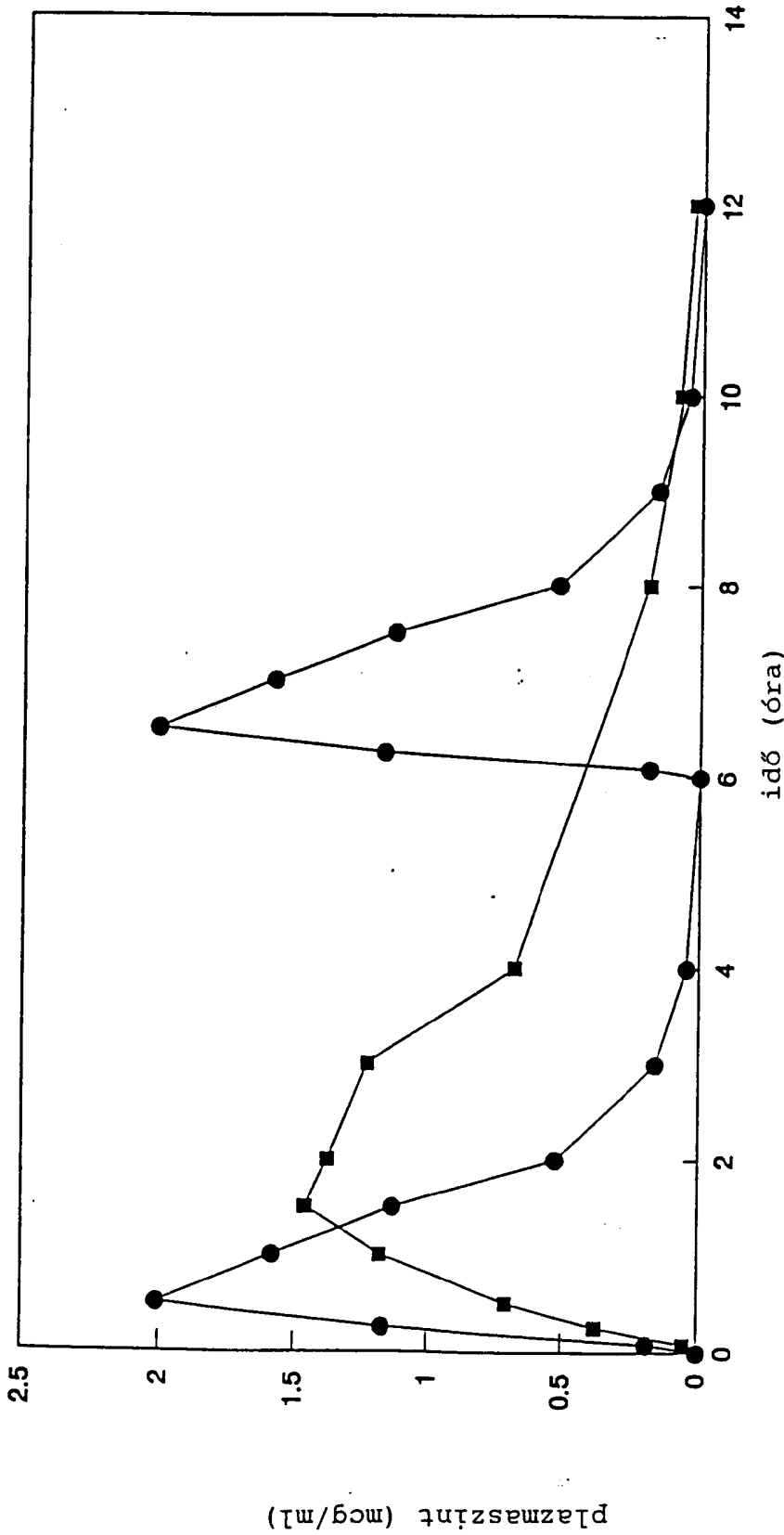
dózis-koncentráció (I_{-1})

1. ábra

Magyarországi Állami Szakszolgálat
az SZSZK (Szakmai Szolgálatok Központja)
Közvetítő Szolgálat
H-1062 Budapest, Andrássy út 141.
Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-951

17/02

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



- mogesztatin CRSS: 300 mg-os egyszeri dózis
- friss mogesztatin, szuszpenzió: 150 mg minden 6. órában*

* kísérleti adatokból extrapolált értékek

2. ábra

H-1052 Budapest, Árkád utca 113.
 Tel: 34-21980, Fax: 34-24333