

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **14.06.2002**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **04.06.2002**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2002/495**
(33) Země priority: **IN**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13.04.2005**
(Věstník č. 4/2005)
(86) PCT číslo: **PCT/IN2002/000133**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2003/101431**

(21) Číslo dokumentu:

2004-1175

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :
A 61 K 9/22
A 61 K 9/24
A 61 K 9/26
A 61 K 9/32
A 61 K 9/36

(71) Přihlašovatel:

J.B. CHEMICALS & PHARMACEUTICALS LTD.,
Mumbai, IN

(72) Původce:

Mehta Bharat Pravinchandra, Mumbai, IN
Doshi Madhukant Mansukhlal, Mumbai, IN
Joshi Milind Dattatraya, Mumbai, IN

(74) Zástupce:

Společná advokátní kancelář Všeetčka Zelený Švorčík
Kalenský a partneři, JUDr. Otakar Švorčík, Hálkova 2,
Praha 2, 12000

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Farmaceutická kompozice pro systém pro řízené
dávkování léčiva a způsob její výroby**

(57) Anotace:

Řešení se týká nových vícevrstevných kompozic pro řízené dávkování, které jsou schopny podávání druhého účinného činidla z vrstvy vytvářející matrici, přičemž dávková forma plave v okolní tekutině. Plovoucí dvouvrstvý systém zahrnuje vrstvu pro okamžité uvolňování, obsahující jedno účinné činidlo a desintegrační činidlo, zatímco druhá vrstva, vytvářející plovoucí matrici, zahrnuje složku vytvářející plyn. gelační činidlo, a druhé účinné činidlo. Předložené řešení se obzvláště týká kompozic pro řízené dávkování fluorochinolonových antibiotik, která udržuje terapeuticky účinné krevní koncentrace fluorochinolon při podávání jednou denně.

CZ 2004 - 1175 A3

**Farmaceutická kompozice pro systém pro řízené dávkování
léčiva a způsob její výroby**

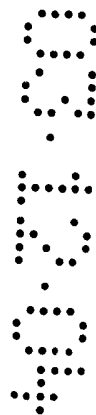
Oblast techniky

Předložený vynález se obecně týká nových farmaceutických kompozic pro orální podávání. Předložený vynález se týká obzvláště takových kompozic ve formě plovoucího dvouvrstvého systému pro řízené dávkování jednoho nebo více účinných činidel.

Předložený vynález se týká obzvláště okamžitého dávkování prvního účinného činidla následovaného nepřetržitým řízeným dávkováním druhého činidla, které může být stejné nebo odlišné od prvního účinného činidla, zatímco systém nebo dávka je rozptýlena v tekutině okolního prostředí (například v žaludku), takže je zadržována v cílovém okolí po dlouhý časový interval.

Dosavadní stav techniky

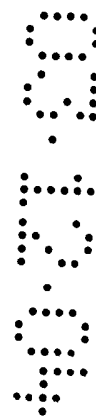
Byly podány různé návrhy jak vyřešit problém dosažení řízeného uvolňování farmaceutických kompozic pro zpomalení rychlosti uvolňování účinné látky z přípravků tak, aby terapeuticky účinné koncentrace byly v těle udržovány po delší dobu. V posledních letech došlo k pokroku v používání polymerních nosičů a systémů pro řízené dávkování jako jsou filmy obsahující účinné látky v polymerní matici,



monolitická zařízení, rezervoárová zařízení, mikročástice, mikrokuličky nebo nanočástice v rezervoárových a matricových zařízeních, osmotické pumpy, pH závislé povlaky, rozpustné polymery s kovalentně "přivěšenými" molekuly.

Orální cesta je nejvýhodnější cesta podávání různých typů účinných činidel, ale jen málo účinných činidel vykazuje "malé absorpční okno" v gastrointestinálním traktu, to jest jsou účinněji absorbovány pouze v žaludku, dvanáctníku a počáteční části tenkého střeva (například methyl dopa, kaptopril). Proto v případě takových účinných činidel je pro dosažení maximální absorpce nezbytně nutné, aby tyto látky setrvaly v žaludku po prodlouženou dobu.

Některá účinná činidla jsou zamýšlena pro dosažení lékařského působení na gastrické úrovni; například antibiotika jako je ofloxacin, ciprofloxacin při léčbě infekcí H. pylori, antacida, inhibitory protonových pump a antagonisté receptorů H_2 . Pro dosažení maximální terapeutické účinnosti je vhodné udržení takových látek v blízkosti žaludeční sliznice. Existují také další požadavky v terapeutických případech, kdy podání (jako akutní a / nebo symptomatická léčba) první terapeuticky účinné dávky účinného činidla je požadováno okamžitě, zatímco v následujících krocích je nutné podávání udržovací dávky stejné nebo odlišné účinné látky. Tyto typy terapeutických požadavků vedou na komplikovaný dávkový režim, který často není dostatečně přesně dodržován pacienty, obzvláště



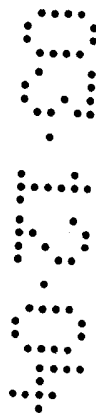
ambulantními pacienty. Nedostatečná compliance s dávkovým režimem je přímo úměrná složitostí a počtu denních dávek.

Nejzávažnější problémem léčení pomocí antibiotik je vznik rezistence mikroorganismů. Odchytky koncentrací léčiv typu antibiotik v tělesných tekutinách po terapii za použití obvyklých léčiv vede k vývoji rezistence mikroorganismů. V mnoha případech je tento problém dále komplikován pacientovou nekompliancí v důsledku vynechaných dávek léčiva.

Fluorochinolony jsou jednou z velmi často používaných tříd látek používaných pro zvládnutí infekčních onemocnění. Jejich silné a široké spektrum aktivity, účinnost a relativní bezpečnost je činí použitelnými pro běžně získané i nosokomiální infekce. Kromě toho nevhodný předpis a vynechané dávky mohou vést k antimikrobiální rezistenci.

Kandidáti reprezentující třídu fluorochinolonů jsou ciprofloxacin, ofloxacin, pefloxacin, grepafloxacin, enoxacin, amifloxacin, fleroxacin, temafoxacin, lomefoxacin, norfloxacin, sparfloxacin, levofloxacin, gatifloxacin a moxifloxacin. Ciprofloxacin a ofloxacin prokázaly široké spektrum antimikrobiální aktivity.

Předložený vynález se dále zabývá exemplifikacemi ciprofoxacinu a ofloxacinu, které je možno považovat za reprezentativní kandidáty fluorochinolonvé skupiny, ale rozsah předloženého vynálezu tím není nikerak omezen.

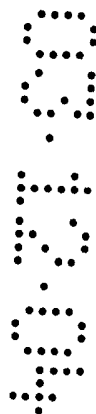


Ciprofloxacin je kyselina 1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-chinolin karboxylová. Jedná se o bledě žlutavou až lehce žlutou krystalickou látku. Ciprofloxacin se odlišuje od ostatních chinolonů tím, že jeho atom fluoru se nachází poloze 6, piperazinový kruh v poloze 7 a cyklopropylový kruh se nachází v poloze 1. Doporučená dávka pro dospělou osobu je 500 mg každých 12 hodin. Obvyklá doba trvání léčby je 7 - 14 dní.

Významným faktorem, ovlivňujícím absorpci orálně podávané účinné látky v gastrointestinálním traktu je doba, kterou látka stráví v gastrointestinálním traktu. Ciprofloxacin je absorbován pouze od žaludku do oblasti jejunu (střední části tenkého střeva). Z toho důvodu pro dosažení maximální účinnosti bude velmi výhodné, pokud účinná látka setrvá v žaludku po prodlouženou dobu. Tento problém může být překonán vývojem systému, který je zadržován v žaludku po prodlouženou dobu a může uvolňovat účinné činidlo řízeným způsobem.

Jiný široce používaný fluorochinolonový kandidát, ofloxacin, je racemát, kyselina ($\pm$)-9-fluor-2,3-dihydro-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazin-6- karboxylová.

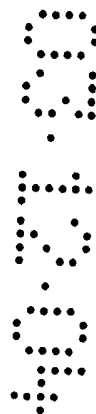
Ofloxacin je bělavý až bledě žlutý krystalický prášek. Molekula této látky existuje jako zwitterion při podmínkách pH, které se nacházejí v tenkém střevu. Relativní charakteristiky rozpustnosti ofloxacinu za teploty okolí ukazují, že ofloxacin je považován za rozpustnou látku ve



vodných roztocích při pH mezi 2 a 5. Je mírně až lehce rozpustný ve vodných roztocích s pH 7 a volně rozpustný ve vodných roztocích s pH vyšším než 9. Obvyklá dávka ofloxacinu je 200 mg až 400 mg každých 12 hodin a obvyklá doba trvání léčby je 7 - 10 dní. S uvážením maximální rozpustnosti léčiva by bylo výhodnější, aby sloučenina setrvala v žaludku po prodlouženou dobu pro dosažení maximální absorpce.

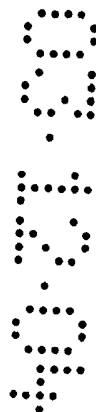
Jak bylo popsáno výše a uvedeno na příkladech dvou vedoucích fluorochinolonových derivátů, účinnost a pacientova compliance pro fluorochinolony a podobné látky může být zlepšena udržením kompozic v žaludku po delší dobu. Pro usnadnění jejich delší doby léčby a pro zabránění vzniku rozdílů v koncentraci látky v těle (ke kterým dochází při konvenční terapii) je dále žádoucí prodloužit dobu uvolňování léčiva, která by vadla k lepší complianci pacienta a k většímu úspěchu terapie. Z hlediska výše uvedených poznatků je proto možno vyvodit, že pro dosažení maximální účinnosti fluorochinolonových derivátů je žádoucí udržet účinná činidla v žaludku a dosáhnout jejich stejnoměrného a kontinuálního uvolňování a to řízeným způsobem. Je také žádoucí předejít počáteční mrtvé době při uvolňování antibiotika v kompozici s řízeným dávkováním a proto je farmaceutická kompozice podle předloženého vynálezu navržena tak, že zahrnuje počáteční dávku léčiva ve formě s okamžitým uvolňováním.

Koncept dvouvrstvé tablety je v oboru dobře znám a je obecně používán pro různé účely jako je stabilizace (US



patent 6,287,600), maskování chuti (US patent 5,690,959) nebo podávání dvou účinných látek, které mají synergické účinky (US 6,319,519). Bastin popisuje použití dvouvrstvé tablety pro podávání léčiva, které přináší nebezpečí zneužívání nebo návyku, kde vrstva léčiva a gelující vrstva jsou odděleny a koncentrace gelačního činidla je taková, že nezpomaluje uvolňování účinného činidla, ale usnadňuje uvolňování léčiva způsobem podobným obvyklé tabletě. Blume (US patent 6,372,252) popisuje dvouvrstvou tabletu s trvalým uvolňováním guaifenesinu, která zaručuje biologickou dostupnost léčiva po dobu 12 hodin, přičemž první dávka je určena pro okamžité uvolňování a druhá je určena pro řízené dávkování. Způsob uvolňování není místně specifický.

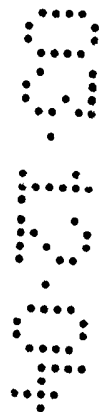
Několik článků v literatuře popisuje plovoucí dávkové formy, které zlepšují dobu pobytu léčiva v žaludku. Většina z těchto patentů popisuje monolitické systémy (US 4,128,672 a US 4,167,558). US patenty 4,814,178 a 4,814,179 popisují nekomplexní plovoucí tablety s trvalým uvolňováním, obsahující hydrokoloidní gelační činidlo, olej, zvolené terapeutické činidlo, vodu a mají množství vzduchových otvorů o hustotě menší než 1. Tyto systémy nejsou omezeny na vznášení se v žaludečních tekutinách. US patent 4,140,755 popisuje dvouvrstvou plovoucí tabletu obsahující antacidy, kde jedna vrstva je připravena pro okamžité uvolňování aktivního činidla a další je připravena pro dosažení hustoty nižší než žaludeční tekutina a přinášejí řízené dávkování léčiva. Franz (US patent 5,232,704) popisuje dvouvrstvý přípravek s trvalým uvolňováním, kde



jedna vrstva je vrstva pro uvolňování léčiva a druhá je plovoucí vrstva, která uvolňuje léčivo v žaludku po prodlouženou dobu. Conte a kol. (US patent 5,881,583) popisují farmaceutickou vícevrstvou tabletu, která vykazuje velký vzrůst objemu při kontaktu s biologickou tekutinou, zvětšující se objem tablety a udržování dávkové formy v žaludku. Dennis (US patent 5,189,838) popisuje plovoucí práškový přípravek s řízeným dávkováním, obsahující bázecké účinné činidlo, sůl kyseliny alginové a uhlovodíkové gelační činidlo. Alza corporation (US patent 4,038,228, 4,847,093, 4,344,929) popisuje osmotické zařízení, obsahující činidlo vytvářející plyn a uvolňující léčivo ve formě effervescentně generované jemné disperzi s osmotickým gradientem.

US patent 4,777,033 popisuje orální kompozice obsahující hydrogenuhličitan sodný jako činidlo generující plyn spolu s hydrokoloidním polymerem, který způsobuje vznášení se systému v tekutině a uvolňování účinné látky a to řízeným způsobem, ale není specifický pro žaludek.

Všechny výše uvedené systémy popisují buď dvouvrstvé tablety nebo gastro-retentivní kompozice nebo kombinované dvouvrstvé gastro-retentivní přípravky, které jsou buď určeny pro okamžité uvolňování nebo pouze pro řízené dávkování léčiva, které přináší problémy fluktuací biologické dostupnosti. Pro překonání těchto nedostatků vynálezci v předloženém vynálezu přinášejí nové farmaceutické kompozice plovoucího dvouvrstvého systému, kde první vrstva je určena pro uvolňování účinného činidla



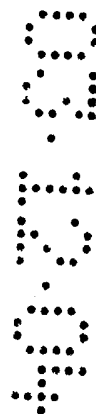
okamžitě pro vyloučení mrtvé doby v terapii a matrici vytvářející druhou vrstvu určenou pro uvolňování léčiva řízeným způsobem, zatímco systém se vznáší v prostředí žaludku.

Předložený vynález se týká řízeného dávkování fluorochinolonových přípravků pro orální podávání a způsobů jeho výroby. Obzvláště se předložený vynález týká fluorochinolonových přípravků s řízeným dávkováním, které udržují terapeuticky účinné koncentrace fluorochinolonu v krvi při podávání jednou denně. Předložený vynález se dále týká dvouvrstvé fluorochinolonové tablety s modifikovaným uvolňováním, která vykazuje maximální koncentrace v séru, ekvivalentní tabletám s okamžitým uvolňováním, ale přitom udržuje terapeuticky účinné koncentrace léčiva v krvi při podávání jednou denně.

Předmět vynálezu

Předložený vynález se týká nových pevných farmaceutických kompozic pro orální podávání ve formě plovoucího dvouvrstvého systému, který umožňuje okamžité uvolňování jednoho účinného činidla, následované uvolňováním druhého účinného činidla ze specializované vrstvy vytvářející matrici, která způsobuje, že systém plave v okolní tekutině.

Předložený vynález se dále týká systému pro podávání léčiva, který vykazuje okamžité uvolňování jedné účinné



složky, přítomné v jedné vrstvě, následované řízeným dávkováním druhého účinného činidla zabudovaného do druhé vrstvy, které může být stejné nebo odlišné od prvního činidla.

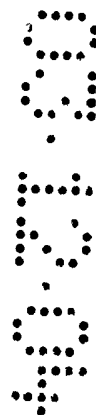
Předložený vynález se dále týká systému pro podávání léčiva pro podávání fluorochinolonových derivátů, který plave v okolní tekutině a tím je zadržován v žaludku.

Předložený vynález se dále týká kompozice, která uvolňuje účinné činidlo z jedné vrstvy okamžitě jako důsledek rychlé desintegrace vrstvy působením tekutiny z okolí, ve kterém se kompozice nachází.

Předložený vynález se kromě toho týká vyvíjecího dvouvrstvého systému, kde složka vytvářející plyn v druhé vrstvě produkuje plyn, který je zachycován nabobtnalou gelovou hydrofilní matricí, což způsobuje vznášení systému, jeho udržování v žaludku a uvolňování účinného činidla řízeným způsobem z matrice.

Předložený vynález se mezi jiným týká plovoucího dvouvrstvého systému pro podávání fluorochinolonových derivátů, který udržuje terapeuticky účinné koncentrace fluorochinolonů při podávání jednou denně, což vede k lepší komplianci pacienta.

Farmaceutická dvouvrstvá kompozice, jak je popsána v předloženém vynálezu, je tedy je účinná pro okamžité uvolňování účinného činidla z jedné vrstvy, po kterém



následuje kontinuální řízené dávkování účinného činidla přítomného v druhé vrstvě, které je schopno působit lokálně v gastrointestinálním traktu nebo působit systémově prostřednictvím absorpce v žaludku a horní části tenkého střeva, které může být stejné nebo odlišné od prvního účinného činidla. Rychlost, se kterou se uvolňuje účinné činidlo z druhé vrstvy vytvářející matricí pro řízené dávkování, závisí na rychlosti difuze účinného činidla nabobtnalou polymerní matricí.

Další znaky, výhody a cíle předloženého vynálezu a jeho výhodných provedení se stanou zřejmými z detailního popisu a přiložených patentových nároků, které jsou uvedeny dále.

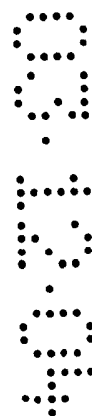
Detailní popis předloženého vynálezu

Předložený vynález se týká nové pevné farmaceutické kompozice ve formě plovoucího dvouvrstvého systému pro orální podávání, který je uzpůsoben pro podávání prvního účinného činidla z první vrstvy okamžitě po dosažení gastrointestinálního traktu a uvolňování druhého účinného činidla z druhé vrstvy, které může být stejné nebo odlišné, a to řízeným způsobem po specifický časový interval. Druhá vrstva je také uzpůsobena pro dosažení vznášení se systému v okolní tekutině, čímž se dosáhne, že systém plove a zůstává v žaludku.

Předložený vynález se týká pevné farmaceutické kompozice pro orální podávání, obsahující dvě nebo více vrstev, který zahrnuje



- a) alespoň jednu vrstvu obsahující účinné činidlo a desintegrační činidlo, určenou pro okamžité dodání účinné látky,
- b) alespoň jednu druhou vrstvu, která zahrnuje účinné činidlo pro řízené podávání, složku vytvářející plyn, gelační činidlo vytvářející matici, které je určeno pro řízené dávkování účinného činidla pro udržení terapeuticky účinných koncentrací v lidském těle při podávání jednou denně a také může být podáváno pro veterinární účely s vhodnými modifikacemi,
- c) případnou třetí vrstvu, vloženou mezi výše uvedené dvě vrstvy a obsahující inertní excipienty, zvolené ze souboru zahrnujícího laktózu, manitol, mikrokrytalickou celulózu, škrob, fosforečnan vápenatý, přičemž vrstva fyzicky odděluje další dvě vrstvy a usnadňuje uvolňování dvou navzájem neslučitelných účinných činidel. Uvedená kompozice podle předloženého vynálezu při orálním požití vstupují do kontaktu se žaludečními tekutinami, první vrstva rychle desintegruje za okamžitého uvolňování účinné složky, druhá vrstva podstatně nabobtná a geluje v přítomnosti okolní tekutiny, což vede k objemové expanzi, při které dochází k zachycování plynu uvolňovaného reakcí složky vytvářející plyn a tekutiny z okolí, čímž se uvolňuje účinné činidlo z druhé vrstvy, které může být stejné nebo odlišné, a to řízeným způsobem, zatímco systém plave v prostředí žaludku.



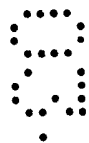
Výhodné provedení předloženého vynálezu je takové, že pevná farmaceutická kompozice je výhodně dvouvrstvá tableta a dvě vrstvy jsou odlišeny různými barvami.

Výhodný provedení předloženého vynálezu obsahuje od přibližně 5 % do přibližně 80 % hmotn. celkové účinné složky, výhodněji od přibližně 25 % do 75 % hmotn. a nejvýhodněji přibližně 72 % hmotn. celkové účinné složky, vztaženo k celkové hmotnosti uvedené kompozice.

Účinné činidlo je výhodně přítomno v první vrstvě v rozmezí od přibližně 2 % do 20 % hmotn., výhodněji od 5 % do 17 % hmotn. a nejvýhodněji přibližně 10 % hmotn. účinného činidla celkové účinné složky, vztaženo k celkové hmotnosti uvedené kompozice.

Výhodný poměr účinného činidla ve vrstvě pro okamžité uvolňování k množství účinného činidla ve vrstvě pro řízené dávkování je v rozmezí od 1 : 1 do přibližně 1 : 12 a výhodněji od přibližně 1 : 3 do přibližně 1 : 10.

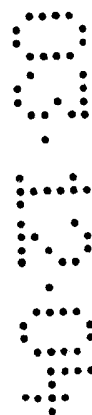
První vrstva ve výhodném provedení předloženého vynálezu sestává z desintegračního činidla, které může být zvoleno ze souboru zahrnujícího škrob, sodný glykolát škrobu, preželatinovaný škrob, zesíťovaný polyvinyl pyrrolidon, zesíťovanou karboxymethyl celulózu, iontoměničovou pryskyřici, nejvýhodnější je při tom sodný glykolát škrobu. Sodný glykolát škrobu pomáhá desintegraci první vrstvy, když systém vstupuje do kontaktu s tekutinami z okolí a tím dochází k tomu, že se účinné činidlo uvolňuje okamžitě.



Sodný glykolát škrobu je přítomen v množství v rozmezí od přibližně 0,25 % do 2,5 % hmotn., výhodněji 0,5 do 2,0 % hmotn. a nejvýhodněji je přibližně 1 % hmotn. celkové účinné složky, vztaženo k celkové hmotnosti uvedené kompozice.

Druhá vrstva ve výhodném provedení předloženého vynálezu zahrnuje od přibližně 45 % do přibližně 75 % hmotn. účinné složky, výhodněji přibližně 50 % do 70 % hmotn. a nejvýhodněji je přibližně 62 % hmotn. celkové účinné složky, vztaženo k celkové hmotnosti uvedené kompozice spolu s od přibližně 2 % do přibližně 15 % hmotn. materiálu vytvářejícího plyn a od přibližně 5 % do přibližně 20 % hmotn. gelačního činidla. Jak jsou zde uváděny, procentní obsahy jednotlivých složek jsou hmotnostní procenta složek, vztaženo k celkové hmotnosti kompozice, která mohou být a jsou označována jako " % hmotn. "

Účinné činidlo, jak je popsáno v předloženém vynálezu, zahrnuje terapeutické sloučeniny, které mohou být vloženy do popisovaného plovoucího dvouvrstvého systému, a zahrnují následující látky: ACE inhibitor, přípravky používané při závislosti na alkoholu, alfa adrenergní agonisty, amoebicidy, analgetika, protizánětlivá činidla, anthelmintika, antiarhythmická činidla, protibakteriální činidla, protivirová činidla, antikoagulanty, antidepressiva, antidiabetika, antidiuretika, antiemetika, antiepileptika, antiflatulenty, protivirová činidla, antifungální činidla, činidla proti dně, činidla proti vysokému tlaku, antimalarika, činidla proti migréně,



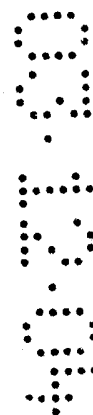
antimuskarinová činidla, antineoplastická činidla, činidla proti Parkinsonově nemoci, antipsychotika, antipyretika, činidla pro léčbu obezity, antiastmatika, imunosupresiva, antiprotozoální činidla, antithyroidní činidla, antitusiva, anxiolytika, sedativa, hypnotika, neuroleptika, beta Blokátory, kardiálně inotropní činidla, kortikosteroidy, diuretika, gastrointestinální činidla, antagonisty receptorů histaminu, narkotika, NSAID, anorektika, anorexianty, antacidy, krevní modifikátory, antikonvulsiva, regulátory kostního metabolismu, bronchiální dilatátory, blokátory vápníkových kanálů, beta adrenergní blokátory, diuretika, CNS činidla, přípravky proti kašli, terapeutická činidla pro léčbu erektilní dysfunkce, činidla regulující lipidy, svalově relaxační činidla, antianginální činidla, psychoterapeutická činidla, přípravky pro léčbu osteoporózy, respirační činidla, nutriční činidla, antikonvulsiva, činidla pro odvykání kouření, thyrooidní přípravky, pohlavní hormony, stimulanty, činidla pro léčbu močového traktu, kontraktory dělohy a jejich směsi. Farmaceutické kompozice, jak jsou popsány v předloženém vynálezu, mohou být používány pro libovolné nové účinné složky pro humánní medicínu stejně tak jako pro veterinární použití, které mohou být v budoucnosti vynalezeny, s vhodnými modifikacemi a nejsou omezeny pouze na výše uvedené kategorie.

Výhodné provedení předloženého vynálezu, obsahující účinné činidlo pro řízené dávkování a účinné činidlo pro okamžité uvolňování, mohou vykazovat malé absorpční okno v gastrointestinálním traktu.

Účinná složka přítomná v první vrstvě pro okamžité uvolňování a účinná složka přítomná v druhé vrstvě pro řízené dávkování v plovoucím dvouvrstvém systému podle předloženého vynálezu mohou být stejné nebo odlišné. V případech výhodných provedení podle předloženého vynálezu jsou obě léčiva stejná.

Výhodné provedení podle předloženého vynálezu obsahuje účinné činidlo, které je výhodně zvoleno ze souboru zahrnujícího fluorochinolonová antibiotika jako je ciprofloxacin, ofloxacin, pefloxacin, grepafloxacin, enoxacin, amifloxacin, fleroxacin, temafloxacin, lomefloxacin, levofloxacin, norfloxacin, sparfloxacin, trovafloxacin, gatifloxacin a moxifloxacin.

Druhá vrstva farmaceutické kompozice podle předloženého vynálezu zahrnuje složku vytvářející plyn, která vytváří plyn při kontaktu se žaludečními tekutinami a je zvolena ze souboru zahrnujícího vodou rozpustné uhličitany, siřičitany a hydrogenuhličitany jako je uhličitán sodný, hydrogenuhličitán sodný, metabisiřičitan sodný, uhličitán vápenatý. Nejvýhodnější je při tom hydrogenuhličitán sodný a je přítomen v množství od přibližně 2 % do 15 % hmotn., výhodně od přibližně 5,0 % do 10,0 % hmotn. a nejvýhodnější je přibližně 7 % hmotn. celkové účinné složky, vztaženo k celkové hmotnosti uvedené kompozice. Složka vytvářející plyn po interakci se žaludečními tekutinami generuje oxid uhličitý nebo oxid siřičitý, který je zachycován v hydratované gelové matici gelačního



činidla. Množství přítomné složky vytvářející plyn je alespoň 7,5 % koncentrace účinného činidla, přítomného v druhé vrstvě a výhodněji přibližně 10 %.

Druhá vrstva pro řízené dávkování farmaceutické kompozice podle předloženého vynálezu obsahuje jedno nebo více gelačních činidel vytvářejících matrici, zvolených ze souboru zahrnujícího hydroxypropyl methylcelulózu, methylcelulózu, hydroxypropyl celulózu, karbomer, karboxymethyl celulózu, tragakanthovou gumu, akáciovou gumu, guarovou gumu, pektin, modifikované škrobové deriváty, xanthanovou gumu, alginát sodný, nejvýhodnější je při tom hydroxypropyl methylcelulóza jako je Methocel®, která při kontaktu se žaludečními tekutinami nabobtná a geluje, vytváří matricovou strukturu, která zachycuje uvolněný plyn a tím se dosahuje uvolňování účinného činidla řízeným způsobem.

Nejvýhodnější matrici vytvářející gelační činidlo podle předloženého vynálezu je hydroxypropyl methylcelulóza, která má viskozitu v rozmezí od 4000 cps do přibližně 100000 cps. Koncentrace matrici vytvářejícího gelačního činidla je od přibližně 5 % do přibližně 20,0 % hmotn., výhodněji od 7,5 % do 15 % hmotn. a nejvýhodnější je při tom 10 % hmotn. celkové účinné složky, vztaženo k celkové hmotnosti uvedené kompozice. Výhodné provedení podle předloženého vynálezu obsahuje matrici vytvářející gelační činidlo, které zahrnuje Methocel® K4M a Methocel® K100M. Poměr mezi koncentracemi Methocel® K4M a Methocel® K 100M je v rozmezí od 1 : 0,25 do přibližně 1 : 5.

Farmaceutická kompozice podle předloženého vynálezu může také obsahovat libovolné další vhodné složky, které jsou známy odborníkům v oboru, jako jsou adsorbenty, plnidla, antioxidanty, pufrovací činidla, barviva, chuťová činidla, sladidla, tabletové antiadherenty, lubrikanty, tabletová vazebná činidla, ředidla, excipienty pro přímé lisování tablet, tabletové desintegranty, tabletové glidanty, činidla pro úpravu povrchu a další podobné excipienty, zvolené ze souboru zahrnujícího stearan hořečnatý, stearan vápenatý, stearan zinečnatý, práškovou kyselinu stearovou, hydrogenované rostlinné oleje, mastek, polyethylen glycol, minerální oleje, FD&C barviva, modifikovanou celulózu, laktózu, želatinu, škrobovou pastu, akácii, tragakanth, povidon, polyethylen glycol, koloidní oxid křemičitý, mastek, lauryl sulfát sodný, kvarternní amonné soli, manitol, chlorid sodný, síran sodný, fosforečnan sodný, chlorid hořečnatý, síran hořečnatý, fosforečnan hořečnatý, mikrokrytalickou celulózu, sodný glykolát škrobu, laktózu, mikrokrytalickou celulózu, sacharózu, glukózu, manitol, uhličitan vápenatý, bezvodý koloidní oxid křemičitý, polyethylen glycoly, vosky, hydrogenovaný ricinový olej, škrob, polyvinyl pyrrolidon a jejich kombinace.

Kromě toho další výhodná provedení předloženého vynálezu mohou být potahovaná polymerním filmem pro dosažení ochrany proti vlhkosti. Uvedený potahovací polymer je zvolen ze souboru zahrnujícího hydroxypropyl methylcelulózu, hydroxypropyl celulózu, polyvinyl pyrrolidon, polyvinyl

alkohol nebo polymery kyseliny methakrylové, nejvýhodnější je při tom Eudragit E 100®. Uvedené potahování je transparentní, rozpustné v tekutinách z okolí, rozpustné při kyselém pH a nezpomaluje uvolňování účinného činidla. Potahování vytváří vrstvu chránící proti vlhkosti, která zvyšuje stabilitu přípravku.

Pevná farmaceutická kompozice podle předloženého vynálezu je potahovaná a nejvýhodnější polymer pro potahování je Eudragit® E 100, který je přítomen v koncentraci od přibližně 1 % do přibližně 5,0 % hmotn., nejvýhodnější je přibližně 2 % hmotn. celkové účinné složky, vztaženo k celkové hmotnosti uvedené kompozice.

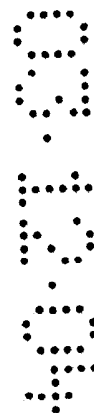
Farmaceutická kompozice, jak je popsána podle předloženého vynálezu, se připraví způsobem, který je popsán dále:

Příprava granule pro okamžité uvolňování I:

Granule mohou být připraveny buď způsobem A nebo B, jak je popsáno dále.

Způsob A :

a) Účinné činidlo, mikrokryсталická celulóza, bezvodý koloidní oxid křemičitý a barvivo se prosívají přes síto s velikostí ok 40# a míchají se ve vhodném míchacím zařízení po dobu 10 minut.



b) Směs se granuluje pomocí horké vody (50 - 55 °C) mechanickými prostředky.

c) Granule se suší za teploty 45 - 50°C až do dosažení hodnoty LOD mezi 2-3 % hmotn.

d) Sušené granule se mechanicky prosívají přes síto s velikostí ok 30#.

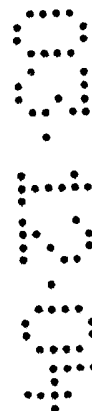
e) Granule se lubrikují směsí sodného glykolátu škrobu, bezvodého koloidního oxidu křemičitého, barviva, stearanu hořečnatého (předem prosáté přes síto s velikostí ok 40#) s mechanickým mícháním.

Způsob B :

a) Účinné činidlo, mikrokrytalická celulóza, bezvodý koloidní oxid křemičitý, barvivo, sodný glykolát škrobu, bezvodý koloidní oxid křemičitý, barvivo, stearan hořečnatý se prosívají přes síto s velikostí ok 40# a míchají se ve vhodném míchacím zařízení po dobu 10 minut.

b) Směs se zpracovává v rotačním lisovacím stroji nebo zhutňuje válcovým kompaktozem.

c) Kuličky nebo výlisky se prosívají přes síto s velikostí ok 30# pro získání jemných granulí.



c) Granule se dále lubrikují částí stearanu hořečnatého (předem prosátý přes síto s velikostí ok 40#) s mechanickým mícháním.

Příprava plovoucích granulí pro řízené dávkování II:

Granule mohou být připraveny buď způsobem A nebo B, jak je popsáno dále.

Způsob A :

a) Účinné činidlo, Methocel® K 4M, Methocel® K100M a laktóza se prosívají přes síto s velikostí ok 30# a míchají mechanickými prostředky v prostoru s řízenou teplotou a vlhkostí.

b) Směs se granuluje s použitím vody a granule se suší za teploty 45 - 50 °C.

c) Sušené granule se prosívají přes síto s velikostí ok 30# a přidají se hydrogenuhličitan sodný, mastek a stearan hořečnatý (předem prosáté přes síto s velikostí ok 40#).

Způsob B :

a) Účinné činidlo, Methocel® K4M, Methocel® K100M, laktóza, hydrogenuhličitan sodný, mastek a stearan hořečnatý se prosívají přes síto s velikostí ok 30# a míchají mechanickými prostředky v prostoru s řízenou teplotou a vlhkostí.



b) Směs se granuluje za sucha a prosívá přes síto s velikostí ok 20#.

Lisování :

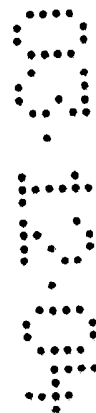
Granules I a II se lisují na lisovacím stroji pro dvouvrstvé tablety.

Potahování :

Vhodné množství Eudragitu® E 100 se rozpustí ve směsi isopropyl alkoholu, dichloromethanu a vody za míchání pro získání čirého roztoku. Roztok se cedí přes síto s velikostí ok 100# a používá se pro potahování dvouvrtvých tablet tenkou vrstvou.

Nejvýhodnější způsob je způsob A pro přípravu tablet pro okamžité uvolňování a granulí pro řízené dávkování.

Předložený vynález bude dále podrobnji objasněn následujícími příklady. Tyto příklady jsou zamýšleny jako ilustrace předloženého vynálezu a neomezují jakýmkoli způsobem jeho rozsah.



Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Ofloxacin

Příklad 1 popisuje plovoucí dvouvrstvý systém podle předloženého vynálezu, ve kterém účinné činidlo je ofloxacin, který je nutný pro léčbu lokální působením na H. pylori v žaludku.

1. Složky vrstvy pro okamžité uvolňování	% hmotn.
Ofloxacin	7,0
Mikrokrystalická celulóza	1,5
Bezvodý koloidní oxid křemičitý	1,0
Žlutý oxid železa jako barvivo	1,0
Sodný glykolát škrobu	1,0
Stearan hořečnatý	0,5
2. Složky vrstvy pro řízené dávkování	% hmotn.
Ofloxacin	63,0
Methocel® K 100M	6,0
Methocel® K4M	4,0
Hydrogenuhlíčitan sodný	7,0
Laktóza	4,0
Mastek	1,0
Stearan hořečnatý	1,0
3. Potahování	% hmotn.
Eudragit® E 100	2,0

Tableta z Příkladu 1 se připraví následujícím způsobem

Příprava granule pro okamžité uvolňování 1:

a) Ofoxacin, mikrokryсталická celulóza, bezvodý koloidní oxid křemičitý, barvivo se prosívají přes síto s velikostí ok 40# a míchají se ve vhodném míchacím zařízení po dobu 10 minut.

b) Směs se granuluje pomocí horké vody (50 - 55 °C) mechanickými prostředky.

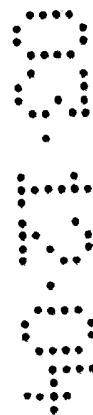
c) Granule se suší za teploty 45 - 50°C až do dosažení hodnoty LOD mezi 2 - 3 % hmotn.

d) Sušené granule se mechanicky prosívají přes síto s velikostí ok 30#.

e) Granule se lubrikují směsí obsahující sodný glykolát škrobu, bezvodý koloidní oxid křemičitý, barvivo, stearan hořečnatý (předem prosáté přes síto s velikostí ok 40#) s mechanickým mícháním.

Příprava plovoucích granulí pro řízené dávkování II :

a) Ofloxacin, Methocel® K4M, Methocel® K100M, laktóza se prosívají přes síto s velikostí ok 30# a míchají mechanickými prostředky v prostoru s řízenou teplotou a vlhkostí.



b) Směs se granuluje s použitím vody a granule se suší za teploty 45 - 50 °C.

c) Sušené granule se prosívají přes síto s velikostí ok 30# a přidají se hydrogenuhličitan sodný, mastek a stearan hořečnatý (předem prosáté přes síto s velikostí ok 40#).

Lisování: Granule I & II se lisují na lisovacím stroji Manesty pro výrobu dvouvrstvých tablet.

Potahování: Vhodné množství Eudragitu® E 100 se rozpustí ve směsi isopropyl akoholu, dichloromethanu a vody za míchání pro získání čirého roztoku. Roztok se cedí přes síto s velikostí ok 100# a používá se pro potahování dvouvrtvých tablet tenkou vrstvou.

Tableta z Příkladu 1 byla testována na rychlost rozpouštění v 0,1 N HCl použitím přístroje USP 1 při 100 otáčkách za minutu. Profil uvolňování byl následující :

Doba (hodin.) (kumulativní %)	Uvolněný ofloxacin
1	24,25
2	33,22
4	50,0
8	67,72
16	94,30

Příklad 2

Příklad 2 popisuje plovoucí dvouvrstvý systém podle předloženého vynálezu, ve kterém účinné činidlo je ciprofloxacin, který je nutný pro systémové působení a absorbuje se pouze z horní části gastrointestinálního traktu.

1. Složky vrstvy pro okamžité uvlňování	% hmotn.
Ciprofloxacinová báze	15,0
Mikrokrystalická celulóza	2,0
Bezvodý koloidní oxid křemičitý	0,95
Žlutý oxid železa jako barvivo	1,0
Zesíťovaný polyvinyl pyrrolidon	0,89
Škrob 1500	1,0
Stearan hořečnatý	0,4
2. Složky vrstvy pro řízené dávkování	% hmotn.
Ciprofloxacinová báze	60,0
Methocel® K100M	3,5
Methocel® K4M	3,5
Hydrogenuhličitan sodný	7,5
Laktóza	1,0
Mastek	0,5
Stearan hořečnatý	1,0
3. Potahování	% hmotn.
Eudragit® E 100	2,0

Tableta z Příkladu 2 se připraví následujícím způsobem

Příprava granule pro okamžité uvolňování 1:

- a) Ciprofloxacin, mikrokrystalická celulóza, bezvodý koloidní oxid křemičitý, barvivo se prosívají přes síto s velikostí ok 40# a míchají se ve vhodném míchacím zařízení po dobu 10 minut.
- b) Směs se granuluje použitím vodného roztoku škrobu 1500 (50 - 55 °C) mechanickými prostředky.
- c) Granule se suší za teploty 45 - 50°C dokud LOD není mezi 2-3 % hmotn.
- d) Sušené granule se mechanicky prosívají přes síto s velikostí ok 30#.
- e) Granule se lubrikují směsí zesíťovaného polyvinyl pyrrolidonu, bezvodého koloidního oxidu křemičitého, barviva, stearanu hořečnatého (předem prosáté přes síto s velikostí ok 40#) s mechanickým mícháním.

Příprava plovoucích granulí pro řízené dávkování II :

- a) Ciprofloxacin, Methocel® K4M, Methocel® K100M, laktóza se prosívají přes síto s velikostí ok 30# a míchají mechanickými prostředky v prostoru s řízenou teplotou a vlhkostí.



01.12.04

b) Směs se granuluje s použitím vody a granule se suší za teploty 45 - 50 °C.

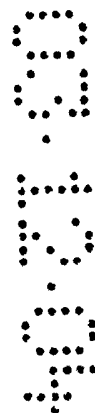
c) Sušené granule se prosívají přes síto s velikostí ok 30# a přidají se hydrogenuhličitan sodný, mastek a stearan hořečnatý (předem prosáté přes síto s velikostí ok 40#).

Lisování: Granule I a II se lisují na lisovacím stroji Manesty pro výrobu dvouvrstvých tablet.

Potahování: Vhodné množství Eudragitu® E 100 se rozpustí ve směsi isopropyl akoholu, dichloromethanu a vody za míchání pro získání čirého roztoku. Roztok se cedí přes síto s velikostí ok 100# a používá se pro potahování dvouvrtvých tablet tenkou vrstvou.

Tableta z Příkladu 2 byla testována na rychlost rozpouštění v 0,1N HCl používající LISP přístroj 1 při 100 otáčkách za minutu. Profil uvolňování byl následující :

Doba (hodin.)	Uvolněný ciprofloxacin (kumulativní %)
1	21,39
2	39,30
4	52,02
8	72,80
16	89,50



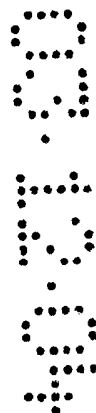
Příklad 3

Příklad 3 popisuje plovoucí dvouvrstvý systém podle předloženého vynálezu, ve kterém účinné činidlo je levofloxacin.

1. Složky vrstvy pro okamžité uvolňování	% hmotn.
Levofloxacin	6,5
Mikrokryсталická celulóza	2,5
Bezvodý koloidní oxid křemičitý	1,0
Žlutý oxid železa jako barvivo	1,0
Sodný glykolát škrobu	1,2
Stearan hořečnatý	0,4
2. Složky vrstvy pro řízené dávkování	
Levofloxacin	62,5
Methocel® K100M	5,0
Methocel® K4M	3,3
Hydrogenuhličitan sodný	7,5
Laktóza	5,0
Mastek	1,1
Stearan hořečnatý	1,0
3. Potahování	
Eudragit® E 100	2,0

Tableta z Příkladu 3 se připraví následujícím způsobem

Příprava granule pro okamžité uvolňování I :



a) Levofloxacin, mikrokryсталická celulóza, bezvodý koloidní oxid křemičitý, barvivo se prosívají přes síto s velikostí ok 40# a míchají se ve vhodném míchacím zařízení po dobu 10 minut.

b) Směs se granuluje pomocí horké vody (50 - 55 °C) mechanickými prostředky.

c) Granule se suší za teploty 45-50°C dokud LOD není mezi 2-3 % hmotn.

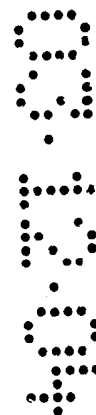
d) Sušené granule se mechanicky prosívají přes síto s velikostí ok 30#.

e) Granule se lubrikují směsí obsahující sodný glykolát škrobu, bezvodý koloidní oxid křemičitý, barvivo, stearan hořečnatý (předem prosáté přes síto s velikostí ok 40#) s mechanickým mícháním.

Příprava plovoucích granulí pro řízené dávkování II :

a) Levofloxacin, Methocel® K4M, Methocel® K100M, laktóza, hydrogenuhlíčan sodný, mastek a kyselina stearová se prosívají přes síto s velikostí ok 30# a míchají mechanickými prostředky v prostoru s řízenou teplotou a vlhkostí.

b) Směs se granuluje za sucha a prosívá přes síto s velikostí ok 20#.





Lisování: Granule I a II se lisují na lisovacím stroji Manesty pro výrobu dvouvrstevných tables.

Potahování: Vhodné množství Eudragitu® E 100 se rozpustí ve směsi isopropyl alkoholu, dichloromethanu a vody za míchání pro získání čirého roztoku. Roztok se cedí přes síto s velikostí ok 100# a používá se pro potahování dvouvrstevných tablet tenkou vrstvou.

Tableta z Příkladu 3 byla testována na rychlost rozpouštění v 0,1N HCl použitím přístroje USP 1 při 100 otáčkách za minutu. Profil uvolňování byl následující :

Doba (hodin.)	Uvolněný levofloxacin (kumulativní %)
1	25,85
2	37,84
4	47,75
8	68,22
16	95,87

Kompozice podle předloženého vynálezu tedy nejenom poskytují gastro-retentivní dávkové formy, které uvolňují účinná činidla a to řízeným způsobem prostřednictvím plovoucího dvouvrstevného systému, ale také přinášejí počáteční uvolňování účinného činidla, což eliminuje zpoždění antimikrobiálního působení.

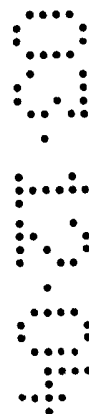
Kompozice podle předloženého vynálezu mají výhodu, že mohou dosáhnout uvolňování části účinného činidla okamžitě, což eliminuje mrtvou dobu a potom kompozice mohou být

zadržovány po dlouhou dobu v žaludku savce, čímž se dosahuje dodávání účinného činidla po dobu která je významně dlouhá pro klinické potřeb při podávání jednou denně, což přináší zlepšenou pacientovu complianci. Kompozice podle předloženého vynálezu také mají výhodu, že mohou dosahovat gastrické retence pro zlepšení absorpce účinných činidel, které jsou absorbovány pouze v oblasti od žaludku do jejunu a také přinášejí lokální léčbu v žaludku.

Je zřejmé, že příklady a provedení předloženého vynálezu, podané výše, byly uvedeny pouze pro účely popisu předloženého vynálezu na příkladech a není možno je chápat jako omezení předloženého vynálezu jakýmkoli způsobem. Modifikace, které mohou být provedeny proti tomu, jak byla provedení popsána ve výše uvedených příkladech, běžným odborníkem v oboru, spadají také do ducha a rozsahu předmětu předloženého vynálezu a jsou v něm zahrnuty.

Zastupuje:

Dr. Otakar Švorčík



P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Pevná farmaceutická kompozice pro orální podávání, obsahující dvě nebo více vrstev, **vyznačující se tím**, že zahrnuje

a) alespoň jednu vrstvu obsahující účinné činidlo a desintegrační činidlo, určenou pro okamžité dodání účinné látky,

b) alespoň jednu druhou vrstvu, která zahrnuje účinné činidlo pro řízené podávání, složku vytvářející plyn, gelační činidlo vytvářející matrici, které je určeno pro řízené dávkování účinného činidla pro udržení terapeuticky účinných koncentrací při podávání jednou denně v lidském těle a může také být použita pro veterinární účely s vhodnými modifikacemi.

c) případnou třetí vrstvu, vloženou mezi výše uvedené dvě vrstvy a obsahující inertní excipienty, zvolené ze souboru zahrnujícího laktózu, manitol, mikrokrytalickou celulózu, škrob, fosforečnan vápenatý, přičemž tato vrstva fyzicky odděluje další dvě vrstvy a usnadňuje dodávání dvou navzájem neslučitelných účinných činidel.

2. Pevná farmaceutická kompozice pro orální podávání podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že uvedená kompozice při orálním požití vstupuje do kontaktu se žaludečními tekutinami, první vrstva rychle desintegruje za okamžitého uvolňování účinné složky, druhá vrstva podstatně nabobtná a

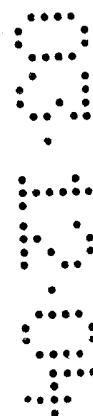


geluje v přítomnosti okolní tekutiny, což vede k objemové expanzi zachycující plyn uvolňovaný reakcí složky vytvářející plyn a tekutiny z okolí, čímž se uvolňuje účinné činidlo z druhé vrstvy, které může být stejné nebo odlišné, a to řízeným způsobem, zatímco systém plave v prostředí žaludku.

3. Pevná farmaceutická kompozice pro orální podávání podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že kompozice je výhodně dvouvrstvá tableta a vrstvy jsou odlišeny použitím různých barev.

4. Pevná farmaceutická kompozice pro orální podávání podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že první vrstva sestává z desintegračního činidla, které může být zvoleno ze souboru zahrnujícího škrob, sodný glykolát škrobu, preželatinovaný škrob, zesíťovaný polyvinyl pyrrolidon, zesíťovanou karboxymethyl celulózu, iontoměničovou pryskyřici, nejvýhodnější je při tom sodný glykolát škrobu a sodný glykolát škrobu je přítomen v množství v rozmezí od přibližně 0,25 % do 2,5 % hmotn., výhodněji přibližně 0,5 do 2,0 % hmotn. a nejvýhodněji je přibližně 1 % hmotn. celkové účinné složky, vztaženo k celkové hmotnosti uvedené kompozice.

5. Druhá vrstva pro řízené dávkování pevné farmaceutické kompozice pro orální podávání podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že složka vytvářející plyn je zvolena ze souboru zahrnujícího vodou rozpustné uhličitany, siřičitany a hydrogenuhlíčitany jako je uhličitán sodný,



hydrogenuhlíčitan sodný, metabisiřičitan sodný, uhličitan vápenatý a jejich kombinace, které při kontaktu se žaludečními tekutinami uvolňují plyný oxid uhličitý nebo oxid siřičitý.

6. Pevná farmaceutická kompozice pro orální podávání podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že složka vytvářející plyn je hydrogenuhlíčitan sodný, přítomný v množství od přibližně 2,0 % do přibližně 15,0 % hmotn., výhodně v množství od přibližně 5,0 % do 10 % hmotn. a nejvýhodnější je přibližně 7 % hmotn. celkové účinné složky, vztaženo k celkové hmotnosti uvedené kompozice.

7. Pevná farmaceutická kompozice pro orální podávání podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že druhá vrstva pro řízené dávkování obsahuje jedno nebo více maticí vytvářejících gelačních činidel, zvolených ze souboru zahrnujícího hydroxypropyl methylcelulózu, methylcelulózu, hydroxypropyl celulózu, karbomer, karboxy methylcelulózu, tragakanthovou gumu, akáciovou gumu, pektin, modifikované škrobové deriváty, xanthanovou gumu, alginát sodný, nejvýhodnější je při tom hydroxypropyl methylcelulóza, které při kontaktu se žaludečními tekutinami nabobtnají a gelují, vytvářejíce maticovou strukturu, která zachycuje uvolněný plyn a také uvolňuje účinné činidlo řízeným způsobem.

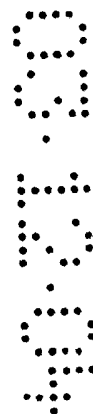
8. Pevná farmaceutická kompozice pro orální podávání podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že maticí vytvářející gelační činidlo je hydroxypropyl methylcelulóza jako je

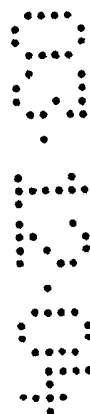
Methocel[®], která má viskozitu v rozmezí od 4000 cps do přibližně 100000 cps, kde koncentrace matrici vytvářejícího polymeru je od přibližně 5 % do přibližně 20,0 % hmotn., výhodně od 7,5 % do 15 % hmotn. a nejvýhodnější je přibližně 10 % hmotn. celkové účinné složky, vztaženo k celkové hmotnosti uvedené kompozice.

9. Pevná farmaceutická kompozice pro orální podávání podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že nejvýhodnější kombinace matrici vytvářejícího gelačního činidla zahrnuje kombinaci Methocel[®] K4M a Methocel[®] K100M.

10. Pevná farmaceutická kompozice pro orální podávání podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že složka vytvářející plyn je upravena pro vytváření plynu v kontaktu se žaludečními tekutinami, přičemž gelační činidlo je upraveno pro vytváření v zásadě pro plyn nepropustné gelové matrice v přítomnosti tekutiny a tím zachytávání uvolňovaného plynu, což způsobuje, že systém plove v tekutině zatímco druhé účinné činidlo se pomalu a řízeným způsobem uvolňuje.

11. Pevná farmaceutická kompozice pro orální podávání podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že každá vrstva uvedené dávkové formy dále zahrnuje aditivum, zvolené ze souboru zahrnujícího stearan hořečnatý, stearan vápenatý, stearan zinečnatý, práškovou kyselinu stearovou, hydrogenované rostlinné oleje, mastek, polyethylen glykol, minerální olej, FD&C barvivo, modifikovanou celulózu, laktózu, želatinu, škrobovou pastu, akácii, tragakanth, povidon, polyethylen glycol, koloidní oxid křemičitý, mastek,





lauryl sulfát sodný, kvarterní amonné soli, manitol, chlorid sodný, síran sodný, fosforečnan sodný, chlorid hořečnatý, síran hořečnatý, fosforečnan hořečnatý, mikrokrytalickou celulózu, sodný glykolát škrobu, laktózu, mikrokrytalickou celulózu, sacharózu, glukózu, manitol, uhličitan vápenatý, bezvodý koloidní oxid křemičitý, polyethylen glykoly, vosky, hydrogenovaný ricinový olej, škrob, PVP a jejich kombinace.

12. Pevná farmaceutická kompozice pro orální podávání podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že účinné činidlo ve vrstvě pro okamžité uvolňování a účinné činidlo ve vrstvě pro řízené dávkování mohou být stejné nebo odlišné a výhodně kompozice podle nároku 1 zahrnuje téže účinné činidlo v obou vrstvách.

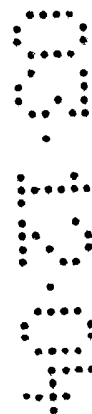
13. Pevná farmaceutická kompozice pro orální podávání podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že celkové množství účinného činidla je v rozmezí od přibližně 5 % do přibližně 80 % hmotn. celkového množství účinné složky, výhodněji přibližně od 25 % do 75 % hmotn. a nejvýhodněji přibližně 72 % hmotn. celkové účinné složky, vztaženo k celkové hmotnosti uvedené kompozice.

14. Pevná farmaceutická kompozice pro orální podávání podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že terapeutické činidlo je zvoleno ze souboru zahrnujícího ACE inhibitor, přípravek pro léčbu závislosti na alkoholu, alfa adrenergického agonistu, amoebicid, analgetika, protizánětlivá činidla, anthelmintika, antiarytmická činidla, protibakteriální



činidla, protivirová činidla, antikoagulanty, antidepresiva, antidiabetika, antidiuretika, antiemetika, antiepileptika, antiflatulenty, protivirová činidla, antifungální činidla, činidla proti dně, činidla proti vysokému tlaku, antimalarika, činidla proti migréně, antimuskarinová činidla, antineoplastická činidla, činidla proti Parkinsonově nemoci, antipsychotika, antipyretika, činidla pro léčbu obezity, antiastmatika, imunosupresiva, antiprotozoální činidla, antithyroidní činidla, antitusiva, anxiolytika, sedativa, hypnotika, neuroleptika, beta-blokátory, kardiálně inotropní činidla, kortikosteroidy, diuretika, gastro-intestinální činidla, antagonisty receptorů histaminu, narkotika, NSAID, anorektika, anorexianty, antacidy, krevní modifikátory, antikonvulsiva, regulátory kostního metabolismu, bronchiální dilatátory, blokátory vápníkových kanálů, beta adrenergní blokátory, diuretika, CNS činidla, přípravky proti kašli, terapeutická činidla pro léčbu erektilní dysfunkce, činidla regulující lipidy, svalově relaxační činidla, antianginální činidla, psychoterapeutická činidla, přípravky pro léčbu osteoporózy, respirační činidla, nutriční činidla, antikonvulsiva, činidla pro odvykání kouření, thyrooidní přípravky, pohlavní hormony, stimulanty, činidla pro léčbu močového traktu, kontraktory dělohy a jejich směsi.

15. Pevná farmaceutická kompozice pro orální podávání podle nároku 1, ve kterém účinné činidlo je výhodně zvoleno ze souboru zahrnujícího fluorochinolonová antibiotika jak je ciprofloxacin, ofloxacin, pefloxacin, grepafloxacin,



enoxacin, amfloxacin, fleroxacin, temafloxacin, lomefloxacin, norfloxacin, sparfloxacin, levofloxacin, gatifloxacin a moxifloxacin.

16. Pevná farmaceutická kompozice pro orální podávání podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že nejvýhodnější účinné činidlo je ofloxacin.

17. Pevná farmaceutická kompozice pro orální podávání podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že nejvýhodnější účinné činidlo je ciprofloxacin.

18. Pevná farmaceutická kompozice pro orální podávání podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že systém může být potahován transparentním polymerním filmem, který poskytuje ochranu proti vlhkosti a nezpomaluje uvolňování, přičemž uvedený potahovací polymer je zvolen ze souboru zahrnujícího hydroxypropyl methylcelulózu, hydroxypropyl celulózu, polyvinyl pyrrolidon, polyvinyl alkohol nebo polymer kyseliny methakrylové, nejvýhodnější je při tom Eudragit E 100®.

19. Pevná farmaceutická kompozice pro orální podávání podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že výhodný polymer pro potahování je Eudragil® E 100 a je přítomen v koncentraci od přibližně 1 % do přibližně 5,0 % hmotn., nejvýhodněji přibližně 2 % hmotn. celkové účinné složky, vztaženo k celkové hmotnosti uvedené kompozice.



20. Způsob výroby pevné farmaceutické kompozice pro orální podávání podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že zahrnuje následující kroky:

příprava granule pro okamžité uvolňování I:

- a) účinné činidlo, mikrokrytalická celulóza, bezvodý koloidní oxid křemičitý a barvivo se prosívají přes síto s velikostí ok 40# a míchají se ve vhodném míchacím zařízení po dobu 10 minut;
- b) směs se granuluje pomocí horké vody (50 - 55 °C) mechanickými prostředky;
- c) granule se suší za teploty 45 - 50 °C do dosažení hodnoty LOD mezi 2-3 % hmotn.;
- d) sušené granule se mechanicky prosívají přes síto s velikostí ok 30#;
- e) granule se lubrikují směsí sodného glykolátu škrobu, bezvodého koloidního oxidu křemičitého, barviva, stearanu hořečnatého (předem prosáté přes síto s velikostí ok 40#) s mechanickým mícháním;

příprava plovoucích granulí pro řízené dávkování II:

- a) účinné činidlo, Methocel® K 4M, Methocel® K100M a laktóza se prosívají přes síto s velikostí ok 30# a míchají



mechanickými prostředky v prostoru s řízenou teplotou a vlhkostí;

b) směs se granuluje s použitím vody a granule se suší za teploty 45 - 50 °C;

c) sušené granule se prosívají přes síto s velikostí ok 30# a přidají se hydrogenuhličitan sodný, mastek a stearan hořečnatý (předem prosáté přes síto s velikostí ok 40#);

lisování: granules I a II se lisují na stroji pro lisování dvouvrstvých tablet;

potahování: vhodné množství Eudragitu® E 100 se rozpustí ve směsi isopropyl alkoholu, dichloromethanu a vody za míchání pro získání čirého roztoku a roztok se cedí přes síto s velikostí ok 100# a používá se pro potahování dvouvrtvých tablet tenkou vrstvou.

21. Způsob výroby pevné farmaceutické kompozice pro orální podávání podle nároku 20, **vyznačující se tím**, že pevná farmaceutická kompozice pro orální podávání zahrnuje dvě nebo více vrstev obsahujících

a) alespoň jednu vrstvu obsahující účinné činidlo a desintegrační činidlo, určenou pro okamžité uvolňování účinné látky,

b) alespoň jednu druhou vrstvu, která zahrnuje účinné činidlo pro řízené podávání, složku vytvářející plyn,

gelační činidlo vytvářející matrici, která je určena pro řízené dávkování účinného činidla pro udržení terapeuticky účinných koncentrací při podávání jednou denně v lidském těle a může také být použita pro veterinární účely s vhodnými modifikacemi;

c) případnou třetí vrstvu vloženou mezi výše uvedené dvě vrstvy a obsahující inertní excipienty, zvolené ze souboru zahrnujícího laktózu, manitol, mikrokrytalickou celulózu, škrob, fosforečnan vápenatý, přičemž vrstva fyzicky odděluje další dvě vrstvy a usnadňuje používání dvou navzájem neslučitelných účinných činidel.

22. Způsob výroby pevné farmaceutické kompozice pro orální podávání podle nároku 20, **vyznačující se tím**, že uvedená kompozice při orálním požití vstupuje do kontaktu se žaludečními tekutinami, první vrstva rychle desintegruje za okamžitého uvolňování účinné složky, druhá vrstva podstatně nabobtná a geluje v přítomnosti okolní tekutiny, což vede k objemové expanzi zachycující plyn uvolňovaný reakcí složky vytvářející plyn a tekutiny z okolí, čímž se uvolňuje účinné činidlo z druhé vrstvy, které může být stejné nebo odlišné, a to řízeným způsobem, zatímco systém plave v prostředí žaludku.

23. Způsob výroby pevné farmaceutické kompozice pro orální podávání podle nároku 20, **vyznačující se tím**, že pevná farmaceutická kompozice pro orální podávání je výhodně dvouvrstvá tableta a vrstvy jsou odlišeny použitím různých barev.

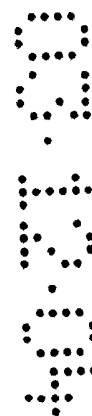




24. Způsob výroby pevné farmaceutické kompozice pro orální podávání podle nároku 20, **vyznačující se tím**, že první vrstva sestává z desintegračního činidla, které může být zvoleno ze souboru zahrnujícího škrob, sodný glykolát škrobu, preželatinovaný škrob, zesíťovaný polyvinyl pyrrolidon, zesíťovanou karboxy methylcelulózu, iontoměničovou pryskyřici, nejvýhodnější je při tom sodný glykolát škrobu a sodný glykolát škrobu je přítomen v množství v rozmezí od přibližně 0,25 % do 2,5 % hmotn., výhodněji přibližně 0,5 do 2,0 % hmotn. a nejvýhodněji je přibližně 1 % hmotn. celkové účinné složky, vztaženo k celkové hmotnosti uvedené kompozice.

25. Způsob výroby pevné farmaceutické kompozice pro orální podávání podle nároku 20, **vyznačující se tím**, že druhá vrstva pro řízené dávkování obsahuje složku vytvářející plyn, která může být zvolena ze souboru zahrnujícího vodou rozpustné uhličitany, siřičitany a hydrogenuhličitany jako je uhličitán sodný, hydrogenuhličitán sodný, metabisiřičitan sodný, uhličitán vápenatý a jejich kombinace, která při kontaktu se žaludečními tekutinami uvolňuje plynný oxid uhličitý nebo oxid siřičitý.

26. Způsob výroby pevné farmaceutické kompozice pro orální podávání podle nároku 20, **vyznačující se tím**, že složka vytvářející plyn je hydrogenuhličitán sodný, který je přítomen v množství od přibližně 2,0 % do přibližně 15,0 % hmotn., výhodněji od přibližně 5 % do 10 % hmotn. a



nejvýhodnější je přibližně 7 % hmotn. celkové účinné složky, vztaženo k celkové hmotnosti uvedené kompozice.

27. Způsob výroby pevné farmaceutické kompozice pro orální podávání podle nároku 20, **vyznačující se tím**, že druhá vrstva pro řízené dávkování obsahuje jedno nebo více matrici vytvářejících gelačních činidel, zvolených ze souboru zahrnujícího hydroxypropyl methylcelulózu, methylcelulózu, hydroxypropyl celulózu, karbomer, karboxy methylcelulózu, tragakanthovou gumu, akáciovou gumu, guarovou gumu, pektin, modifikované škrobové deriváty, xanthanovou gumu, alginát sodný, nejvýhodnější je při tom hydroxypropyl methylcelulóza, která při kontaktu se žaludečními tekutinami nabobtná a geluje, vytváří matricovou strukturu, která zachytává uvolněný plyn a také uvolňuje řízeným způsobem účinné činidlo.

26. Způsob výroby pevné farmaceutické kompozice pro orální podávání podle nároku 20, **vyznačující se tím**, že matrici vytvářející gelační činidlo je hydroxypropyl methylcelulóza jako je Methocel®, která má viskozitu v rozmezí od 4000 cps do přibližně 100000 cps, koncentrace matrici vytvářejícího polymeru je od přibližně 5 % do přibližně 20,0 % hmotn., výhodně od 7,5 % do 15 % hmotn. a nejvýhodnější je přibližně 10 % hmotn. celkové účinné složky, vztaženo k celkové hmotnosti uvedené kompozice.

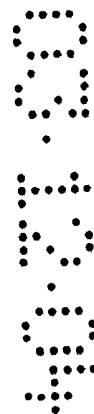
29. Způsob výroby pevné farmaceutické kompozice pro orální podávání podle nároku 20, **vyznačující se tím**, že

nejvýhodnější kombinace matrici vytvářejícího gelačního činidla obsahuje kombinaci Methocel® MM a Methocel® K100M.

30. Způsob výroby pevné farmaceutické kompozice pro orální podávání podle nároku 20, **vyznačující se tím**, že složka vytvářející plyn je uzpůsobena pro vytváření plynu v kontaktu se žaludečními tekutinami, gelační činidlo je uzpůsobeno tak, že představuje gelovou matrici, která je v přítomnosti tekutiny v zásadě nepropustná pro plyn a tím zachytává uvolňovaný plyn, což způsobuje, že systém plave v tekutině, zatímco druhé účinné činidlo se uvolňuje pomalu a řízeným způsobem.

31. Způsob výroby pevné farmaceutické kompozice pro orální podávání podle nároku 20, **vyznačující se tím**, že plovoucí dvouvrstvý systém je upraven k tomu, aby byl dopraven do oblasti žaludku a horní části tenkého střeva léčené osoby prostřednictvím orálního podávání.

32. Způsob výroby pevné farmaceutické kompozice pro orální podávání podle nároku 20, **vyznačující se tím**, že každá vrstva uvedené dávkové formy dále zahrnuje additiva zvolená ze souboru zahrnujícího stearan hořečnatý, stearan vápenatý, stearan zinečnatý, práškovou kyselinu stearovou, hydrogenované rostlinné oleje, mastek, polyethylen glycol, minerální olej, FD&C barvivo, modifikovanou celulózu, laktózu, želatinu, škrobovou pastu, akácii, tragakanth, povidon, polyethylen glycol, koloidní oxid křemičitý, mastek, lauryl sulfát sodný, kvarterní amonné soli, manitol, chlorid sodný, síran sodný, fosforečnan sodný,

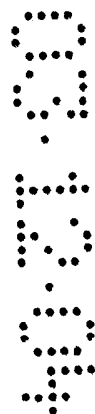


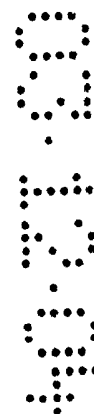
chlorid hořečnatý, síran hořečnatý, fosforečnan hořečnatý, mikrokrystalickou celulózu, sodný glykolát škrobu, laktózu, mikrokrystalickou celulózu, sacharózu, glukózu, manitol, uhličitán vápenatý, bezvodý koloidní oxid křemičitý, polyethylen glykoly, vosky, hydrogenovaný ricinový olej, škrob, PVP a jejich kombinace.

33. Způsob výroby pevné farmaceutické kompozice pro orální podávání podle nároku 20, **vyznačující se tím**, že účinné činidlo ve vrstvě pro okamžité uvolňování a účinné činidlo ve vrstvě pro řízené dávkování mohou být stejné nebo odlišné, přičemž výhodná kompozice zahrnuje stejné účinné činidlo v obou vrstvách.

34. Způsob výroby pevné farmaceutické kompozice pro orální podávání podle nároku 20, **vyznačující se tím**, že celkové množství účinného činidla je v rozmezí od přibližně 5 % do přibližně 80 % hmotn. celkového množství účinné složky, výhodněji přibližně 25 % do 75 % hmotn. a nejvýhodněji přibližně 72 % hmotn. celkové účinné složky, vztaženo k celkové hmotnosti uvedené kompozice.

35. Způsob výroby pevné farmaceutické kompozice pro orální podávání podle nároku 20, ve kterém účinné činidlo je zvoleno ze souboru zahrnujícího ACE inhibitor, přípravek pro léčbu závislosti na alkoholu, alfa adrenergického agonistu, amoebicid, analgetika, protizánětlivá činidla, anthelminika, antiarytmická činidla, protibakteriální činidla, protivirová činidla, antikoagulanty, antidepresiva, antidiabetika, antidiuretika, antiemetika,





antiepileptika, antiflatulenty, protivirová činidla, antifungální činidla, činidla proti dně, činidla proti vysokému tlaku, antimalarika, činidla proti migréně, antimuskarinová činidla, antineoplastická činidla, činidla proti Parkinsonově nemoci, antipsychotika, antipyretika, činidla pro léčbu obesity, antiastmatika, imunosupresiva, antiprotozoální činidla, antithyroidní činidla, antitusiva, anxiolytika, sedativa, hypnotika, neuroleptika, beta-blokátory, kardiálně inotropní činidla, kortikosteroidy, diuretika, gastro-intestinální činidla, antagonisty receptorů histaminu, narkotika, NSAID, anorektika, anorexianty, antacidy, krevní modifikátory, antikonvulsiva, regulátory kostního metabolismu, bronchiální dilatátory, blokátory vápníkových kanálů, beta adrenergní blokátory, diuretika, CNS činidla, přípravky proti kašli, terapeutická činidla pro léčbu erektilní dysfunkce, činidla regulující lipidy, svalově relaxační činidla, antianginální činidla, psychoterapeutická činidla, přípravky pro léčbu osteoporózy, respirační činidla, nutriční činidla, antikonvulsiva, činidla pro odvykání kouření, thyrooidní přípravky, pohlavní hormony, stimulanty, činidla pro léčbu močového traktu, kontraktory dělohy a jejich směsi.

36. Způsob výroby pevné farmaceutické kompozice pro orální podávání podle nároku 20, ve kterém účinné činidlo je výhodně zvoleno ze souboru zahrnujícího fluorchinolonová antibiotika jako jsou ciprofloxacin, ofloxacin, pefloxacin, grepafloxacin, enoxacin, amifloxacin,

fleroxacin, temafloxacin, lomefloxacin, norfloxacin, sparfloxacin, levofloxacin, gatifloxacin a moxifloxacin.

37. Způsob výroby pevné farmaceutické kompozice pro orální podávání podle nároku 20, **vyznačující se tím**, že nejvýhodnější účinné činidlo je ofloxacin.

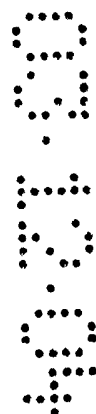
38. Způsob výroby pevné farmaceutické kompozice pro orální podávání podle nároku 20, **vyznačující se tím**, že nejvýhodnější účinné činidlo je ciprofloxacin.

39. Způsob výroby pevné farmaceutické kompozice pro orální podávání podle nároku 20, **vyznačující se tím**, že systém může být potahován polymerním filmem, který přináší ochranu proti vlhkosti a nezpomaluje uvolňování, přičemž uvedený potahovací polymer je zvolen ze souboru zahrnujícího hydroxypropyl methyl celulózu, hydroxypropyl celulózu, polyvinyl pyrrolidon, polyvinyl alkohol nebo polymer kyseliny methakrylové, nejvýhodněji Eudragit E 100®.

40. Způsob výroby pevné farmaceutické kompozice pro orální podávání podle nároku 20, **vyznačující se tím**, že výhodný polymer pro potahování je Eudragit E 100® a je přítomen v koncentraci od přibližně 1 % do přibližně 5,0 % hmotn., nejvýhodnější je přibližně 2 % hmotn. celkové účinné složky, vztaženo k celkové hmotnosti uvedené kompozice.

Zastupuje:

Dr. Otakar Švorčík



Okamžité uvolňování (účinná složka I + desintegrant)
Řízené uvolňování (Účinná složka II + složka uvolňující plyn + gelující činidlo)

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **14.06.2002**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **04.06.2002**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2002/495**
(33) Země priority: **IN**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13.04.2005**
(Věstník č. 4/2005)
(86) PCT číslo: **PCT/IN2002/000133**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2003/101431**

(21) Číslo dokumentu:

2004-1175

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

A 61 K 9/22

A 61 K 9/24

A 61 K 9/26

A 61 K 9/32

A 61 K 9/36

(71) Přihlašovatel:

J.B. CHEMICALS & PHARMACEUTICALS LTD.,
Mumbai, IN

(72) Původce:

Mehta Bharat Pravinchandra, Mumbai, IN
Doshi Madhukant Mansukhlal, Mumbai, IN
Joshi Milind Dattatraya, Mumbai, IN

(74) Zástupce:

Společná advokátní kancelář Všeťčka Zelený Švorčík
Kalenský a partneři, JUDr. Otakar Švorčík, Hájkova 2,
Praha 2, 12000

(54) Název přihlášky vynálezu:

Farmaceutická kompozice pro systém pro řízené
dávkování léčiva a způsob její výroby

(57) Anotace:

Řešení se týká nových vícevrstevných kompozic pro řízené dávkování, které jsou schopny podávání druhého účinného činidla z vrstvy vytvářející matrici, přičemž dávková forma plave v okolní tekutině. Plovoucí dvouvrstvý systém zahrnuje vrstvu pro okamžité uvolňování, obsahující jedno účinné činidlo a desintegrační činidlo, zatímco druhá vrstva, vytvářející plovoucí matrici, zahrnuje složku vytvářející plyn, gelační činidlo, a druhé účinné činidlo. Předložené řešení se obzvláště týká kompozic pro řízené dávkování fluorochinolonových antibiotik, která udržuje terapeuticky účinné krevní koncentrace fluorochinolon při podávání jednou denně.

CZ 2004 - 1175 A3

**Farmaceutická kompozice pro systém pro řízené dávkování
léčiva a způsob její výroby**

Oblast techniky

Předložený vynález se obecně týká nových farmaceutických kompozic pro orální podávání. Předložený vynález se týká obzvláště takových kompozic ve formě plovoucího dvouvrstvého systému pro řízené dávkování jednoho nebo více účinných činidel.

Předložený vynález se týká obzvláště okamžitého dávkování prvního účinného činidla následovaného nepřetržitým řízeným dávkováním druhého činidla, které může být stejné nebo odlišné od prvního účinného činidla, zatímco systém nebo dávka je rozptýlena v tekutině okolního prostředí (například v žaludku), takže je zadržována v cílovém okolí po dlouhý časový interval.

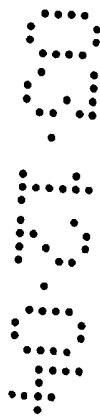
Dosavadní stav techniky

Byly podány různé návrhy jak vyřešit problém dosažení řízeného uvolňování farmaceutických kompozic pro zpomalení rychlosti uvolňování účinné látky z přípravků tak, aby terapeuticky účinné koncentrace byly v těle udržovány po delší dobu. V posledních letech došlo k pokroku v používání polymerních nosičů a systémů pro řízené dávkování jako jsou filmy obsahující účinné látky v polymerní matici,

monolitická zařízení, rezervoárová zařízení, mikročástice, mikrokuličky nebo nanočástice v rezervoárových a matricových zařízeních, osmotické pumpy, pH závislé povlaky, rozpustné polymery s kovalentně "přivěšenými" molekuly.

Orální cesta je nejvýhodnější cesta podávání různých typů účinných činidel, ale jen málo účinných činidel vykazuje "malé absorpční okno" v gastrointestinálním traktu, to jest jsou účinněji absorbovány pouze v žaludku, dvanáctníku a počáteční části tenkého střeva (například methyl dopa, kaptopril). Proto v případě takových účinných činidel je pro dosažení maximální absorpce nezbytně nutné, aby tyto látky setrvaly v žaludku po prodlouženou dobu.

Některá účinná činidla jsou zamýšlena pro dosažení lékařského působení na gastrické úrovni; například antibiotika jako je ofloxacin, ciprofloxacin při léčbě infekcí H. pylori, antacida, inhibitory protonových pump a antagonisté receptorů H_2 . Pro dosažení maximální terapeutické účinnosti je vhodné udržení takových látek v blízkosti žaludeční sliznice. Existují také další požadavky v terapeutických případech, kdy podání (jako akutní a / nebo symptomatická léčba) první terapeuticky účinné dávky účinného činidla je požadováno okamžitě, zatímco v následujících krocích je nutné podávání udržovací dávky stejné nebo odlišné účinné látky. Tyto typy terapeutických požadavků vedou na komplikovaný dávkový režim, který často není dostatečně přesně dodržován pacienty, obzvláště



ambulantními pacienty. Nedostatečná compliance s dávkovým režimem je přímo úměrná složitostí a počtu denních dávek.

Nejzávažnější problémem léčení pomocí antibiotik je vznik rezistence mikroorganismů. Odchytky koncentrací léčiv typu antibiotik v tělesných tekutinách po terapii za použití obvyklých léčiv vede k vývoji rezistence mikroorganismů. V mnoha případech je tento problém dále komplikován pacientovou nekompliancí v důsledku vynechaných dávek léčiva.

Fluorochinolony jsou jednou z velmi často používaných tříd látek používaných pro zvládnutí infekčních onemocnění. Jejich silné a široké spektrum aktivity, účinnost a relativní bezpečnost je činí použitelnými pro běžně získané i nosokomiální infekce. Kromě toho nevhodný předpis a vynechané dávky mohou vést k antimikrobiální rezistenci.

Kandidáti reprezentující třídu fluorochinolonů jsou ciprofloxacin, ofloxacin, pefloxacin, grepafloxacin, enoxacin, amifloxacin, fleroxacin, temafloxacin, lomefloxacin, norfloxacin, sparfloxacin, levofloxacin, gatifloxacin a moxifloxacin. Ciprofloxacin a ofloxacin prokázaly široké spektrum antimikrobiální aktivity.

Předložený vynález se dále zabývá exemplifikacemi ciprofoxacinu a ofloxacinu, které je možno považovat za reprezentativní kandidáty fluorochinolonvé skupiny, ale rozsah předloženého vynálezu tím není nikerak omezen.

Ciprofloxacin je kyselina 1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-chinolin karboxylová. Jedná se o bledě žlutavou až lehce žlutou krystalickou látku. Ciprofloxacin se odlišuje od ostatních chinolonů tím, že jeho atom fluoru se nachází poloze 6, piperazinový kruh v poloze 7 a cyklopropylový kruh se nachází v poloze 1. Doporučená dávka pro dospělou osobu je 500 mg každých 12 hodin. Obvyklá doba trvání léčby je 7 - 14 dní.

Významným faktorem, ovlivňujícím absorpci orálně podávané účinné látky v gastrointestinálním traktu je doba, kterou látka stráví v gastrointestinálním traktu. Ciprofloxacin je absorbován pouze od žaludku do oblasti jejunu (střední části tenkého střeva). Z toho důvodu pro dosažení maximální účinnosti bude velmi výhodné, pokud účinná látka setrvá v žaludku po prodlouženou dobu. Tento problém může být překonán vývojem systému, který je zadržován v žaludku po prodlouženou dobu a může uvolňovat účinné činidlo řízeným způsobem.

Jiný široce používaný fluoroquinolonový kandidát, ofloxacin, je racemát, kyselina ($\pm$)-9-fluor-2,3-dihydro-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazin-6- karboxylová.

Ofloxacin je bělavý až bledě žlutý krystalický prášek. Molekula této látky existuje jako zwitterion při podmínkách pH, které se nacházejí v tenkém střevu. Relativní charakteristiky rozpustnosti ofloxacinu za teploty okolí ukazují, že ofloxacin je považován za rozpustnou látku ve

vodných roztocích při pH mezi 2 a 5. Je mírně až lehce rozpustný ve vodných roztocích s pH 7 a volně rozpustný ve vodných roztocích s pH vyšším než 9. Obvyklá dávka ofloxacinu je 200 mg až 400 mg každých 12 hodin a obvyklá doba tvání léčby je 7 - 10 dní. S uvažováním maximální rozpustnosti léčiva by bylo výhodnější, aby sloučenina setrvala v žaludku po prodlouženou dobu pro dosažení maximální absorpce.

Jak bylo popsáno výše a uvedeno na příkladech dvou vedoucích fluorochinolonových derivátů, účinnost a pacientova compliance pro fluorochinolony a podobné látky může být zlepšena udržováním kompozic v žaludku po delší dobu. Pro usnadnění jejich delší doby léčby a pro zabránění vzniku rozdílů v koncentraci látky v těle (ke kterým dochází při konvenční terapii) je dále žádoucí prodloužit dobu uvolňování léčiva, která by vedla k lepší compliance pacienta a k většímu úspěchu terapie. Z hlediska výše uvedených poznatků je proto možno vyvodit, že pro dosažení maximální účinnosti fluorochinolonových derivátů je žádoucí udržet účinná činidla v žaludku a dosáhnout jejich stejnoměrného a kontinuálního uvolňování a to řízeným způsobem. Je také žádoucí předejít počáteční mrtvé době při uvolňování antibiotika v kompozici s řízeným dávkováním a proto je farmaceutická kompozice podle předloženého vynálezu navržena tak, že zahrnuje počáteční dávku léčiva ve formě s okamžitým uvolňováním.

Koncept dvouvrstvé tablety je v oboru dobře znám a je obecně používán pro různé účely jako je stabilizace (US

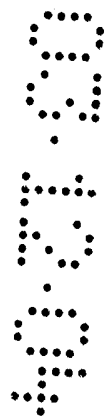
patent 6,287,600), maskování chuti (US patent 5,690,959) nebo podávání dvou účinných látek, které mají synergické účinky (US 6,319,519). Bastin popisuje použití dvouvrstvé tablety pro podávání léčiva, které přináší nebezpečí zneužívání nebo návyku, kde vrstva léčiva a gelující vrstva jsou odděleny a koncentrace gelačního činidla je taková, že nezpomaluje uvolňování účinného činidla, ale usnadňuje uvolňování léčiva způsobem podobným obvyklé tabletě. Blume (US patent 6,372,252) popisuje dvouvrstvou tabletu s trvalým uvolňováním guaifenesinu, která zaručuje biologickou dostupnost léčiva po dobu 12 hodin, přičemž první dávka je určena pro okamžité uvolňování a druhá je určena pro řízené dávkování. Způsob uvolňování není místně specifický.

Několik článků v literatuře popisuje plovoucí dávkové formy, které zlepšují dobu pobytu léčiva v žaludku. Většina z těchto patentů popisuje monolitické systémy (US 4,128,672 a US 4,167,558). US patenty 4,814,178 a 4,814,179 popisují nekomplexní plovoucí tablety s trvalým uvolňováním, obsahující hydrokoloidní gelační činidlo, olej, zvolené terapeutické činidlo, vodu a mají množství vzduchových otvorů o hustotě menší než 1. Tyto systémy nejsou omezeny na vznášení se v žaludečních tekutinách. US patent 4,140,755 popisuje dvouvrstvou plovoucí tabletu obsahující antacidy, kde jedna vrstva je připravena pro okamžité uvolňování aktivního činidla a další je připravena pro dosažení hustoty nižší než žaludeční tekutina a přinášejí řízené dávkování léčiva. Franz (US patent 5,232,704) popisuje dvouvrstvý přípravek s trvalým uvolňováním, kde

jedna vrstva je vrstva pro uvolňování léčiva a druhá je plovoucí vrstva, která uvolňuje léčivo v žaludku po prodlouženou dobu. Conte a kol. (US patent 5,881,583) popisují farmaceutickou vícevrstvou tabletu, která vykazuje velký vzrůst objemu při kontaktu s biologickou tekutinou, zvětšující se objem tablety a udržování dávkové formy v žaludku. Dennis (US patent 5,189,838) popisuje plovoucí práškový přípravek s řízeným dávkováním, obsahující bázecké účinné činidlo, sůl kyseliny alginové a uhlovodíkové gelační činidlo. Alza corporation (US patent 4,038,228, 4,847,093, 4,344,929) popisuje osmotické zařízení, obsahující činidlo vytvářející plyn a uvolňující léčivo ve formě effervescentně generované jemné disperzi s osmotickým gradientem.

US patent 4,777,033 popisuje orální kompozice obsahující hydrogenuhlíčitan sodný jako činidlo generující plyn spolu s hydrokoloidním polymerem, který způsobuje vznášení se systému v tekutině a uvolňování účinné látky a to řízeným způsobem, ale není specifický pro žaludek.

Všechny výše uvedené systémy popisují buď dvouvrstvé tablety nebo gastro-retentivní kompozice nebo kombinované dvouvrstvé gastro-retentivní přípravky, které jsou buď určeny pro okamžité uvolňování nebo pouze pro řízené dávkování léčiva, které přináší problémy fluktuací biologické dostupnosti. Pro překonání těchto nedostatků vynálezci v předloženém vynálezu přinášejí nové farmaceutické kompozice plovoucího dvouvrstvého systému, kde první vrstva je určena pro uvolňování účinného činidla



okamžitě pro vyloučení mrtvé doby v terapii a matrici vytvářející druhou vrstvu určenou pro uvolňování léčiva řízeným způsobem, zatímco systém se vznáší v prostředí žaludku.

Předložený vynález se týká řízeného dávkování fluorochinolonových přípravků pro orální podávání a způsobů jeho výroby. Obzvláště se předložený vynález týká fluorochinolonových přípravků s řízeným dávkováním, které udržují terapeuticky účinné koncentrace fluorochinolonu v krvi při podávání jednou denně. Předložený vynález se dále týká dvouvrstvé fluorochinolonové tablety s modifikovaným uvolňováním, která vykazuje maximální koncentrace v séru, ekvivalentní tabletám s okamžitým uvolňováním, ale přitom udržuje terapeuticky účinné koncentrace léčiva v krvi při podávání jednou denně.

Předmět vynálezu

Předložený vynález se týká nových pevných farmaceutických kompozic pro orální podávání ve formě plovoucího dvouvrstvého systému, který umožňuje okamžité uvolňování jednoho účinného činidla, následované uvolňováním druhého účinného činidla ze specializované vrstvy vytvářející matrici, která způsobuje, že systém plave v okolní tekutině.

Předložený vynález se dále týká systému pro podávání léčiva, který vykazuje okamžité uvolňování jedné účinné



složky, přítomné v jedné vrstvě, následované řízeným dávkováním druhého účinného činidla zabudovaného do druhé vrstvy, které může být stejné nebo odlišné od prvního činidla.

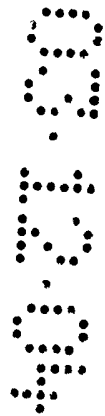
Předložený vynález se dále týká systému pro podávání léčiva pro podávání fluorochinolonových derivátů, který plave v okolní tekutině a tím je zadržován v žaludku.

Předložený vynález se dále týká kompozice, která uvolňuje účinné činidlo z jedné vrstvy okamžitě jako důsledek rychlé desintegrace vrstvy působením tekutiny z okolí, ve kterém se kompozice nachází.

Předložený vynález se kromě toho týká vyvíjecího dvouvrstvého systému, kde složka vytvářející plyn v druhé vrstvě produkuje plyn, který je zachycován nabobtnalou gelovou hydrofilní matricí, což způsobuje vznášení systému, jeho udržování v žaludku a uvolňování účinného činidla řízeným způsobem z matrice.

Předložený vynález se mezi jiným týká plovoucího dvouvrstvého systému pro podávání fluorochinolonových derivátů, který udržuje terapeuticky účinné koncentrace fluorochinolonů při podávání jednou denně, což vede k lepší komplianci pacienta.

Farmaceutická dvouvrstvá kompozice, jak je popsána v předloženém vynálezu, je tedy je účinná pro okamžité uvolňování účinného činidla z jedné vrstvy, po kterém



následuje kontinuální řízené dávkování účinného činidla přítomného v druhé vrstvě, které je schopno působit lokálně v gastrointestinálním traktu nebo působit systémově prostřednictvím absorpce v žaludku a horní části tenkého střeva, které může být stejné nebo odlišné od prvního účinného činidla. Rychlost, se kterou se uvolňuje účinné činidlo z druhé vrstvy vytvářející matrici pro řízené dávkování, závisí na rychlosti difuze účinného činidla nabobtnalou polymerní matricí.

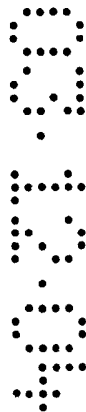
Další znaky, výhody a cíle předloženého vynálezu a jeho výhodných provedení se stanou zřejmými z detailního popisu a přiložených patentových nároků, které jsou uvedeny dále.

Detailní popis předloženého vynálezu

Předložený vynález se týká nové pevné farmaceutické kompozice ve formě plovoucího dvouvrstvého systému pro orální podávání, který je uzpůsoben pro podávání prvního účinného činidla z první vrstvy okamžitě po dosažení gastrointestinálního traktu a uvolňování druhého účinného činidla z druhé vrstvy, které může být stejné nebo odlišné, a to řízeným způsobem po specifický časový interval. Druhá vrstva je také uzpůsobena pro dosažení vznášení se systému v okolní tekutině, čímž se dosáhne, že systém plove a zůstává v žaludku.

Předložený vynález se týká pevné farmaceutické kompozice pro orální podávání, obsahující dvě nebo více vrstev, který zahrnuje

- a) alespoň jednu vrstvu obsahující účinné činidlo a desintegrační činidlo, určenou pro okamžité dodání účinné látky,
- b) alespoň jednu druhou vrstvu, která zahrnuje účinné činidlo pro řízené podávání, složku vytvářející plyn, gelační činidlo vytvářející matrici, které je určeno pro řízené dávkování účinného činidla pro udržení terapeuticky účinných koncentrací v lidském těle při podávání jednou denně a také může být podáváno pro veterinární účely s vhodnými modifikacemi,
- c) případnou třetí vrstvu, vloženou mezi výše uvedené dvě vrstvy a obsahující inertní excipienty, zvolené ze souboru zahrnujícího laktózu, manitol, mikrokryсталickou celulózu, škrob, fosforečnan vápenatý, přičemž vrstva fyzicky odděluje další dvě vrstvy a usnadňuje uvolňování dvou navzájem neslučitelných účinných činidel. Uvedená kompozice podle předloženého vynálezu při orálním požití vstupují do kontaktu se žaludečními tekutinami, první vrstva rychle desintegruje za okamžitého uvolňování účinné složky, druhá vrstva podstatně nabobtná a geluje v přítomnosti okolní tekutiny, což vede k objemové expanzi, při které dochází k zachycování plynu uvolňovaného reakcí složky vytvářející plyn a tekutiny z okolí, čímž se uvolňuje účinné činidlo z druhé vrstvy, které může být stejné nebo odlišné, a to řízeným způsobem, zatímco systém plave v prostředí žaludku.



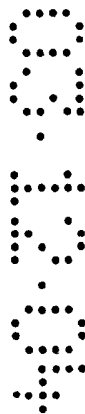
Výhodné provedení předloženého vynálezu je takové, že pevná farmaceutická kompozice je výhodně dvouvrstvá tableta a dvě vrstvy jsou odlišeny různými barvami.

Výhodný provedení předloženého vynálezu obsahuje od přibližně 5 % do přibližně 80 % hmotn. celkové účinné složky, výhodněji od přibližně 25 % do 75 % hmotn. a nejvýhodněji přibližně 72 % hmotn. celkové účinné složky, vztaženo k celkové hmotnosti uvedené kompozice.

Účinné činidlo je výhodně přítomno v první vrstvě v rozmezí od přibližně 2 % do 20 % hmotn., výhodněji od 5 % do 17 % hmotn. a nejvýhodněji přibližně 10 % hmotn. účinného činidla celkové účinné složky, vztaženo k celkové hmotnosti uvedené kompozice.

Výhodný poměr účinného činidla ve vrstvě pro okamžité uvolňování k množství účinného činidla ve vrstvě pro řízené dávkování je v rozmezí od 1 : 1 do přibližně 1 : 12 a výhodněji od přibližně 1 : 3 do přibližně 1 : 10.

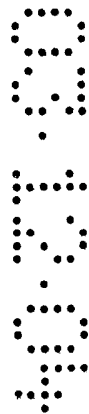
První vrstva ve výhodném provedení předloženého vynálezu sestává z desintegračního činidla, které může být zvoleno ze souboru zahrnujícího škrob, sodný glykolát škrobu, preželatinovaný škrob, zesíťovaný polyvinyl pyrrolidon, zesíťovanou karboxymethyl celulózu, iontoměničovou pryskyřici, nejvýhodnější je při tom sodný glykolát škrobu. Sodný glykolát škrobu pomáhá desintegraci první vrstvy, když systém vstupuje do kontaktu s tekutinami z okolí a tím dochází k tomu, že se účinné činidlo uvolňuje okamžitě.



Sodný glykolát škrobu je přítomen v množství v rozmezí od přibližně 0,25 % do 2,5 % hmotn., výhodněji 0,5 do 2,0 % hmotn. a nejvýhodněji je přibližně 1 % hmotn. celkové účinné složky, vztaženo k celkové hmotnosti uvedené kompozice.

Druhá vrstva ve výhodném provedení předloženého vynálezu zahrnuje od přibližně 45 % do přibližně 75 % hmotn. účinné složky, výhodněji přibližně 50 % do 70 % hmotn. a nejvýhodněji je přibližně 62 % hmotn. celkové účinné složky, vztaženo k celkové hmotnosti uvedené kompozice spolu s od přibližně 2 % do přibližně 15 % hmotn. materiálu vytvářejícího plyn a od přibližně 5 % do přibližně 20 % hmotn. gelačního činidla. Jak jsou zde uváděny, procentní obsahy jednotlivých složek jsou hmotnostní procenta složek, vztaženo k celkové hmotnosti kompozice, která mohou být a jsou označována jako " % hmotn. "

Účinné činidlo, jak je popsáno v předloženém vynálezu, zahrnuje terapeutické sloučeniny, které mohou být vloženy do popisovaného plovoucího dvouvrstvého systému, a zahrnují následující látky: ACE inhibitor, přípravky používané při závislosti na alkoholu, alfa adrenergní agonisty, amoebicidy, analgetika, protizánětlivá činidla, anthelmintika, antiarhythmická činidla, protibakteriální činidla, protivirová činidla, antikoagulanty, antidepressiva, antidiabetika, antidiuretika, antiemetika, antiepileptika, antiflatulenty, protivirová činidla, antifungální činidla, činidla proti dně, činidla proti vysokému tlaku, antimalarika, činidla proti migréně,



antimuskarinová činidla, antineoplastická činidla, činidla proti Parkinsonově nemoci, antipsychotika, antipyretika, činidla pro léčbu obesity, antiastmatika, imunosupresiva, antiprotozoální činidla, antithyroidní činidla, antitusiva, anxiolytika, sedativa, hypnotika, neuroleptika, beta Blokátory, kardiálně inotropní činidla, kortikosteroidy, diuretika, gastrointestinální činidla, antagonisty receptorů histaminu, narkotika, NSAID, anorektika, anorexianty, antacidy, krevní modifikátory, antikonvulsiva, regulátory kostního metabolismu, bronchiální dilatátory, blokátory vápníkových kanálů, beta adrenergní blokátory, diuretika, CNS činidla, přípravky proti kašli, terapeutická činidla pro léčbu erektilní dysfunkce, činidla regulující lipidy, svalově relaxační činidla, antianginální činidla, psychoterapeutická činidla, přípravky pro léčbu osteoporózy, respirační činidla, nutriční činidla, antikonvulsiva, činidla pro odvykání kouření, thyrooidní přípravky, pohlavní hormony, stimulanty, činidla pro léčbu močového traktu, kontraktory dělohy a jejich směsi. Farmaceutické kompozice, jak jsou popsány v předloženém vynálezu, mohou být používány pro libovolné nové účinné složky pro humánní medicínu stejně tak jako pro veterinární použití, které mohou být v budoucnosti vynalezeny, s vhodnými modifikacemi a nejsou omezeny pouze na výše uvedené kategorie.

Výhodné provedení předloženého vynálezu, obsahující účinné činidlo pro řízené dávkování a účinné činidlo pro okamžité uvolňování, mohou vykazovat malé absorpční okno v gastrointestinálním traktu.

Účinná složka přítomná v první vrstvě pro okamžité uvolňování a účinná složka přítomná v druhé vrstvě pro řízené dávkování v plovoucím dvouvrstvém systému podle předloženého vynálezu mohou být stejné nebo odlišné. V případech výhodných provedení podle předloženého vynálezu jsou obě léčiva stejná.

Výhodné provedení podle předloženého vynálezu obsahuje účinné činidlo, které je výhodně zvoleno ze souboru zahrnujícího fluorochinolonová antibiotika jako je ciprofloxacin, ofloxacin, pefloxacin, grepafloxacin, enoxacin, amifloxacin, fleroxacin, temafoxacin, lomefloxacin, levofloxacin, norfloxacin, sparfloxacin, trovafloxacin, gatifloxacin a moxifloxacin.

Druhá vrstva farmaceutické kompozice podle předloženého vynálezu zahrnuje složku vytvářející plyn, která vytváří plyn při kontaktu se žaludečními tekutinami a je zvolena ze souboru zahrnujícího vodou rozpustné uhličitany, siřičitany a hydrogenuhličitany jako je uhličitan sodný, hydrogenuhličitan sodný, metabisiřičitan sodný, uhličitan vápenatý. Nejvýhodnější je při tom hydrogenuhličitan sodný a je přítomen v množství od přibližně 2 % do 15 % hmotn., výhodně od přibližně 5,0 % do 10,0 % hmotn. a nejvýhodnější je přibližně 7 % hmotn. celkové účinné složky, vztaženo k celkové hmotnosti uvedené kompozice. Složka vytvářející plyn po interakci se žaludečními tekutinami generuje oxid uhličitý nebo oxid siřičitý, který je zachycován v hydratované gelové matici gelačního

čínidla. Množství přítomné složky vytvářející plyn je alespoň 7,5 % koncentrace účinného čínidla, přítomného v druhé vrstvě a výhodněji přibližně 10 %.

Druhá vrstva pro řízené dávkování farmaceutické kompozice podle předloženého vynálezu obsahuje jedno nebo více gelačních čínidel vytvářejících matrici, zvolených ze souboru zahrnujícího hydroxypropyl methylcelulózu, methylcelulózu, hydroxypropyl celulózu, karbomer, karboxymethyl celulózu, tragakanthovou gumu, akáciovou gumu, guarovou gumu, pektin, modifikované škrobové deriváty, xanthanovou gumu, alginát sodný, nejvýhodnější je při tom hydroxypropyl methylcelulóza jako je Methocel®, která při kontaktu se žaludečními tekutinami nabobtná a geluje, vytváří matricovou strukturu, která zachycuje uvolněný plyn a tím se dosahuje uvolňování účinného čínidla řízeným způsobem.

Nejvýhodnější matrici vytvářející gelační čínidlo podle předloženého vynálezu je hydroxypropyl methylcelulóza, která má viskozitu v rozmezí od 4000 cps do přibližně 100000 cps. Koncentrace matrici vytvářejícího gelačního čínidla je od přibližně 5 % do přibližně 20,0 % hmotn., výhodněji od 7,5 % do 15 % hmotn. a nejvýhodnější je při tom 10 % hmotn. celkové účinné složky, vztaženo k celkové hmotnosti uvedené kompozice. Výhodné provedení podle předloženého vynálezu obsahuje matrici vytvářející gelační čínidlo, které zahrnuje Methocel® K4M a Methocel® K100M. Poměr mezi koncentracemi Methocel® K4M a Methocel® K 100M je v rozmezí od 1 : 0,25 do přibližně 1 : 5.

Farmaceutická kompozice podle předloženého vynálezu může také obsahovat libovolné další vhodné složky, které jsou známy odborníkům v oboru, jako jsou adsorbenty, plnidla, antioxidanty, pufrovací činidla, barviva, chuťová činidla, sladidla, tabletové antiadherenty, lubrikanty, tabletová vazebná činidla, ředidla, excipienty pro přímé lisování tablet, tabletové desintegranty, tabletové glidanty, činidla pro úpravu povrchu a další podobné excipienty, zvolené ze souboru zahrnujícího stearan hořečnatý, stearan vápenatý, stearan zinečnatý, práškovou kyselinu stearovou, hydrogenované rostlinné oleje, mastek, polyethylen glycol, minerální oleje, FD&C barviva, modifikovanou celulózu, laktózu, želatinu, škrobovou pastu, akácii, tragakanth, povidon, polyethylen glycol, koloidní oxid křemičitý, mastek, lauryl sulfát sodný, kvarternní amonné soli, manitol, chlorid sodný, síran sodný, fosforečnan sodný, chlorid hořečnatý, síran hořečnatý, fosforečnan hořečnatý, mikrokrytalickou celulózu, sodný glykolát škrobu, laktózu, mikrokrytalickou celulózu, sacharózu, glukózu, manitol, uhličitán vápenatý, bezvodý koloidní oxid křemičitý, polyethylen glycoly, vosky, hydrogenovaný ricinový olej, škrob, polyvinyl pyrrolidon a jejich kombinace.

Kromě toho další výhodná provedení předloženého vynálezu mohou být potahovaná polymerním filmem pro dosažení ochrany proti vlhkosti. Uvedený potahovací polymer je zvolen ze souboru zahrnujícího hydroxypropyl methylcelulózu, hydroxypropyl celulózu, polyvinyl pyrrolidon, polyvinyl

alkohol nebo polymery kyseliny methakrylové, nejvýhodnější je při tom Eudragit E 100®. Uvedené potahování je transparentní, rozpustné v tekutinách z okolí, rozpustné při kyselém pH a nezpomaluje uvolňování účinného činidla. Potahování vytváří vrstvu chránící proti vlhkosti, která zvyšuje stabilitu přípravku.

Pevná farmaceutická kompozice podle předloženého vynálezu je potahovaná a nejvýhodnější polymer pro potahování je Eudragit® E 100, který je přítomen v koncentraci od přibližně 1 % do přibližně 5,0 % hmotn., nejvýhodnější je přibližně 2 % hmotn. celkové účinné složky, vztaženo k celkové hmotnosti uvedené kompozice.

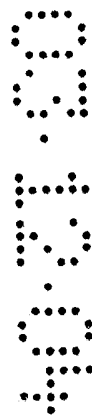
Farmaceutická kompozice, jak je popsána podle předloženého vynálezu, se připraví způsobem, který je popsán dále:

Příprava granule pro okamžité uvolňování I:

Granule mohou být připraveny buď způsobem A nebo B, jak je popsáno dále.

Způsob A :

a) Účinné činidlo, mikrokryсталická celulóza, bezvodý koloidní oxid křemičitý a barvivo se prosívají přes síto s velikostí ok 40# a míchají se ve vhodném míchacím zařízení po dobu 10 minut.



b) Směs se granuluje pomocí horké vody (50 - 55 °C) mechanickými prostředky.

c) Granule se suší za teploty 45 - 50°C až do dosažení hodnoty LOD mezi 2-3 % hmotn.

d) Sušené granule se mechanicky prosívají přes síto s velikostí ok 30#.

e) Granule se lubrikují směsí sodného glykolátu škrobu, bezvodého koloidního oxidu křemičitého, barviva, stearanu hořečnatého (předem prosáté přes síto s velikostí ok 40#) s mechanickým mícháním.

Způsob B :

a) Účinné činidlo, mikrokrytalická celulóza, bezvodý koloidní oxid křemičitý, barvivo, sodný glykolát škrobu, bezvodý koloidní oxid křemičitý, barvivo, stearan hořečnatý se prosívají přes síto s velikostí ok 40# a míchají se ve vhodném míchacím zařízení po dobu 10 minut.

b) Směs se zpracovává v rotačním lisovacím stroji nebo zhutňuje válcovým kompaktozem.

c) Kuličky nebo výlisky se prosívají přes síto s velikostí ok 30# pro získání jemných granulí.



c) Granule se dále lubrikují částí stearanu hořečnatého (předem prosátý přes síto s velikostí ok 40#) s mechanickým mícháním.

Příprava plovoucích granulí pro řízené dávkování II:

Granule mohou být připraveny buď způsobem A nebo B, jak je popsáno dále.

Způsob A :

a) Účinné činidlo, Methocel® K 4M, Methocel® K100M a laktóza se prosívají přes síto s velikostí ok 30# a míchají mechanickými prostředky v prostoru s řízenou teplotou a vlhkostí.

b) Směs se granuluje s použitím vody a granule se suší za teploty 45 - 50 °C.

c) Sušené granule se prosívají přes síto s velikostí ok 30# a přidají se hydrogenuhličitan sodný, mastek a stearan hořečnatý (předem prosáté přes síto s velikostí ok 40#).

Způsob B :

a) Účinné činidlo, Methocel® K4M, Methocel® K100M, laktóza, hydrogenuhličitan sodný, mastek a stearan hořečnatý se prosívají přes síto s velikostí ok 30# a míchají mechanickými prostředky v prostoru s řízenou teplotou a vlhkostí.



b) Směs se granulujeme za sucha a prosíváme přes síto s velikostí ok 20#.

Lisování :

Granules I a II se lisují na lisovacím stroji pro dvouvrstvé tablety.

Potahování :

Vhodné množství Eudragitu® E 100 se rozpustí ve směsi isopropyl alkoholu, dichloromethanu a vody za míchání pro získání čirého roztoku. Roztok se cedí přes síto s velikostí ok 100# a používá se pro potahování dvouvrtvých tablet tenkou vrstvou.

Nejvýhodnější způsob je způsob A pro přípravu tablet pro okamžité uvolňování a granulí pro řízené dávkování.

Předložený vynález bude dále podrobněji objasněn následujícími příklady. Tyto příklady jsou zamýšleny jako ilustrace předloženého vynálezu a neomezují jakýmkoli způsobem jeho rozsah.



Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Ofloxacin

Příklad 1 popisuje plovoucí dvouvrstvý systém podle předloženého vynálezu, ve kterém účinné činidlo je ofloxacin, který je nutný pro léčbu lokální působením na H. pylori v žaludku.

1. Složky vrstvy pro okamžité uvolňování	% hmotn.
Ofloxacin	7,0
Mikrokrystalická celulóza	1,5
Bezvodý koloidní oxid křemičitý	1,0
Žlutý oxid železa jako barvivo	1,0
Sodný glykolát škrobu	1,0
Stearan hořečnatý	0,5
2. Složky vrstvy pro řízené dávkování	% hmotn.
Ofloxacin	63,0
Methocel® K 100M	6,0
Methocel® K4M	4,0
Hydrogenuhličitán sodný	7,0
Laktóza	4,0
Mastek	1,0
Stearan hořečnatý	1,0
3. Potahování	% hmotn.
Eudragit® E 100	2,0

Tableta z Příkladu 1 se připraví následujícím způsobem

Příprava granule pro okamžité uvolňování 1:

- a) Ofoxacin, mikrokryсталická celulóza, bezvodý koloidní oxid křemičitý, barvivo se prosívají přes síto s velikostí ok 40# a míchají se ve vhodném míchacím zařízení po dobu 10 minut.
- b) Směs se granuluje pomocí horké vody (50 - 55 °C) mechanickými prostředky.
- c) Granule se suší za teploty 45 - 50°C až do dosažení hodnoty LOD mezi 2 - 3 % hmotn.
- d) Sušené granule se mechanicky prosívají přes síto s velikostí ok 30#.
- e) Granule se lubrikují směsí obsahující sodný glykolát škrobu, bezvodý koloidní oxid křemičitý, barvivo, stearan hořečnatý (předem prosáté přes síto s velikostí ok 40#) s mechanickým mícháním.

Příprava plovoucích granulí pro řízené dávkování II :

- a) Ofloxacin, Methocel® K4M, Methocel® K100M, laktóza se prosívají přes síto s velikostí ok 30# a míchají mechanickými prostředky v prostoru s řízenou teplotou a vlhkostí.



b) Směs se granuluje s použitím vody a granule se suší za teploty 45 - 50 °C.

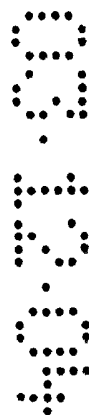
c) Sušené granule se prosívají přes síto s velikostí ok 30# a přidají se hydrogenuhličitan sodný, mastek a stearan hořečnatý (předem prosáté přes síto s velikostí ok 40#).

Lisování: Granule I & II se lisují na lisovacím stroji Manesty pro výrobu dvouvrstvých tablet.

Potahování: Vhodné množství Eudragitu® E 100 se rozpustí ve směsi isopropyl alkoholu, dichloromethanu a vody za míchání pro získání čirého roztoku. Roztok se cedí přes síto s velikostí ok 100# a používá se pro potahování dvouvrtvých tablet tenkou vrstvou.

Tableta z Příkladu 1 byla testována na rychlost rozpouštění v 0,1 N HCl použitím přístroje USP 1 při 100 otáčkách za minutu. Profil uvolňování byl následující :

Doba (hodin.) (kumulativní %)	Uvolněný ofloxacin
1	24,25
2	33,22
4	50,0
8	67,72
16	94,30



Příklad 2

Příklad 2 popisuje plovoucí dvouvrstvý systém podle předloženého vynálezu, ve kterém účinné činidlo je ciprofloxacin, který je nutný pro systémové působení a absorbuje se pouze z horní části gastrointestinálního traktu.

1. Složky vrstvy pro okamžité uvolňování	% hmotn.
Ciprofloxacinová báze	15,0
Mikrokryсталická celulóza	2,0
Bezvodý koloidní oxid křemičitý	0,95
Žlutý oxid železa jako barvivo	1,0
Zesíťovaný polyvinyl pyrrolidon	0,89
Škrob 1500	1,0
Stearan hořečnatý	0,4
2. Složky vrstvy pro řízené dávkování	% hmotn.
Ciprofloxacinová báze	60,0
Methocel® K100M	3,5
Methocel® K4M	3,5
Hydrogenuhličitan sodný	7,5
Laktóza	1,0
Mastek	0,5
Stearan hořečnatý	1,0
3. Potahování	% hmotn.
Eudragit® E 100	2,0

Tableta z Příkladu 2 se připraví následujícím způsobem



Příprava granule pro okamžité uvolňování 1:

- a) Ciprofloxacin, mikrokryсталická celulóza, bezvodý koloidní oxid křemičitý, barvivo se prosívají přes síto s velikostí ok 40# a míchají se ve vhodném míchacím zařízení po dobu 10 minut.
- b) Směs se granuluje použitím vodného roztoku škrobu 1500 (50 - 55 °C) mechanickými prostředky.
- c) Granule se suší za teploty 45 - 50°C dokud LOD není mezi 2-3 % hmotn.
- d) Sušené granule se mechanicky prosívají přes síto s velikostí ok 30#.
- e) Granule se lubrikují směsí zesíťovaného polyvinyl pyrrolidonu, bezvodého koloidního oxidu křemičitého, barviva, stearanu hořečnatého (předem prosáté přes síto s velikostí ok 40#) s mechanickým mícháním.

Příprava plovoucích granulí pro řízené dávkování II :

- a) Ciprofloxacin, Methocel® K4M, Methocel® K100M, laktóza se prosívají přes síto s velikostí ok 30# a míchají mechanickými prostředky v prostoru s řízenou teplotou a vlhkostí.



01.12.04

b) Směs se granuluje s použitím vody a granule se suší za teploty 45 - 50 °C.

c) Sušené granule se prosívají přes síto s velikostí ok 30# a přidají se hydrogenuhličitan sodný, mastek a stearan hořečnatý (předem prosáté přes síto s velikostí ok 40#).

Lisování: Granule I a II se lisují na lisovacím stroji Manesty pro výrobu dvouvrstvých tablet.

Potahování: Vhodné množství Eudragitu® E 100 se rozpustí ve směsi isopropyl alkoholu, dichloromethanu a vody za míchání pro získání čirého roztoku. Roztok se cedí přes síto s velikostí ok 100# a používá se pro potahování dvouvrtvých tablet tenkou vrstvou.

Tableta z Příkladu 2 byla testována na rychlost rozpouštění v 0,1N HCl používající LISP přístroj 1 při 100 otáčkách za minutu. Profil uvolňování byl následující :

Doba (hodin.)	Uvolněný ciprofloxacin (kumulativní %)
1	21,39
2	39,30
4	52,02
8	72,80
16	89,50

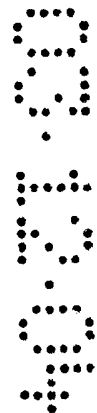
Příklad 3

Příklad 3 popisuje plovoucí dvouvrstvý systém podle předloženého vynálezu, ve kterém účinné činidlo je levofloxacin.

1. Složky vrstvy pro okamžité uvolňování	% hmotn.
Levofloxacin	6,5
Mikrokrystalická celulóza	2,5
Bezvodý koloidní oxid křemičitý	1,0
Žlutý oxid železa jako barvivo	1,0
Sodný glykolát škrobu	1,2
Stearan hořečnatý	0,4
2. Složky vrstvy pro řízené dávkování	
Levofloxacin	62,5
Methocel® K100M	5,0
Methocel® K4M	3,3
Hydrogenuhličitan sodný	7,5
Laktóza	5,0
Mastek	1,1
Stearan hořečnatý	1,0
3. Potahování	
Eudragit® E 100	2,0

Tableta z Příkladu 3 se připraví následujícím způsobem

Příprava granule pro okamžité uvolňování I :



a) Levofloxacin, mikrokrystalická celulóza, bezvodý koloidní oxid křemičitý, barvivo se prosívají přes síto s velikostí ok 40# a míchají se ve vhodném míchacím zařízení po dobu 10 minut.

b) Směs se granuluje pomocí horké vody (50 - 55 °C) mechanickými prostředky.

c) Granule se suší za teploty 45-50°C dokud LOD není mezi 2-3 % hmotn.

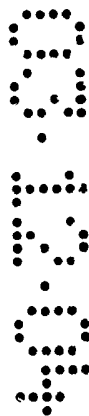
d) Sušené granule se mechanicky prosívají přes síto s velikostí ok 30#.

e) Granule se lubrikují směsí obsahující sodný glykolát škrobu, bezvodý koloidní oxid křemičitý, barvivo, stearan hořečnatý (předem prosáté přes síto s velikostí ok 40#) s mechanickým mícháním.

Příprava plovoucích granulí pro řízené dávkování II :

a) Levofloxacin, Methocel® K4M, Methocel® K100M, laktóza, hydrogenuhličitan sodný, mastek a kyselina stearová se prosívají přes síto s velikostí ok 30# a míchají mechanickými prostředky v prostoru s řízenou teplotou a vlhkostí.

b) Směs se granuluje za sucha a prosívá přes síto s velikostí ok 20#.



Lisování: Granule I a II se lisují na lisovacím stroji Manesty pro výrobu dvouvrstvých tables.

Potahování: Vhodné množství Eudragitu® E 100 se rozpustí ve směsi isopropyl alkoholu, dichloromethanu a vody za míchání pro získání čirého roztoku. Roztok se cedí přes síto s velikostí ok 100# a používá se pro potahování dvouvrtvých tablet tenkou vrstvou.

Tableta z Příkladu 3 byla testována na rychlost rozpouštění v 0,1N HCl použitím přístroje USP 1 při 100 otáčkách za minutu. Profil uvolňování byl následující :

Doba (hodin.)	Uvolněný levofloxacin (kumulativní %)
1	25,85
2	37,84
4	47,75
8	68,22
16	95,87

Kompozice podle předloženého vynálezu tedy nejenom poskytují gastro-retentivní dávkové formy, které uvolňují účinná činidla a to řízeným způsobem prostřednictvím plovoucího dvouvrstvého systému, ale také přinášejí počáteční uvolňování účinného činidla, což eliminuje zpoždění antimikrobiálního působení.

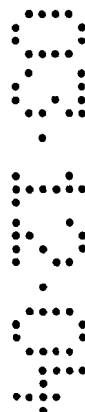
Kompozice podle předloženého vynálezu mají výhodu, že mohou dosáhnout uvolňování části účinného činidla okamžitě, což eliminuje mrtvou dobu a potom kompozice mohou být

zadržovány po dlouhou dobu v žaludku savce, čímž se dosahuje dodávání účinného činidla po dobu která je významně dlouhá pro klinické potřeb při podávání jednou denně, což přináší zlepšenou pacientovu komplianci. Kompozice podle předloženého vynálezu také mají výhodu, že mohou dosahovat gastrické retence pro zlepšení absorpce účinných činidel, které jsou absorbovány pouze v oblasti od žaludku do jejunu a také přinášejí lokální léčbu v žaludku.

Je zřejmé, že příklady a provedení předloženého vynálezu, podané výše, byly uvedeny pouze pro účely popisu předloženého vynálezu na příkladech a není možno je chápat jako omezení předloženého vynálezu jakýmkoli způsobem. Modifikace, které mohou být provedeny proti tomu, jak byla provedení popsána ve výše uvedených příkladech, běžným odborníkem v oboru, spadají také do ducha a rozsahu předmětu předloženého vynálezu a jsou v něm zahrnuty.

Zastupuje:

Dr. Otakar Švorčík



P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Pevná farmaceutická kompozice pro orální podávání, obsahující dvě nebo více vrstev, **vyznačující se tím**, že zahrnuje

a) alespoň jednu vrstvu obsahující účinné činidlo a desintegrační činidlo, určenou pro okamžité dodání účinné látky,

b) alespoň jednu druhou vrstvu, která zahrnuje účinné činidlo pro řízené podávání, složku vytvářející plyn, gelační činidlo vytvářející matrici, které je určeno pro řízené dávkování účinného činidla pro udržení terapeuticky účinných koncentrací při podávání jednou denně v lidském těle a může také být použita pro veterinární účely s vhodnými modifikacemi.

c) případnou třetí vrstvu, vloženou mezi výše uvedené dvě vrstvy a obsahující inertní excipienty, zvolené ze souboru zahrnujícího laktózu, manitol, mikrokrystallickou celulózu, škrob, fosforečnan vápenatý, přičemž tato vrstva fyzicky odděluje další dvě vrstvy a usnadňuje dodávání dvou navzájem neslučitelných účinných činidel.

2. Pevná farmaceutická kompozice pro orální podávání podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že uvedená kompozice při orálním požití vstupuje do kontaktu se žaludečními tekutinami, první vrstva rychle desintegruje za okamžitého uvolňování účinné složky, druhá vrstva podstatně nabobtná a

geluje v přítomnosti okolní tekutiny, což vede k objemové expanzi zachycující plyn uvolňovaný reakcí složky vytvářející plyn a tekutiny z okolí, čímž se uvolňuje účinné činidlo z druhé vrstvy, které může být stejné nebo odlišné, a to řízeným způsobem, zatímco systém plave v prostředí žaludku.

3. Pevná farmaceutická kompozice pro orální podávání podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že kompozice je výhodně dvouvrstvá tableta a vrstvy jsou odlišeny použitím různých barev.

4. Pevná farmaceutická kompozice pro orální podávání podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že první vrstva sestává z desintegračního činidla, které může být zvoleno ze souboru zahrnujícího škrob, sodný glykolát škrobu, preželatinovaný škrob, zesíťovaný polyvinyl pyrrolidon, zesíťovanou karboxymethyl celulózu, iontoměničovou pryskyřici, nejvýhodnější je při tom sodný glykolát škrobu a sodný glykolát škrobu je přítomen v množství v rozmezí od přibližně 0,25 % do 2,5 % hmotn., výhodněji přibližně 0,5 do 2,0 % hmotn. a nejvýhodněji je přibližně 1 % hmotn. celkové účinné složky, vztaženo k celkové hmotnosti uvedené kompozice.

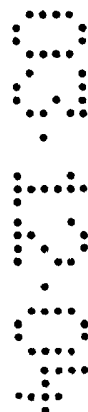
5. Druhá vrstva pro řízené dávkování pevné farmaceutické kompozice pro orální podávání podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že složka vytvářející plyn je zvolena ze souboru zahrnujícího vodou rozpustné uhličitany, siřičitany a hydrogenuhličitany jako je uhličitán sodný,

hydrogenuhličitan sodný, metabisiřičitan sodný, uhličitan vápenatý a jejich kombinace, které při kontaktu se žaludečními tekutinami uvolňují plynný oxid uhličitý nebo oxid siřičitý.

6. Pevná farmaceutická kompozice pro orální podávání podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že složka vytvářející plyn je hydrogenuhličitan sodný, přítomný v množství od přibližně 2,0 % do přibližně 15,0 % hmotn., výhodně v množství od přibližně 5,0 % do 10 % hmotn. a nejvýhodnější je přibližně 7 % hmotn. celkové účinné složky, vztaženo k celkové hmotnosti uvedené kompozice.

7. Pevná farmaceutická kompozice pro orální podávání podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že druhá vrstva pro řízené dávkování obsahuje jedno nebo více matrici vytvářejících gelačních činidel, zvolených ze souboru zahrnujícího hydroxypropyl methylcelulózu, methylcelulózu, hydroxypropyl celulózu, karbomer, karboxy methylcelulózu, tragakanthovou gumu, akáciovou gumu, pektin, modifikované škrobové deriváty, xanthanovou gumu, alginát sodný, nejvýhodnější je při tom hydroxypropyl methylcelulóza, které při kontaktu se žaludečními tekutinami nabobtnají a gelují, vytvářejíce matricovou strukturu, která zachycuje uvolněný plyn a také uvolňuje účinné činidlo řízeným způsobem.

8. Pevná farmaceutická kompozice pro orální podávání podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že matrici vytvářející gelační činidlo je hydroxypropyl methylcelulóza jako je

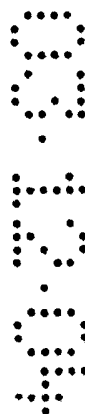


Methocel®, která má viskozitu v rozmezí od 4000 cps do přibližně 100000 cps, kde koncentrace matrici vytvářejícího polymeru je od přibližně 5 % do přibližně 20,0 % hmotn., výhodně od 7,5 % do 15 % hmotn. a nejvýhodnější je přibližně 10 % hmotn. celkové účinné složky, vztaženo k celkové hmotnosti uvedené kompozice.

9. Pevná farmaceutická kompozice pro orální podávání podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že nejvýhodnější kombinace matrici vytvářejícího gelačního činidla zahrnuje kombinaci Methocel® K4M a Methocel® K100M.

10. Pevná farmaceutická kompozice pro orální podávání podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že složka vytvářející plyn je upravena pro vytváření plynu v kontaktu se žaludečními tekutinami, přičemž gelační činidlo je upraveno pro vytváření v zásadě pro plyn nepropustné gelové matrice v přítomnosti tekutiny a tím zachytávání uvolňovaného plynu, což způsobuje, že systém plove v tekutině zatímco druhé účinné činidlo se pomalu a řízeným způsobem uvolňuje.

11. Pevná farmaceutická kompozice pro orální podávání podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že každá vrstva uvedené dávkové formy dále zahrnuje aditivum, zvolené ze souboru zahrnujícího stearan hořečnatý, stearan vápenatý, stearan zinečnatý, práškovou kyselinu stearovou, hydrogenované rostlinné oleje, mastek, polyethylen glykol, minerální olej, FD&C barvivo, modifikovanou celulózu, laktózu, želatinu, škrobovou pastu, akácii, tragakanth, povidon, polyethylen glycol, koloidní oxid křemičitý, mastek,



lauryl sulfát sodný, kvarterní amonné soli, manitol, chlorid sodný, síran sodný, fosforečnan sodný, chlorid hořečnatý, síran hořečnatý, fosforečnan hořečnatý, mikrokrytalickou celulózu, sodný glykolát škrobu, laktózu, mikrokrytalickou celulózu, sacharózu, glukózu, manitol, uhličitan vápenatý, bezvodý koloidní oxid křemičitý, polyethylen glykoly, vosky, hydrogenovaný ricinový olej, škrob, PVP a jejich kombinace.

12. Pevná farmaceutická kompozice pro orální podávání podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že účinné činidlo ve vrstvě pro okamžité uvolňování a účinné činidlo ve vrstvě pro řízené dávkování mohou být stejné nebo odlišné a výhodně kompozice podle nároku 1 zahrnuje téže účinné činidlo v obou vrstvách.

13. Pevná farmaceutická kompozice pro orální podávání podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že celkové množství účinného činidla je v rozmezí od přibližně 5 % do přibližně 80 % hmotn. celkového množství účinné složky, výhodněji přibližně od 25 % do 75 % hmotn. a nejvýhodněji přibližně 72 % hmotn. celkové účinné složky, vztaženo k celkové hmotnosti uvedené kompozice.

14. Pevná farmaceutická kompozice pro orální podávání podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že terapeutické činidlo je zvoleno ze souboru zahrnujícího ACE inhibitor, přípravek pro léčbu závislosti na alkoholu, alfa adrenergického agonistu, amoebicid, analgetika, protizánětlivá činidla, anthelmintika, antiarytmická činidla, protibakteriální

čínidla, protivirová čínidla, antikoagulanty, antidepresiva, antidiabetika, antidiuretika, antiemetika, antiepileptika, antiflatulenty, protivirová čínidla, antifungální čínidla, čínidla proti dně, čínidla proti vysokému tlaku, antimalarika, čínidla proti migréně, antimuskarinová čínidla, antineoplastická čínidla, čínidla proti Parkinsonově nemoci, antipsychotika, antipyretika, čínidla pro léčbu obezity, antiastmatika, imunosupresiva, antiprotozoální čínidla, antithyroidní čínidla, antitusiva, anxiolytika, sedativa, hypnotika, neuroleptika, beta-blokátory, kardiálně inotropní čínidla, kortikosteroidy, diuretika, gastro-intestinální čínidla, antagonisty receptorů histaminu, narkotika, NSAID, anorektika, anorexianty, antacidy, krevní modifikátory, antikonvulsiva, regulátory kostního metabolismu, bronchiální dilatátory, blokátory vápníkových kanálů, beta adrenergní blokátory, diuretika, CNS čínidla, přípravky proti kašli, terapeutická čínidla pro léčbu erektilní dysfunkce, čínidla regulující lipidy, svalově relaxační čínidla, antianginální čínidla, psychoterapeutická čínidla, přípravky pro léčbu osteoporózy, respirační čínidla, nutriční čínidla, antikonvulsiva, čínidla pro odvykání kouření, thyrooidní přípravky, pohlavní hormony, stimulanty, čínidla pro léčbu močového traktu, kontraktory dělohy a jejich směsi.

15. Pevná farmaceutická kompozice pro orální podávání podle nároku 1, ve kterém účinné čínidlo je výhodně zvoleno ze souboru zahrnujícího fluorochinolonová antibiotika jak je ciprofloxacin, ofloxacin, pefloxacin, grepafloxacin,

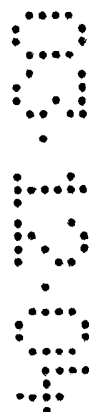
enoxacin, amfloxacin, fleroxacin, temafloxacin, lomefloxacin, norfloxacin, sparfloxacin, levofloxacin, gatifloxacin a moxifloxacin.

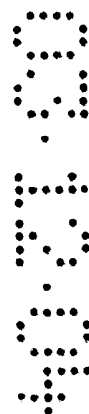
16. Pevná farmaceutická kompozice pro orální podávání podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že nejvýhodnější účinné činidlo je ofloxacin.

17. Pevná farmaceutická kompozice pro orální podávání podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že nejvýhodnější účinné činidlo je ciprofloxacin.

18. Pevná farmaceutická kompozice pro orální podávání podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že systém může být potahován transparentním polymerním filmem, který poskytuje ochranu proti vlhkosti a nezpomaluje uvolňování, přičemž uvedený potahovací polymer je zvolen ze souboru zahrnujícího hydroxypropyl methylcelulózu, hydroxypropyl celulózu, polyvinyl pyrrolidon, polyvinyl alkohol nebo polymer kyseliny methakrylové, nejvýhodnější je při tom Eudragit E 100®.

19. Pevná farmaceutická kompozice pro orální podávání podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že výhodný polymer pro potahování je Eudragil® E 100 a je přítomen v koncentraci od přibližně 1 % do přibližně 5,0 % hmotn., nejvýhodněji přibližně 2 % hmotn. celkové účinné složky, vztaženo k celkové hmotnosti uvedené kompozice.





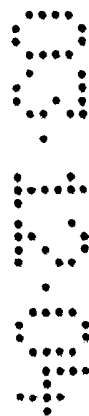
20. Způsob výroby pevné farmaceutické kompozice pro orální podávání podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že zahrnuje následující kroky:

příprava granule pro okamžité uvolňování I:

- a) účinné činidlo, mikrokryсталická celulóza, bezvodý koloidní oxid křemičitý a barvivo se prosívají přes síto s velikostí ok 40# a míchají se ve vhodném míchacím zařízení po dobu 10 minut;
- b) směs se granuluje pomocí horké vody (50 - 55 °C) mechanickými prostředky;
- c) granule se suší za teploty 45 - 50 °C do dosažení hodnoty LOD mezi 2-3 % hmotn.;
- d) sušené granule se mechanicky prosívají přes síto s velikostí ok 30#;
- e) granule se lubrikují směsí sodného glykolátu škrobu, bezvodého koloidního oxidu křemičitého, barviva, stearanu hořečnatého (předem prosáté přes síto s velikostí ok 40#) s mechanickým mícháním;

příprava plovoucích granulí pro řízené dávkování II:

- a) účinné činidlo, Methocel® K 4M, Methocel® K100M a laktóza se prosívají přes síto s velikostí ok 30# a míchají



mechanickými prostředky v prostoru s řízenou teplotou a vlhkostí;

b) směs se granuluje s použitím vody a granule se suší za teploty 45 - 50 °C;

c) sušené granule se prosívají přes síto s velikostí ok 30# a přidají se hydrogenuhličitan sodný, mastek a stearan hořečnatý (předem prosáté přes síto s velikostí ok 40#);

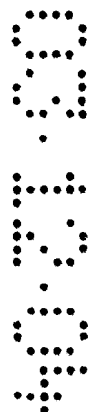
lisování: granules I a II se lisují na stroji pro lisování dvouvrstevných tablet;

potahování: vhodné množství Eudragitu® E 100 se rozpustí ve směsi isopropyl alkoholu, dichloromethanu a vody za míchání pro získání čirého roztoku a roztok se cedí přes síto s velikostí ok 100# a používá se pro potahování dvouvrstevných tablet tenkou vrstvou.

21. Způsob výroby pevné farmaceutické kompozice pro orální podávání podle nároku 20, **vyznačující se tím**, že pevná farmaceutická kompozice pro orální podávání zahrnuje dvě nebo více vrstev obsahujících

a) alespoň jednu vrstvu obsahující účinné činidlo a desintegrační činidlo, určenou pro okamžité uvolňování účinné látky,

b) alespoň jednu druhou vrstvu, která zahrnuje účinné činidlo pro řízené podávání, složku vytvářející plyn,

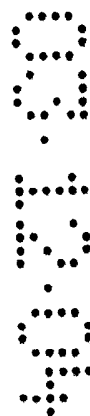


gelační činidlo vytvářející matrici, která je určena pro řízené dávkování účinného činidla pro udržení terapeuticky účinných koncentrací při podávání jednou denně v lidském těle a může také být použita pro veterinární účely s vhodnými modifikacemi;

c) případnou třetí vrstvu vloženou mezi výše uvedené dvě vrstvy a obsahující inertní excipienty, zvolené ze souboru zahrnujícího laktózu, manitol, mikrokryсталickou celulózu, škrob, fosforečnan vápenatý, přičemž vrstva fyzicky odděluje další dvě vrstvy a usnadňuje používání dvou navzájem neslučitelných účinných činidel.

22. Způsob výroby pevné farmaceutické kompozice pro orální podávání podle nároku 20, **vyznačující se tím**, že uvedená kompozice při orálním požití vstupuje do kontaktu se žaludečními tekutinami, první vrstva rychle desintegruje za okamžitého uvolňování účinné složky, druhá vrstva podstatně nabobtná a geluje v přítomnosti okolní tekutiny, což vede k objemové expanzi zachycující plyn uvolňovaný reakcí složky vytvářející plyn a tekutiny z okolí, čímž se uvolňuje účinné činidlo z druhé vrstvy, které může být stejné nebo odlišné, a to řízeným způsobem, zatímco systém plave v prostředí žaludku.

23. Způsob výroby pevné farmaceutické kompozice pro orální podávání podle nároku 20, **vyznačující se tím**, že pevná farmaceutická kompozice pro orální podávání je výhodně dvouvrstvá tableta a vrstvy jsou odlišeny použitím různých barev.



24. Způsob výroby pevné farmaceutické kompozice pro orální podávání podle nároku 20, **vyznačující se tím**, že první vrstva sestává z desintegračního činidla, které může být zvoleno ze souboru zahrnujícího škrob, sodný glykolát škrobu, preželatinovaný škrob, zesíťovaný polyvinyl pyrrolidon, zesíťovanou karboxy methylcelulózu, iontoměničovou pryskyřici, nejvýhodnější je při tom sodný glykolát škrobu a sodný glykolát škrobu je přítomen v množství v rozmezí od přibližně 0,25 % do 2,5 % hmotn., výhodněji přibližně 0,5 do 2,0 % hmotn. a nejvýhodněji je přibližně 1 % hmotn. celkové účinné složky, vztaženo k celkové hmotnosti uvedené kompozice.

25. Způsob výroby pevné farmaceutické kompozice pro orální podávání podle nároku 20, **vyznačující se tím**, že druhá vrstva pro řízené dávkování obsahuje složku vytvářející plyn, která může být zvolena ze souboru zahrnujícího vodou rozpustné uhličitany, siřičitany a hydrogenuhličitany jako je uhličitán sodný, hydrogenuhličitán sodný, metabisiřičitan sodný, uhličitán vápenatý a jejich kombinace, která při kontaktu se žaludečními tekutinami uvolňuje plynný oxid uhličitý nebo oxid siřičitý.

26. Způsob výroby pevné farmaceutické kompozice pro orální podávání podle nároku 20, **vyznačující se tím**, že složka vytvářející plyn je hydrogenuhličitán sodný, který je přítomen v množství od přibližně 2,0 % do přibližně 15,0 % hmotn., výhodněji od přibližně 5 % do 10 % hmotn. a

nejvýhodnější je přibližně 7 % hmotn. celkové účinné složky, vztaženo k celkové hmotnosti uvedené kompozice.

27. Způsob výroby pevné farmaceutické kompozice pro orální podávání podle nároku 20, **vyznačující se tím**, že druhá vrstva pro řízené dávkování obsahuje jedno nebo více matrici vytvářejících gelačních činidel, zvolených ze souboru zahrnujícího hydroxypropyl methylcelulózu, methylcelulózu, hydroxypropyl celulózu, karbomer, karboxy methylcelulózu, tragakanthovou gumu, akáciovou gumu, guarovou gumu, pektin, modifikované škrobové deriváty, xanthanovou gumu, alginát sodný, nejvýhodnější je při tom hydroxypropyl methylcelulóza, která při kontaktu se žaludečními tekutinami nabobtná a geluje, vytváří matricovou strukturu, která zachytává uvolněný plyn a také uvolňuje řízeným způsobem účinné činidlo.

26. Způsob výroby pevné farmaceutické kompozice pro orální podávání podle nároku 20, **vyznačující se tím**, že matrici vytvářející gelační činidlo je hydroxypropyl methylcelulóza jako je Methocel®, která má viskozitu v rozmezí od 4000 cps do přibližně 100000 cps, koncentrace matrici vytvářejícího polymeru je od přibližně 5 % do přibližně 20,0 % hmotn., výhodně od 7,5 % do 15 % hmotn. a nejvýhodnější je přibližně 10 % hmotn. celkové účinné složky, vztaženo k celkové hmotnosti uvedené kompozice.

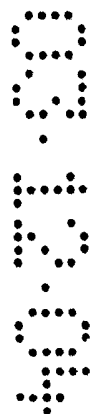
29. Způsob výroby pevné farmaceutické kompozice pro orální podávání podle nároku 20, **vyznačující se tím**, že

nejvýhodnější kombinace matrici vytvářejícího gelačního činidla obsahuje kombinaci Methocel® MM a Methocel® K100M.

30. Způsob výroby pevné farmaceutické kompozice pro orální podávání podle nároku 20, **vyznačující se tím**, že složka vytvářející plyn je uzpůsobena pro vytváření plynu v kontaktu se žaludečními tekutinami, gelační činidlo je uzpůsobeno tak, že představuje gelovou matrici, která je v přítomnosti tekutiny v zásadě nepropustná pro plyn a tím zachytává uvolňovaný plyn, což způsobuje, že systém plave v tekutině, zatímco druhé účinné činidlo se uvolňuje pomalu a řízeným způsobem.

31. Způsob výroby pevné farmaceutické kompozice pro orální podávání podle nároku 20, **vyznačující se tím**, že plovoucí dvouvrstvý systém je upraven k tomu, aby byl dopraven do oblasti žaludku a horní části tenkého střeva léčené osoby prostřednictvím orálního podávání.

32. Způsob výroby pevné farmaceutické kompozice pro orální podávání podle nároku 20, **vyznačující se tím**, že každá vrstva uvedené dávkové formy dále zahrnuje additiva zvolená ze souboru zahrnujícího stearan hořečnatý, stearan vápenatý, stearan zinečnatý, práškovou kyselinu stearovou, hydrogenované rostlinné oleje, mastek, polyethylen glycol, minerální olej, FD&C barvivo, modifikovanou celulózu, laktózu, želatinu, škrobovou pastu, akácii, tragakanth, povidon, polyethylen glycol, koloidní oxid křemičitý, mastek, lauryl sulfát sodný, kvarterní amonné soli, manitol, chlorid sodný, síran sodný, fosforečnan sodný,



chlorid hořečnatý, síran hořečnatý, fosforečnan hořečnatý, mikrokryсталickou celulózu, sodný glykolát škrobu, laktózu, mikrokryсталickou celulózu, sacharózu, glukózu, manitol, uhličitan vápenatý, bezvodý koloidní oxid křemičitý, polyethylen glykoly, vosky, hydrogenovaný ricinový olej, škrob, PVP a jejich kombinace.

33. Způsob výroby pevné farmaceutické kompozice pro orální podávání podle nároku 20, **vyznačující se tím**, že účinné činidlo ve vrstvě pro okamžité uvolňování a účinné činidlo ve vrstvě pro řízené dávkování mohou být stejné nebo odlišné, přičemž výhodná kompozice zahrnuje stejné účinné činidlo v obou vrstvách.

34. Způsob výroby pevné farmaceutické kompozice pro orální podávání podle nároku 20, **vyznačující se tím**, že celkové množství účinného činidla je v rozmezí od přibližně 5 % do přibližně 80 % hmotn. celkového množství účinné složky, výhodněji přibližně 25 % do 75 % hmotn. a nejvýhodněji přibližně 72 % hmotn. celkové účinné složky, vztaženo k celkové hmotnosti uvedené kompozice.

35. Způsob výroby pevné farmaceutické kompozice pro orální podávání podle nároku 20, ve kterém účinné činidlo je zvoleno ze souboru zahrnujícího ACE inhibitor, přípravek pro léčbu závislosti na alkoholu, alfa adrenergického agonistu, amoebicid, analgetika, protizánětlivá činidla, anthelminika, antiarytmická činidla, protibakteriální činidla, protivirová činidla, antikoagulanty, antidepresiva, antidiabetika, antidiuretika, antiemetika,

antiepileptika, antiflatulenty, protivirová činidla, antifungální činidla, činidla proti dně, činidla proti vysokému tlaku, antimalarika, činidla proti migréně, antimuskarinová činidla, antineoplastická činidla, činidla proti Parkinsonově nemoci, antipsychotika, antipyretika, činidla pro léčbu obezity, antiastmatika, imunosupresiva, antiprotozoální činidla, antithyroidní činidla, antitusiva, anxiolytika, sedativa, hypnotika, neuroleptika, beta-blokátory, kardiálně inotropní činidla, kortikosteroidy, diuretika, gastro-intestinální činidla, antagonisty receptorů histaminu, narkotika, NSAID, anorektika, anorexianty, antacidy, krevní modifikátory, antikonvulsiva, regulátory kostního metabolismu, bronchiální dilatátory, blokátory vápníkových kanálů, beta adrenergní blokátory, diuretika, CNS činidla, přípravky proti kašli, terapeutická činidla pro léčbu erektilní dysfunkce, činidla regulující lipidy, svalově relaxační činidla, antianginální činidla, psychoterapeutická činidla, přípravky pro léčbu osteoporózy, respirační činidla, nutriční činidla, antikonvulsiva, činidla pro odvykání kouření, thyrooidní přípravky, pohlavní hormony, stimulanty, činidla pro léčbu močového traktu, kontraktory dělohy a jejich směsi.

36. Způsob výroby pevné farmaceutické kompozice pro orální podávání podle nároku 20, ve kterém účinné činidlo je výhodně zvoleno ze souboru zahrnujícího fluorchinolonová antibiotika jako jsou ciprofloxacin, ofloxacin, pefloxacin, grepafloxacin, enoxacin, amifloxacin,

fleroxacin, temafloxacin, lomefloxacin, norfloxacin, sparfloxacin, levofloxacin, gatifloxacin a moxifloxacin.

37. Způsob výroby pevné farmaceutické kompozice pro orální podávání podle nároku 20, **vyznačující se tím**, že nejvýhodnější účinné činidlo je ofloxacin.

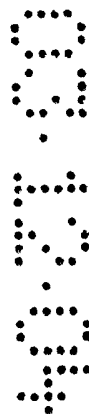
38. Způsob výroby pevné farmaceutické kompozice pro orální podávání podle nároku 20, **vyznačující se tím**, že nejvýhodnější účinné činidlo je ciprofloxacin.

39. Způsob výroby pevné farmaceutické kompozice pro orální podávání podle nároku 20, **vyznačující se tím**, že systém může být potahován polymerním filmem, který přináší ochranu proti vlhkosti a nezpomaluje uvolňování, přičemž uvedený potahovací polymer je zvolen ze souboru zahrnujícího hydroxypropyl methyl celulózu, hydroxypropyl celulózu, polyvinyl pyrrolidon, polyvinyl alkohol nebo polymer kyseliny methakrylové, nejvýhodněji Eudragit E 100®.

40. Způsob výroby pevné farmaceutické kompozice pro orální podávání podle nároku 20, **vyznačující se tím**, že výhodný polymer pro potahování je Eudragit E 100® a je přítomen v koncentraci od přibližně 1 % do přibližně 5,0 % hmotn., nejvýhodnější je přibližně 2 % hmotn. celkové účinné složky, vztaženo k celkové hmotnosti uvedené kompozice.

Zastupuje:

Dr. Otakar Švorčík



Okamžité uvolňování (účinná složka I + desintegrant)
Řízené uvolňování (Účinná složka II + složka uvolňující plyn + gelující činidlo)