

RZECZPOSPOLITA  
POLSKA



Urząd Patentowy  
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY**

(19) **PL** (11) **235144**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **408420**

(22) Data zgłoszenia: **03.06.2014**

(51) Int.Cl.

**A61K 9/22 (2006.01)**

**A61K 47/10 (2006.01)**

**A61K 47/32 (2006.01)**

**A61K 47/36 (2006.01)**

(54) **Sposób wytwarzania tabletki flotacyjnej o przedłużonym oddziaływaniu substancji leczniczych z błoną śluzową żołądka oraz kompozycja farmaceutyczna**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:

**07.12.2015 BUP 25/15**

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:

**01.06.2020 WUP 06/20**

(73) Uprawniony z patentu:

**UNIWERSYTET MEDYCZNY IM. PIASTÓW  
ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU, Wrocław, PL**

(72) Twórca(y) wynalazku:

**WITOLD MUSIAŁ, Wrocław, PL  
ANDRZEJ DRYŚ, Wrocław, PL  
IWONA GOLONKA, Wrocław, PL  
DOROTA WÓJCIK-PASTUSZKA, Siechnice, PL**

(74) Pełnomocnik:

**rzecz. pat. Andrzej Witek**

**PL 235144 B1**

## Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania tabletki flotacyjnej o przedłużonym oddziaływaniu substancji leczniczych z błoną śluzową żołądka oraz kompozycja farmaceutyczna na tą tabletkę, mające zastosowanie w szczególności w leczeniu schorzeń żołądka.

W chwili obecnej tabletki flotacyjne produkowane są w sposób zapewniający uzyskanie preparatu o gęstości niższej niż gęstość wody, co prowadzi do utrzymywania się takich tabletek na powierzchni płynu żołądkowego, lub blisko jego powierzchni. W tym celu stosuje się mieszaninę odpowiednich polimerów, takich jak np. pochodne celulozy, z substancją czynną, których to pozorna gęstość jest niższa od gęstości wody. Do mieszaniny tej dodaje się wodorowęglan sodu lub potasu, oraz często także kwas organiczny. Wydzielający się w kontakcie z wodą dwutlenek węgla zapewnia flotację takiej tabletki w środowisku żołądka. Znanymi tabletkami flotacyjnymi są tabletki z chlorowodorkiem pioglitazonu 30 mg, które są wytwarzane metodą granulacji mieszaniny proszków na mokro z zastosowaniem alkoholu izopropylowego. Wysuszony granulát podlega następnie tabletkowaniu. Po umieszczeniu tabletek w środowisku płynu żołądkowego ulegają one flotacji w wyniku reakcji wodorowęglanu sodu z kwasem solnym zawartym w płynie żołądkowym, co zapewnia przedłużone przebywanie pioglitazonu w środowisku żołądka i może wpłynąć na korzystne przedłużenie oddziaływania leku z błoną śluzową żołądka. Znanymi tabletkami flotacyjnymi są tabletki z kaptoprylem 25 mg, które są wytwarzane metodą bezpośredniej kompresji na sucho dwóch mieszanin proszków, z których jedna zawiera m.in. wodorowęglan sodu i kwas cytrynowy, a druga zawiera m.in. substancję leczniczą. Po umieszczeniu tabletek w środowisku płynu żołądkowego ulegają one flotacji w wyniku reakcji wodorowęglanu sodu z kwasem cytrynowym w środowisku wodnym płynu żołądkowego, co zapewnia przedłużone przebywanie kaptoprylu w środowisku żołądka i może wpłynąć na korzystne przedłużenie oddziaływania leku z błoną śluzową żołądka. Znanymi tabletkami flotacyjnymi są tabletki z cefaleksyną 500 mg, które są wytwarzane metodą granulacji mieszaniny proszków na mokro z zastosowaniem alkoholu izopropylowego. Wysuszony granulát podlega następnie tabletkowaniu. Po umieszczeniu tabletek w środowisku płynu żołądkowego ulegają one flotacji w wyniku reakcji wodorowęglanu sodu z kwasem cytrynowym w środowisku wodnym płynu żołądkowego, co zapewnia przedłużone przebywanie cefaleksyny w środowisku żołądka i może wpłynąć na korzystne przedłużenie oddziaływania leku z błoną śluzową żołądka. Znanymi tabletkami flotacyjnymi są tabletki ze stawudyną 80 mg, które są wytwarzane metodą bezpośredniej kompresji na sucho mieszaniny proszków, zawierającej m.in. wodorowęglan sodu i kwas cytrynowy. Po umieszczeniu tabletek w środowisku płynu żołądkowego ulegają one flotacji w wyniku reakcji wodorowęglanu sodu z kwasem cytrynowym w środowisku wodnym płynu żołądkowego, co zapewnia przedłużone przebywanie cefaleksyny w środowisku żołądka i może wpłynąć na korzystne przedłużenie oddziaływania leku z błoną śluzową żołądka. Znanymi tabletkami flotacyjnymi są tabletki z solą potasową losartanu 50 mg, które są wytwarzane metodą granulacji mieszaniny proszków na mokro z zastosowaniem alkoholu izopropylowego. Wysuszony granulát podlega następnie tabletkowaniu. Po umieszczeniu tabletek w środowisku płynu żołądkowego ulegają one flotacji w wyniku reakcji wodorowęglanu sodu z kwasem cytrynowym w środowisku wodnym płynu żołądkowego, co zapewnia przedłużone przebywanie losartanu w środowisku żołądka i może wpłynąć na korzystne przedłużenie oddziaływania leku z błoną śluzową żołądka.

Wszystkie wymienione wyżej preparaty otrzymuje się z zastosowaniem substancji generującej dwutlenek węgla, tj. wodorowęglanu sodu, w kwasowym środowisku wodnym, pochodzącym od wprowadzonego do mieszaniny proszków kwasu organicznego, np. kwasu cytrynowego. Po podaniu leku pacjentowi, w wyniku reakcji wypierania słabego kwasu węglowego przez mocniejszy kwas organiczny, lub kwas solny, dochodzi do powstawania pęcherzy dwutlenku węgla, które mogą powodować uczucie dyskomfortu u pacjenta. Ponadto w przypadku granulacji proszków na mokro znaczącym utrudnieniem procesu produkcji jest zapewnienie izolacji tych proszków od wilgoci, aby zapobiec powstawaniu dwutlenku węgla już na etapie granulacji na mokro. Stosowany w tym celu alkohol izopropylowy jest niekorzystny z punktu widzenia ochrony środowiska naturalnego. Również przechowywanie preparatów, zawierających składniki łatwo ulegające reakcji z wytworzeniem dwutlenku węgla, jest trudne i kosztowne. Niewłaściwe postępowanie może łatwo prowadzić do rozkładu substancji czynnych zawartych w takich tabletkach flotacyjnych. W przypadku zastosowania systemu niezawierającego kwasu organicznego istnieje niebezpieczeństwo, że u pacjentów z niedokwaśnością ilość wydzielanego dwutlenku węgla będzie niewystarczająca dla zapewnienia flotacji. W przypadku pominięcia w składzie tabletki mieszaniny

wodorowęglanu i kwasu organicznego właściwości flotacyjne i właściwości mechaniczne tabletki są niewystarczające do wytworzenia systemu o cechach aplikacyjnych.

W polskim patencie PL149493 ujawniony został sposób wytwarzania tabletki zdolnej do unoszenia się na powierzchni soku żołądkowego i wyzwalającej czynnik terapeutyczny w ciągu przedłużonego okresu czasu. Przytoczony sposób polega na wytworzeniu roztworu 0,5%–2% środka żelującego w 33%–67% wody i następnym jego oziębieniu, oraz wytworzeniu mieszaniny zawierającej 25%–50% substancji terapeutycznej takiej jak teofilina, ampicylina lub kaptopril oraz 8%–15% obojętnego, terapeutycznie dopuszczalnego oleju. Otrzymaną mieszaninę dodaje się do wymienionego roztworu i wylewa się do formy tabletkowej i odstawia do wytworzenia żelu, a następnie poddaje suszeniu. Przedstawiony sposób opiera się na żelowaniu i suszeniu składników kompozycji na tabletkę flotacyjną co nie gwarantuje otrzymania stabilnego mechanicznie produktu.

Amerykańskie zgłoszenie patentowe US5651985 ujawnia kompozycję zawierającą farmakologicznie aktywny związek rozproszony na poziomie cząsteczkowym w homogenicznej mieszaninie poliwinylpirolidonu i polimeru kwasu metakrylowego oraz opcjonalnie substancji dodatkowej wytwarzającej gaz. Zastosowanie substancji dodatkowej wytwarzającej gaz umożliwiło zmniejszenie gęstości pozornej tabletki, dzięki czemu mogła ona wypłynąć na powierzchnię soku żołądkowego. Tabletki nie rozpadały się w wodnym medium i wykazywały pęcznienie i stabilność w stanie pęcznienia. W przytoczonym rozwiązaniu wykorzystano natomiast względnie niskie ilości środka wytwarzającego gaz w związku z czym istnieje ryzyko, że tabletki nie będąc unoszą się na powierzchni soku żołądkowego u pacjentów cierpiących na niedokwaśność.

Z kolei w amerykańskim zgłoszeniu patentowym US5783212 ujawniono farmaceutyczną tabletkę o kontrolowanym uwalnianiu zawierającą pierwszą warstwę barierową z pęczniającego polimeru ulegającego erozji, warstwę leku zawierającą drugi pęczniący, ulegający erozji polimer oraz kolejną warstwę barierową zawierającą kolejny polimer pęczniący i ulegający erozji, przy czym pierwsza i trzecia warstwa pęcznieją i ulegają erozji szybciej niż warstwa leku. Taka konfiguracja zwiększa stopień dostarczenia leku od początku rozpadu tabletki. Ujawniono również tabletkę, która posiada w jednej z warstw środek wydzielający gaz, powodujący efekt flotacji i zwiększenie czasu zatrzymania tabletki w żołądku. Taka konstrukcja tabletki wymaga wieloetapowego procesu wytwarzania oraz może okazać się nieskuteczna w przypadku pacjentów cierpiących na niedokwaśność soków żołądkowych.

W opisie amerykańskiego zgłoszenia patentowego US 2005/0202084 ujawniono sposób wytwarzania tabletki flotacyjnej obejmujący otrzymywanie struktury pływającej uzyskującą swoją pływalność poprzez sól wodorowęglanową wchodzącą w interakcję z kwasem żołądkowym co powoduje generowanie gazowego dwutlenku węgla lub pęcherzyków. Pęcherzyki zostają uwięzione w matrycy co umożliwia pływanie strukturze na powierzchni zawartości żołądka (taka struktura posiada mniejszą gęstość od kwasu żołądkowego). Tak utworzona struktura pływająca wyłapuje również część nieprzereagowanego węglanu wapnia, co zapewnia środki do ciągłego zubożniania kwasu żołądkowego. Taki mechanizm zapewnia korzyści w postaci długotrwałej neutralizacji kwasu. Co więcej, zastrzeżenie niezależne 1, definiujące najszerszy zakres ochronny wynalazku, przewiduje wykorzystanie w kompozycji farmaceutycznej rozpuszczalny w wodzie prekursor rodnika węglanowego, który przyjmuje postać węglanu metalu lub dwuwęglanu metalu alkalicznego lub metalu ziem alkalicznych, takiego jak metale sodu, potasu, wapnia, magnezu lub manganu (paragraf [0053]). Rozwiązanie nie zapewnia jednak tabletki flotacyjnej, w której flotacja nie jest związana z zastosowaniem substancji generującej dwutlenek węgla, co może powodować uczucie dyskomfortu u pacjenta, zatem niespełniona a sama formuła powstaje w procesie granulacji na mokro.

Z publikacji naukowej Swati C. Jagdale et al., „Formulation and Evaluation of Gastroretentive Drug Delivery System o Propanol Hydrochloride”, AAPS PHARMSCITECH, (2009.08.12), vol. 10, no. 3, s. 1071–1079, przedstawiono wytwarzanie tabletki flotacyjnej zawierającej 10 procent wodorowęglanu sodu jako środka wytwarzającego gaz. Wygenerowany gaz jest wychwytywany i zabezpieczony w żelu, utworzonym w wyniku uwodnienia polimeru, co powoduje zmniejszenie gęstości tabletki.

Problemem technicznym stawianym przed niniejszym wynalazkiem jest zapewnienie takiego sposobu wytwarzania tabletki flotacyjnej z ograniczonym wchłanianiem w zasadowym środowisku dwunastnicy i jelita cienkiego, w celu uzyskania przedłużonego oddziaływania substancji leczniczych z błoną śluzową żołądka, który nie będzie wymagał wykorzystania niekorzystnego dla środowiska naturalnego rozpuszczalnika organicznego, a otrzymany produkt w formie tabletki będzie posiadał ustalone właści-

wości flotacyjne i mechaniczne oraz większą trwałość substancji leczniczej zawartej w tabletkach, jak i samej tabletki oraz zapewni uzyskanie efektu flotacji nawet u pacjentów z niedokwaśnością soku żołądkowego. Nieoczekiwane wspomniane problemy techniczne rozwiązał prezentowany wynalazek.

Pierwszym przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania tabletki flotacyjnej o przedłużonym oddziaływaniu substancji leczniczych z błoną śluzową żołądka obejmujący następujące etapy:

- a) naważa się substancje lecznicze, cukrole, polimery kwasowe oraz substancje antyadhezyjne i poślizgowe w odpowiednich proporcjach względem pożądanej ilości tabletek,
- b) miesza się ze sobą substancje wymienione w etapie a),
- c) otrzymaną w etapie b) mieszaninę wprowadza się do leja tabletkarki,
- d) wytłacza się tabletki,

przy czym korzystnie substancją leczniczą stanowi związek wybrany z grupy obejmującej: chlorowodorek pioglitazonu, cefaleksynę, losartan potasu, kaptopryl, diltiazem, chlorowodorek chloroheksydyny, charakteryzujący się tym, że polimer kwasowy stanowi 0,5%–94,9% wag. mieszaniny, cukrole stanowią 5,0%–99,4% wag. mieszaniny, substancje antyadhezyjne i poślizgowe stanowią 0,1%–1,5% wag. mieszaniny, a w etapie d) wytłacza się tabletki o średnicy od 4–28 mm z siłą nacisku od 50 do 100000 N. Korzystnie polimer kwasowy został wybrany z grupy obejmującej syntetyczne polimery zawierające grupę karboksylową, w tym: kwas poliakrylowy, kwas polimetakrylowy, naturalne polimery zawierające grupę karboksylową w tym kwas alginowy, kwas pektynowy, kwas hialuronowy, polimery zawierające grupę siarczanową, naturalne i syntetyczne, w tym siarczan chityny, siarczan chondroityny. Równie korzystnie cukrole zostały wybrane z grupy obejmującej glicerol, erytrytol, ksylitol, mannitol, sorbitol, perseitol, wolemitol,  $\beta$ -sedoheptiol. W korzystnej realizacji wynalazku substancje antyadhezyjne i poślizgowe zostały wybrane z grupy obejmującej stearynian glinu, kwas stearynowy, talk, glikole polioksyetylenowe, stearynian magnezu lub wapnia, krzemionkę. W następnej korzystnej realizacji wynalazku etap b) prowadzi się w czasie od 10 do 40 minut.

Drugim przedmiotem wynalazku jest kompozycja farmaceutyczna zawierająca substancję leczniczą, cukrole, polimery kwasowe z kwasów organicznych oraz substancje antyadhezyjne i poślizgowe, przy czym substancją leczniczą stanowi związek wybrany z grupy obejmującej: chlorowodorek pioglitazonu, cefaleksynę, losartan potasu, kaptopryl, diltiazem, chlorowodorek chloroheksydyny, charakteryzująca się tym, że polimer kwasowy stanowi 0,5%–94,9% wag. kompozycji, cukrole stanowią 5,0%–99,4% wag. kompozycji, substancje antyadhezyjne i poślizgowe stanowią 0,1%–1,5% wag. kompozycji. Korzystnie polimer kwasowy został wybrany z grupy obejmującej syntetyczne polimery zawierające grupę karboksylową, w tym: kwas poliakrylowy, kwas polimetakrylowy, naturalne polimery zawierające grupę karboksylową w tym kwas alginowy, kwas pektynowy, kwas hialuronowy, polimery zawierające grupę siarczanową, naturalne i syntetyczne, w tym siarczan chityny, siarczan chondroityny. Równie korzystnie cukrole zostały wybrane z grupy obejmującej glicerol, erytrytol, ksylitol, mannitol, sorbitol, perseitol, wolemitol,  $\beta$ -sedoheptiol. W korzystnej realizacji wynalazku substancje antyadhezyjne i poślizgowe zostały wybrane z grupy obejmującej stearynian glinu, kwas stearynowy, talk, glikole polioksyetylenowe, stearynian magnezu lub wapnia, krzemionkę.

W następnej korzystnej realizacji wynalazku kompozycja posiada postać tabletki.

Zastosowanie sposobu wytwarzania tabletki flotacyjnej według wynalazku pozwoli otrzymywać tabletki o ustalonych właściwościach flotacyjnych i mechanicznych, bez konieczności stosowania mieszanin kwasów organicznych i wodorowęglanów wrażliwych na wodę. Zapewnia to większą trwałość substancji leczniczej zawartej w tabletkach, oraz większą trwałość samej tabletki. Ponadto w sposobie według wynalazku nie ma potrzeby prowadzenia granulacji na mokro, co wiąże się z wyeliminowaniem z procesu rozpuszczalnika organicznego, niekorzystnego dla środowiska naturalnego. Sposób otrzymywania tabletek flotacyjnych zapewnia także uzyskanie efektu flotacji wytworzonych tabletek u pacjentów z niedokwaśnością soku żołądkowego.

Przykładowe realizacje wynalazku przedstawiono na rysunku, na którym fig. 1 przedstawia tabletkę flotacyjną unoszącą się przy powierzchni płynu, fig. 2 prezentuje kolejną tabletkę flotacyjną unoszącą się na powierzchni płynu, fig. 3 przedstawia obraz z mikroskopu SEM przedstawiający mikrostrukturę tabletki flotacyjnej, natomiast fig. 4 przedstawia diagram prezentujący porównanie ilości uwolnionej substancji leczniczej w czasie tabletek według wynalazku.

## Przykład 1

Tabletki sporządzono z następujących składników (waga poszczególnych substancji w jednej tabletkie):

Chlorowodorek chloroheksydyny	2,5 mg
Kwas poliakrylowy	100 mg
Sorbitol	500 mg
Stearynian magnezu	5 mg

Składniki, naważone proporcjonalnie na 10000 sztuk tabletek, zmieszano w mieszalniku dwustozkowym przez 20 min, a następnie wprowadzono do leja nasypowego tabletkarki obrotowej i wytłoczono tabletki o średnicy 8 mm, z siłą 500 N. Przeprowadzono testy utrzymywania się tabletki flotacyjnej na powierzchni płynu żołądkowego oraz wykonano pomiar skaningowym mikroskopem elektronowym. Po wrzuceniu tabletki do płynu żołądkowego sorbitol znajdujący się w kawitach w szkielecie polimerowym ulega wypłukaniu i w związku z tym gęstość pozorna tabletki ulega gwałtownemu obniżeniu poniżej wartości gęstości płynu żołądkowego i w efekcie tabletki unosi się na powierzchni, gdzie uwalnia substancję leczniczą. Obraz z mikroskopu SEM został przedstawiony na Fig. 3 i prezentuje polimerowy szkielet tabletki flotacyjnej oraz ziarna sorbitolu uwięzione w tej strukturze.

## Przykład 2

Tabletki sporządzono z następujących składników (waga poszczególnych substancji w jednej tabletkie):

Cefaleksyna	500 mg
Kwas polimetakrylowy	900 mg
Erytrytol	200 mg
Stearynian magnezu	10 mg

Składniki, naważone proporcjonalnie na 200000 sztuk tabletek, zmieszano w mieszalniku dwustozkowym przez 40 min, a następnie wprowadzono do leja nasypowego tabletkarki obrotowej i wytłoczono tabletki o średnicy 28 mm, z siłą 100000 N. Przeprowadzono testy utrzymywania się tabletki flotacyjnej na powierzchni płynu żołądkowego. Po wrzuceniu tabletki do płynu żołądkowego erytrytol znajdujący się w kawitach w szkielecie polimerowym ulega wypłukaniu i w związku z tym gęstość pozorna tabletki ulega gwałtownemu obniżeniu poniżej wartości gęstości płynu żołądkowego i w efekcie tabletki unosi się na powierzchni płynu, gdzie uwalnia substancję leczniczą, co zostało przedstawione na fig. 2.

## Przykład 3

Tabletki sporządzono z następujących składników (waga poszczególnych substancji w jednej tabletkie):

Potasu losartan	50 mg
Kwas alginowy	720 mg
Ksylitol	48 mg
Stearynian glinu	7,5 mg

Składniki, naważone proporcjonalnie na 200 sztuk tabletek, zmieszano w mieszalniku dwustozkowym przez 10 min, a następnie wprowadzono do leja nasypowego tabletkarki obrotowej i wytłoczono tabletki o średnicy 14 mm, z siłą 50000 N. Przeprowadzono testy utrzymywania się tabletki flotacyjnej na powierzchni płynu żołądkowego. Po wrzuceniu tabletki do płynu żołądkowego ksylitol znajdujący się w kawitach w szkielecie polimerowym ulega wypłukaniu i w związku z tym gęstość pozorna tabletki ulega gwałtownemu obniżeniu poniżej wartości gęstości płynu żołądkowego i w efekcie tabletki unosi się na powierzchni płynu, gdzie uwalnia substancję leczniczą, co zostało przedstawione na fig. 1.

## Przykład 4

Tabletki sporządzono z następujących składników (waga poszczególnych substancji w jednej tabletkie):

Kaptopryl	50 mg
Kwas pektynowy	25 mg
Mannitol	480 mg
Kwas stearynowy	2,5 mg

Składniki, naważone proporcjonalnie na 50000 sztuk tabletek, zmieszano w mieszalniku dwustozkowym przez 30 min, a następnie wprowadzono do leja nasypowego tabletkarki obrotowej i wytłoczono tabletki o średnicy 6 mm, z siłą 500 N. Przeprowadzono testy utrzymywania się tabletki flotacyjnej na powierzchni płynu żołądkowego. Po wrzuceniu tabletki do płynu żołądkowego mannitol znajdujący

się w kawitach w szkielecie polimerowym ulega wypłukaniu i w związku z tym gęstość pozorna tabletki ulega gwałtownemu obniżeniu poniżej wartości gęstości płynu żołądkowego i w efekcie tabletka unosi się na powierzchni płynu, gdzie uwalnia substancję leczniczą.

#### Przykład 5

Tabletki sporządzono z następujących składników (waga poszczególnych substancji w jednej tabletkie):

Diltiazem	60 mg
Siarczan chondroityny	45 mg
Perseitol	380 mg
Talk	1,5 mg

Składniki, naważone proporcjonalnie na 100 sztuk tabletek, zmieszano w mieszalniku dwustożkowym przez 10 min, a następnie wprowadzono do leja nasypowego tabletkarki obrotowej i wyłoczono tabletki o średnicy 4 mm, z siłą 50 N. Przeprowadzono testy utrzymywania się tabletki flotacyjnej na powierzchni płynu żołądkowego. Po wrzuceniu tabletki do płynu żołądkowego perseitol znajdujący się w kawitach w szkielecie polimerowym ulega wypłukaniu i w związku z tym gęstość pozorna tabletki ulega gwałtownemu obniżeniu poniżej wartości gęstości płynu żołądkowego i w efekcie tabletka unosi się na powierzchni płynu.

#### Przykład 6

Tabletki sporządzono z następujących składników (waga poszczególnych substancji w jednej tabletkie):

chlorowodorek chloroheksydyny	30 mg
Siarczan chityny	80 mg
Wolemitol	250 mg
Stearnian wapnia	1,5 mg

Tabletki przygotowano analogicznie do przykładów 1–5. Oznaczenia REF, I, II, III, IV reprezentują tabletki z modelową substancją leczniczą – chlorowodorkiem chloroheksydyny, sporządzone przy różnej sile nacisku w tabletkarce. Ilość uwolnionej substancji leczniczej oceniano zwalidowaną metodą spektrofotometryczną. Badania uwalniania prowadzono zgodnie z farmakopeą europejską, w aparacie do badania uwalniania łopatkowym. Fig. 4 przedstawia procent uwolnionej modelowej zasadowej substancji leczniczej o niskiej rozpuszczalności – chlorowodorku chloroheksydyny z tabletek niemodyfikowanych, klasycznych, typowych (REF) i z tabletek zmodyfikowanych, zgodnie z opisem patentowym (I, II, III, IV). Jak wyraźnie widać na wykresie, substancja lecznicza z tabletek klasycznych (REF) uwalnia się niemal całkowicie po 50 min, podczas gdy tabletki flotacyjne, w ciągu kolejnej godziny, w sumie w ciągu 120 min uwolniły 26,5% do 54,67% modelowej substancji leczniczej.

## Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania tabletki flotacyjnej o przedłużonym oddziaływaniu substancji leczniczych z błoną śluzową żołądka obejmujący następujące etapy:
  - a) naważa się substancje lecznicze, cukrole, polimery kwasowe oraz substancje antyadhezyjne i poślizgowe w odpowiednich proporcjach względem pożądanej ilości tabletek,
  - b) miesza się ze sobą substancje wymienione w etapie a),
  - c) otrzymaną w etapie b) mieszaninę wprowadza się do leja tabletkarki,
  - d) wytłacza się tabletki,przy czym korzystnie substancję leczniczą stanowi związek wybrany z grupy obejmującej: chlorowodorek pioglitazonu, cefaleksynę, losartan potasu, kaptopryl, diltiazem, chlorowodorek chloroheksydyny, **znamienny tym**, że mieszanina na tabletkę flotacyjną składa się z polimeru kwasowego w ilości 0,5%–94,9% wag., cukrolu w ilości 5,0%–99,4% wag., substancji antyadhezyjnej i poślizgowej w ilości 0,1%–1,5% wag. oraz substancji leczniczej w ilości 0,4%–50% wag., a w etapie d) wytłacza się tabletki o średnicy od 4–28 mm z siłą nacisku od 50 do 100000 N.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że polimer kwasowy został wybrany z grupy obejmującej syntetyczne polimery zawierające grupę karboksylową, korzystnie: kwas poliakrylowy, kwas polimetakrylowy, naturalne polimery zawierające grupę karboksylową, korzystnie kwas alginowy, kwas pektynowy, kwas hialuronowy, polimery zawierające grupę siarczanową, naturalne i syntetyczne, korzystnie siarczan chityny, siarczan chondroityny.

3. Sposób według zastrz. 1 albo 2, **znamienny tym**, że cukrole zostały wybrane z grupy obejmującej, erytrytol, ksylitol, mannitol, sorbitol, perseitol, wolemitol,  $\beta$ -sedoheptiol.
4. Sposób według zastrz. od 1 do 3, **znamienny tym**, że substancje antyadhezyjne i poślizgowe zostały wybrane z grupy obejmującej stearynian glinu, kwas stearynowy, talk, glikole polioksyetylenowe, stearynian magnezu lub wapnia, krzemionkę.
5. Sposób według zastrz. od 1 do 4, **znamienny tym**, że etap b) prowadzi się w czasie od 10 do 40 minut.
6. Kompozycja farmaceutyczna składająca się z substancji leczniczej, cukroli, polimerów kwasowych z kwasów organicznych oraz substancji antyadhezyjnej i poślizgowej, przy czym substancję leczniczą stanowi związek wybrany z grupy obejmującej: chlorowoderek pioglitazonu, cefaleksynę, losartan potasu, kaptopryl, diltiazem, chlorowoderek chloroheksydyny, **znamienna tym**, że polimer kwasowy stanowi 0,5%–94,9% wag. kompozycji, cukrole stanowią 5,0%–99,4% wag. kompozycji, substancje antyadhezyjne i poślizgowe stanowią 0,1%–1,5% wag. kompozycji, a substancja lecznicza stanowi 0,4%–50% wag. kompozycji.
7. Kompozycja według zastrz. 6, **znamienna tym**, że polimer kwasowy został wybrany z grupy obejmującej syntetyczne polimery zawierające grupę karboksylową, korzystnie kwas poliakrylowy, kwas polimetakrylowy, naturalne polimery zawierające grupę karboksylową, korzystnie kwas alginowy, kwas pektynowy, kwas hialuronowy, polimery zawierające grupę siarczanową, naturalne i syntetyczne, korzystnie siarczan chityny, siarczan chondroityny.
8. Kompozycja według zastrz. 6 albo 7, **znamienna tym**, że cukrole zostały wybrane z grupy obejmującej, erytrytol, ksylitol, mannitol, sorbitol, perseitol, wolemitol,  $\beta$ -sedoheptiol.
9. Kompozycja według zastrz. od 6 do 8, **znamienna tym**, że substancje antyadhezyjne i poślizgowe zostały wybrane z grupy obejmującej stearynian glinu, kwas stearynowy, talk, glikole polioksyetylenowe, stearynian magnezu lub wapnia, krzemionkę.
10. Kompozycja według zastrz. od 6 do 9, **znamienna tym**, że posiada postać tabletki.

### Rysunki

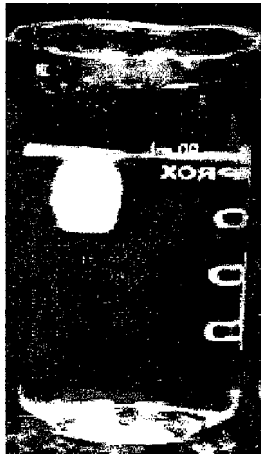


Fig. 1

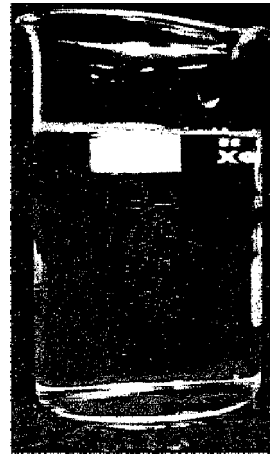


Fig. 2

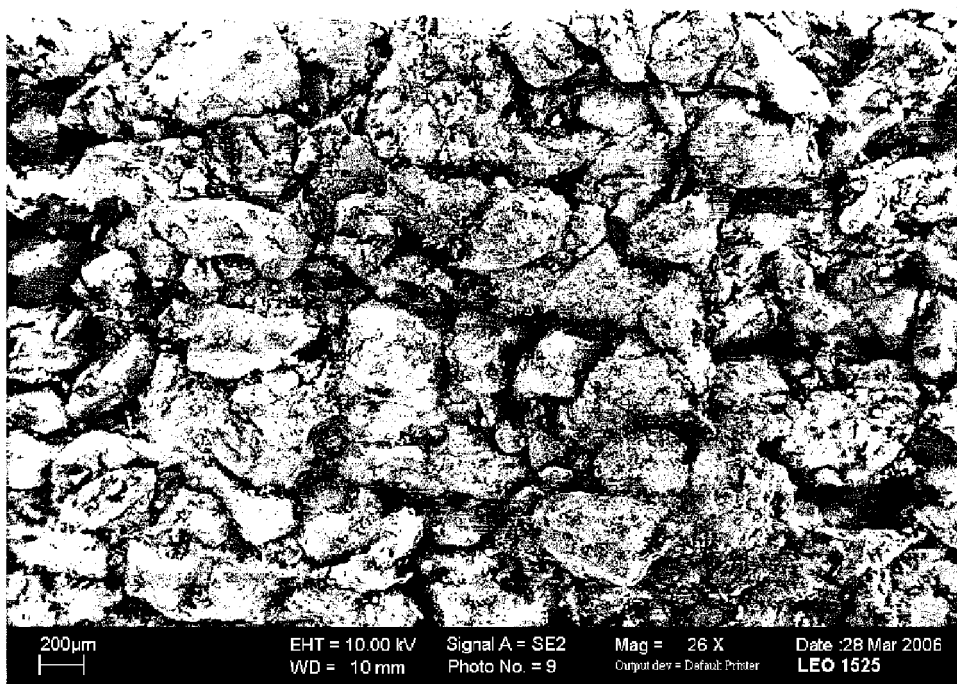


Fig. 3

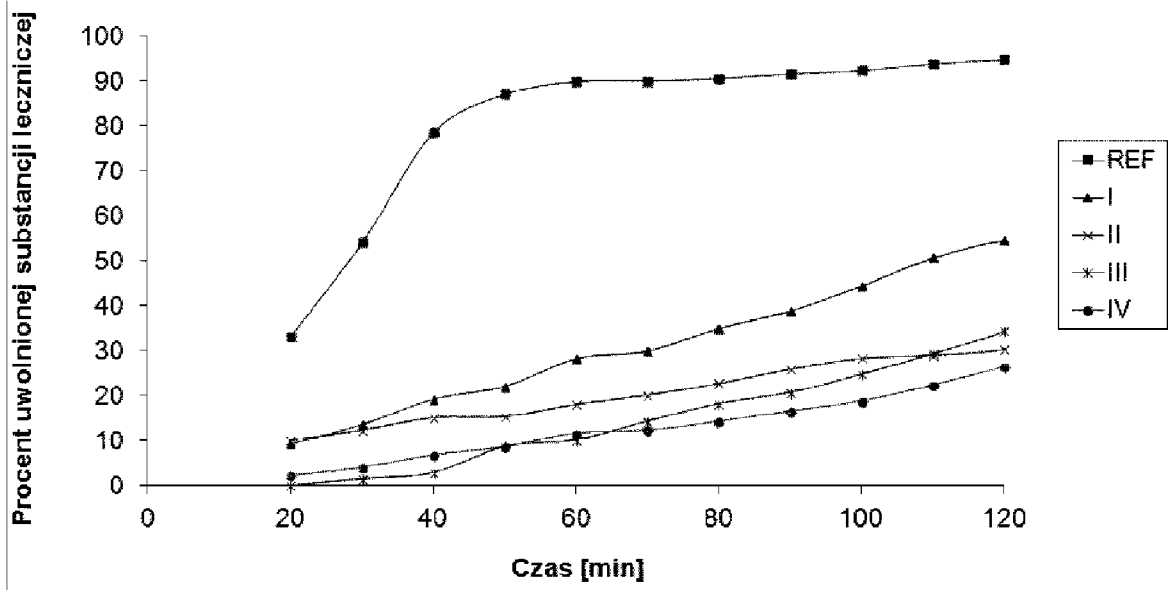


Fig. 4