

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

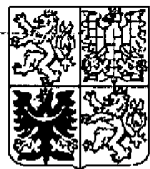
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

3655-97

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLového
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **17. 05. 96**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **19.05.95**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **95/9500173**

(33) Země priority: **SI**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15. 04. 98**
(Věstník č. 4/98)

(86) PCT číslo: **PCT/SI96/00012**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 96/36318**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

A 61 K 9/22

(71) Přihlášovatel:

LEK, TOVARNA FARMACEVTSKIH IN
KEMIČNIH IZDELKOV, D. D., Ljubljana, SI;

(72) Původce:

Kerč Janez, Ljubljana, SI;
Rebič Ljubomira Barbara, Ljubljana, SI;
Kofler Bojan, Škofja Loka, SI;

(74) Zástupce:

PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1273,
Praha 4, 14000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Třífázová farmaceutická forma s
konstantním a řízeným uvolňováním
amorfnní účinné složky na jednorázové
denní podávání**

(57) Anotace:

Řešení popisuje novou třífázovou farmaceutickou formu s konstantním a řízeným uvolňováním amorfnní účinné složky stabilizované polymery, určenou na jednorázové denní podávání ve formě tablet nebo kapslí. Třífázová farmaceutická forma s konstantním a řízeným uvolňováním amorfnní účinné složky na jednorázové denní podávání je zejména vhodná pro amorfnní účinné složky, nebo pro účinné složky vyskytující se v jedné nebo několika polymorfních formách, které jsou jako krystaly špatně rozpustné podle typu polymorfie velikosti částic a specifické velikosti povrchu. Účinnou složku lze použít v amorfnním stavu, nebo libovolném polymorfním stavu, který na amorfnní stav přejde během postupu přípravy předkládané třífázové farmaceutické formy. Třífázová farmaceutická forma s konstantním a řízeným uvolňováním amorfnní účinné složky na jednorázové denní podávání obsahuje jádro tvořené první a druhou fází a potah tvo-

řený třetí fází. První fáze třífázové farmaceutické formy obsahuje účinnou složku, ve vodě rozpustný polymerní polyvinylpyrrolidon a celulózný ether působící jako nosiče amorfnní účinné složky a současně jako inhibitory její krystalizace a povrchově aktivní látku zvyšující rozpustnost účinné složky a podporující její absorpci z gastrointestinálního traktu; druhá fáze obsahuje celulózný ether a směs mono-, di- a triglyceridů zajišťující protrahované uvolňování, a třetí fází vytváří potahový film špatně rozpustný v prostředí gastrointestinálního traktu, který v několika prvních hodinách po požití řídí uvolňování účinné složky. Potahový film je tvořen esterem hydroxypropylmethylelulózy s ftalanhydridem nebo kopolymerem methakrylové kyseliny s ethylakrylátem. Vynález popisuje rovněž způsob přípravy předkládané třífázové farmaceutické formy s konstantním a řízeným uvolňováním amorfnní účinné složky na jednorázové denní perorální podávání.

CZ 3655-97 A3

Třífázová farmaceutická forma s konstantním a řízeným uvolňováním amorfni účinné složky na jednorázové denní podávání.

Oblast techniky

Vynález patří do oblasti farmaceutického průmyslu a týká se nových farmaceutických forem na perorální podávání s protrahovanými účinky (protrahované tablety). Předkládané farmaceutické formy jsou založeny na kombinaci amorfni účinné složky, ve vodě rozpustného polymerního polyvinylpyrrolidonu, celulóзовého etheru a směsi mono-, di- a triglyceridů, esteru hydroxypropylmethylocelulózy s ftalanhydridem nebo kopolymeru methakrylové kyseliny s ethylakrylátem.

Vynález se týká nové třífázové farmaceutické formy s konstantním a řízeným uvolňováním amorfni účinné složky stabilizované polymery, formy určené na jednorázové denní podávání ve formě tablet nebo kapslí. Třífázová farmaceutická forma s konstantním a řízeným uvolňováním amorfni účinné složky na jednorázové denní podávání je zejména vhodná pro amorfni účinné složky, nebo pro účinné složky vyskytující se v jedné nebo několika polymorfních formách, které jsou jako krystaly špatně rozpustné podle typu polymorfie, velikosti částic a specifické velikosti povrchu. Účinnou složku lze použít v amorfni stavu, nebo libovolném polymorfním stavu, který na amorfni stav přejde během postupu přípravy předkládané třífázové farmaceutické formy. Třífázová farmaceutická forma s konstantním a řízeným uvolňováním amorfni účinné složky na jednorázové denní podávání obsahuje jádro tvořené první a druhou fází a potah tvořený třetí fází. První fáze třífázové farmaceutické formy obsahuje účinnou složku, ve vodě rozpustný polymerní polyvinylpyrrolidon a celulóзовý ether působící jako nosiče amorfni účinné složky a současně jako inhibitory její krystalizace a povrchově aktivní látku zvyšující rozpustnost účinné složky a podporující její absorpci z gastrointestinálního traktu;

druhá fáze obsahuje celulóзовý ether a směs mono-, di- a triglyceridů zajišťující protražované uvolňování, a třetí fáze vytváří potahový film špatně rozpustný v prostředí gastrointestinálního traktu, který v několika prvních hodinách po požití řídí uvolňování účinné složky. Potahový film je tvořen esterem hydroxypropylmethylcelulózy s ftalanhydridem nebo kopolymerem methakrylové kyseliny s ethylakrylátem.

V současné době stále existuje potřeba vyvinout farmaceutické formy, v nichž rozpustnost a rychlost rozpouštění účinné složky bude nezávislá na polymorfním nebo krystalickém stavu, velikosti částic a specifické velikosti povrchu. Dosud známé farmaceutické formy s protražovaným uvolňováním účinné složky, které obsahují účinnou složku v krystalické formě, mají podstatnou nevýhodu v tom, že díky existenci krystalické účinné složky v několika polymorfních modifikacích, závisí rychlost uvolňování účinné složky na konkrétní polymorfní modifikaci, velikosti krystalů a tedy na specifické velikosti povrchu účinné složky. Rychlost rozpouštění krystalické substance není konstantní a mění se podle distribuce tvarů a velikostí krystalů.

Dosavadní stav techniky

Celulóзовé ethery o různé viskozitě a molekulové hmotnosti se používají pro řízení rychlosti uvolňování léčiv již řadu let. US patent 4 259 314 popisuje způsob přípravy suchého farmaceutického přípravku s řízeným a protražovaným uvolňováním léčiva, který zpočívá ve smísení hydroxypropylmethylcelulózy a hydroxypropylcelulózy s hygroskopickou účinnou složkou.

Shaikh N.A., Abidi S.E. a Block L.H. (Drug Development and Industrial Pharmacy, 13 (8), 1345-1369 (1987)) studovali vliv koncentrace ethylcelulózy ve farmaceutickém přípravku na rychlost uvolňování účinné složky (např. acetaminofenu, theofilinu). Bylo zjištěno, že s rostoucí viskozitou ethylcelulózy klesá rychlost uvolňování účinné složky z pevné

disperze.

US patent 4 389 393 popisuje nosiče pro účinné složky obsahující jeden nebo několik typů hydroxypropylmethylcelulózy s různým obsahem methoxy nebo hydroxypropoxy skupin a o různých průměrných molekulových hmotnostech. Kombinace těchto polymerů vede k farmaceutickému přípravku s protrahovaným uvolňováním.

US patent 4 792 452 popisuje farmaceutickou formu s řízeným uvolňováním účinné složky (pocházející ze skupiny antagonistů kalcia) nezávisle na pH prostředí, která obsahuje až 45 % hmot. pH dependentního polymeru, jako je sůl kyseliny alginové např. alginát sodný, a želatinizující látku nezávislou na pH, jako je hydroxypropylmethylcelulóza.

Dokument WO 87/00044 popisuje použití bimodální hydroxypropylmethylcelulózy jako nosiče, který ve směsi s účinnou složkou vede k bimodálnímu profilu uvolňování účinné složky.

Farmaceutický přípravek s pomalým uvolňováním granulí, popsáný v dokumentu WO 91/17743, obsahuje nízko a vysokoviskózní ethylcelulózu.

US patent 5 009 895 popisuje směs nosiče s účinnou složkou (např. ibuprofen nebo jeho sůl) komprimovanou do formy pevného farmaceutického přípravku s protrahovaným uvolňováním účinné složky. Nosič obsahuje dva různě viskózní typy hydroxypropylmethylcelulózy v poměru vedoucím k nultému řádu uvolňování účinné složky. V této farmaceutické formě je rovněž přítomen polyvinylpyrrolidon (Povidon USP) působící jako pojivo.

V dokumentu EP-A-596 203 je popsána farmaceutická forma obsahující pevné částice připravené smísením účinné složky (např. nifedipin) s nosičem tvořeným ve vodě rozpustnou směsí dvou druhů různě viskózních polymerů (polymer A o viskozitě 1000 až 120 000 mPa, polymer B o viskozitě 1 až 500 mPa).

Dávková forma obsahující celulózový ether o různé molekulové hmotnosti je rovněž popsána v patentu US 4 871 548.

US patent 5 015 479 popisuje farmaceutický přípravek pro jednorázové denní podávání, který má formu adsorbátu

obsahujícího amorfni dihydropyridin (např. felodipin, nicardipin, nifedipin) a polyvinylpyrrolidon o průměrné molekulové hmotnosti $55\,000\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, jehož úlohou je měnit rychlost disociace dihydropyridinu ze zesíťovaného polyvinylpyrrolidonu a bránit krystalizaci dihydropyridinu. Dihydropyridin a polyvinylpyrrolidon jsou naadsorbovány na zesíťovaném polyvinylpyrrolidonu a smíchány s polymerem, který ve vodném prostředí želatinuje (např. polyvinylalkohol, polyvinylpyrrolidon, hydroxyethylcelulóza, sodná sůl karboxymethylcelulózy atd.). Množství a vzájemný poměr ve vodě rozpustných a ve vodě nerozpustných polymerů a viskozita polyvinylpyrrolidonu vedou k požadovnému protrahovanému uvolňování.

Podstata vynálezu

Předmětem předkládaného vynálezu je příprava nového farmaceutického přípravku pro jednorázové denní podávání, z něhož je amorfni účinná složka uvolňována konstantní a řízenou rychlostí nultého řádu a v němž rozpustnost a rychlost disociace účinné složky je nezávislá na polymorfním a krystalickém stavu, na velikosti částic a specifické vlnovosti povrchu. Předmět vynálezu byl realizován v přípravě předkládané třífázové farmaceutické formy, v níž je amorfni účinná složka stabilizována směsí polymerů tvořenou ve vodě rozpustným polyvinylpyrrolidonom a různě viskózními celulóзовými ethery. Uvolňování amorfni účinné složky z třífázové farmaceutické formy je určováno směsí, která obsahuje ve vodě rozpustný polyvinylpyrrolidon, povrchově aktivní látky, různě viskózní celulóзовé ethery, směs mono-, di- a triglyceridů a dále je uvolňování ovlivňováno potahovým filmem sestávajícím z esteru hydroxypropylmethylocelulózy s ftalanhydridem nebo z kopolymeru kyseliny methakrylové a ethylakrylátu. Amorfni účinná složka stabilizovaná polymery je dispergována ve směsi těchto polymerů na molekulární úrovni a má proto vždy stejnou velikost částic, stejně velký

specifický povrch a tedy konstantní rychlost uvolňování během 24 hodin. Podle klinických testů vede předkládaný přípravek ke srovnatelné biologické dostupnosti různých účinných složek jako známé komerční přípravky vycházející ze zcela odlišných principů uvolňování účinné složky (např. princip osmózy systémem OROS, jak je uvedeno v US patentech 4 327 725, 4 612 008, 4 765 989 a 4 783 337, princip je vhodný pro různé účinné složky, např. nifedipin).

Hlavní předmět vynálezu se týká nové třífázové farmaceutické formy s konstantním a řízeným uvolňováním amorfnní účinné složky na jednorázové denní perorální podávání, která obsahuje jádro tvořené první a druhou fází, které obsahují amorfnní účinnou složku, ve vodě rozpustný polyvinylpyrrolidon, povrchově aktivní látku, celulóзовý ether a směs mono-, di- a triglyceridů, a třetí fází, která tvoří potah a sestává z esteru hydroxypropylmethyleelulózy s ftalanhydridem nebo z kopolymeru kyseliny methakrylové a ethylakrylátu.

Schematické znázornění třífázové farmaceutické formy je uvedeno na obr. 1. První fáze třífázové farmaceutické formy obsahuje účinnou složku (0), povrchově aktivní látku (1), ve vodě rozpustný polyvinylpyrrolidon (2) a celulóзовý ether (3). Druhá fáze třífázové farmaceutické formy obsahuje celulóзовý ether (4) druhé fáze a směs (5) mono-, di- a triglyceridů. Třetí fáze je potahový film tvořený esterem hydroxypropylmethyleelulózy s ftalanhydridem nebo kopolymerem kyseliny methakrylové a ethylakrylátu.

První fáze třífázové farmaceutické formy s konstantním a řízeným uvolňováním amorfnní účinné složky na jednorázové denní perorální podávání obsahuje amorfnní účinnou složku, ve vodě rozpustný polymerní polyvinylpyrrolidon, povrchově aktivní látku a celulóзовý ether.

V nové předkládané třífázové farmaceutické formě s konstantním a řízeným uvolňováním amorfnní účinné složky na jednorázové denní perorální podávání lze použít různé účinné látky v množství 0,05 až 300 mg, které se vyskytují v amorfnním stavu nebo v jednom nebo více polymorfnních stavech a které

jsou jako krystaly špatně rozpustné podle typu polymorfie, velikosti částic a specifické velikosti povrchu. Jako účinné složky třífázové farmaceutické formy s konstantním a řízeným uvolňováním amorfni účinné složky na jednorázové denní perorální podávání lze použít různé účinné látky s funkcí analgetik, antikonvulsiv, antiparkisonik, anestetik, antibiotik, antimalarik, antihypertensiv, antihistaminik, antipyretik, alfa-blokátorů, alfa-adrenergických agonistů, baktericidních látek, bronchodilatátorů, beta-adrenergických stimulatorů, beta-adrenergických blokátorů, kontraceptiv, kardiovaskulárních účinných látek, inhibitorů kalciových kanálů, diuretik, hypnotik, hormonů, hyperglykemik, myorelaxans a kontraktiv, parasympatomimetik, sedativ, sympatomimetik, trankvilizérů, antimigrenik, vitamínů a pod.

Nová třífázová farmaceutická forma s konstantním a řízeným uvolňováním amorfni účinné složky na jednorázové denní perorální podávání je zejména vhodná pro dihydropyridiny volené ze skupiny zahrnující nicardipin hydrochlorid, amlodipin benzensulfonát, nifedipin, felodipin a fenofibrát a další účinné látky špatně rozpustné ve vodě.

Ve vodě rozpustný polymerní polyvinylpyrrolidon tvořící první fázi třífázové farmaceutické formy s konstantním a řízeným uvolňováním amorfni účinné složky na jednorázové denní perorální podávání zabraňuje krystalizaci amorfni účinné složky, současně je jejím nosičem, zlepšuje její navlhavost a rychlost rozpouštění. Jako ve vodě rozpustný polymerní polyvinylpyrrolidon lze použít polyvinylpyrrolidon o hodnotě K (relativní viskozita sloučeniny ve vodném roztoku proti vodě) v rozmezí 10 až 95, výhodně 24 až 32, s průměrnou molekulovou hmotností 2000 až 1 100 000 g.mol⁻¹, výhodně 25 000 až 50 000 g.mol⁻¹. Obsah ve vodě rozpustného polymerního polyvinylpyrrolidonu v třífázové farmaceutické formě je 1 až 40 % hmot., výhodně 4 až 20 % hmot. vzhledem k celkové hmotnosti třífázové farmaceutické formy.

Povrchově aktivní látky přidané do první fáze třífázové farmaceutické formy s konstantním a řízeným uvolňováním amorfni účinné složky na jednorázové denní perorální podávání

zvyšují navlhavost, rozpustnost a rychlost rozpouštění, umožňují dokonalou absorpci rozpuštěné účinné látky z gastrointestinálního traktu. Jako povrchově aktivní látky lze použít iontové povrchově aktivní látky jako je laurylsulfát sodný nebo neiontové povrchově aktivní látky jako jsou různé typy poloxamerů (kopolymerů polyoxyethylenu a polyoxypropylenu), přírodní nebo syntetické lecitiny, estery sorbitu s mastnými kyselinami (Span^R (Atlas Chemie)), estery polyoxyethylensorbitu s mastnými kyselinami (Tween^R (Atlas Chemie)), polyoxyethylovaný hydrogenovaný kastorový olej (Cremophor^R (BASF)), polyoxyethylované stearáty (Myrj^R (Atlas Chemie)), nebo libovolné směsi uvedených látek. Třífázová farmaceutická forma obsahuje povrchově aktivní látky v množství 0,1 až 20 % hmot., výhodně 0,2 až 10 % hmot. vzhledem k celkové hmotnosti farmaceutické formy. Kvůli vhodné navlhavosti účinné složky a její absorptivitě z gastrointestinálního traktu je žádoucí zvolit hmotnostní poměr povrchově aktivní látky k účinné složce v rozmezí 0,1:100 až 10:1, výhodně 0,5:100 až 3:1.

Celulózové ethery obsažené v první fázi třífázové farmaceutické formy s konstantním a řízeným uvolňováním amorfni účinné složky na jednorázové denní perorální podávání působí jako nosiče amorfni účinné složky, které současně inhibují její krystalizaci. Vhodné celulózové ethery jsou methylcelulóza, ethylcelulóza, hydroxyethylcelulóza, propylcelulóza, hydroxypropylcelulóza, hydroxypropylmethylcelulóza, karboxymethylcelulóza, výhodně hydroxyethylcelulóza, hydroxypropylcelulóza a hydroxypropylmethylcelulóza o viskozitě v rozmezí 3 až 1500 mPa, výhodně 5 až 400 mPa a o průměrné molekulové hmotnosti v rozmezí 5000 až 50 000 g.mol⁻¹, výhodně 10 000 až 30 000 g.mol⁻¹. Vhodným celulózovým etherem je hydroxypropylmethylcelulóza obsahující 19 až 30 % methoxy skupin a 4 až 12 % hydroxypropoxy skupin. Obsah celulózového etheru v první fázi třífázové farmaceutické formy je 10 až 70 % hmot., výhodně 20 až 60 % hmot. vzhledem k celkové hmotnosti třífázové farmaceutické formy.

Kvůli stabilizování amorfni formy účinné složky v nové

třífázové farmaceutické formě s konstantní rychlostí rozpouštění je požadovaný hmotnostní poměr ve vodě rozpustného polyvinylpyrrolidonu k celulóзовému etheru v první fázi třífázové farmaceutické formy s konstantním a řízeným uvolňováním amorfnní účinné složky na jednorázové denní perorální podávání v rozmezí 1:10 až 10:1, výhodně 1:3 až 3:1.

Kombinace nosičů, tj. ve vodě rozpustného polyvinylpyrrolidonu a celulóзовého etheru má dvojí význam a přínos, neboť tyto nosiče stabilizují amorfnní formu účinné složky a současně protrahují uvolňování amorfnní účinné složky, a to reprodukovatelně a nezávisle na amorfnní či polymorfnní formě účinné látky, velikosti částic a specifickém povrchu.

Stabilizovanou amorfnní formu účinné složky s konstantní rychlostí rozpouštění zaručuje hmotnostní poměr amorfnní účinné složky, ve vodě rozpustného polyvinylpyrrolidonu a celulóзовého etheru v první fázi třífázové farmaceutické formy v rozmezí 1:20:30 až 10:2:1, výhodně 1:2:3 až 3:2:1.

Druhá fáze třífázové farmaceutické formy s konstantním a řízeným uvolňováním amorfnní účinné složky na jednorázové denní perorální podávání obsahuje celulóзовý ether, směs mono-, di- a triglyceridů a jiná obvyklá adjuvans používaná při přípravě pevných farmaceutických forem, jako jsou plniva, pojiva, bobtnací přísady, glidanty (tj. přísady zvyšující tekutost pevných částic), maziva atd. Celulóзовé ethery a směs mono-, di- a triglyceridů vedou k uvolňování amorfnní účinné složky rychlostí nultého řádu během 24 h.

Jako celulóзовé ethery želatinující ve vodném prostředí jsou ve druhé fázi třífázové farmaceutické formy s konstantním a řízeným uvolňováním amorfnní účinné složky na jednorázové denní perorální podávání vhodné methylcelulóza, ethylcelulóza, hydroxyethylcelulóza, propylcelulóza, hydroxypropylcelulóza, hydroxypropylmethylcelulóza, karboxymethylcelulóza, výhodně hydroxypropylcelulóza a hydroxypropylmethylcelulóza o viskozitě v rozmezí 1500 až 150 000 mPa a o průměrné molekulové hmotnosti 50 000 až 300 000 g.mol⁻¹, výhodně 80 000 až 250 000 g.mol⁻¹. Vhodný celulóзовý ether je hydroxypropylmethylcelulóza obsahující 19 až 30 % methoxy

skupin a 4 až 12 % hydroxypropoxy skupin. Obsah celulóзовého etheru v druhé fázi třífázové farmaceutické formy je 5 až 40 % hmot., výhodně 10 až 30 % hmot. vzhledem k celkové hmotnosti třífázové farmaceutické formy. Celulóзовý ether v druhé fázi působí jako činidlo protrahující řízené uvolňování amorfnní účinné složky. Celulóзовé ethery mají tedy v první i druhé fázi třífázové farmaceutické formy rozdílnou funkci.

Směs mono-, di- a triglyceridů působí jako glidant s účinkem protrahovaného uvolňování. Jako směs mono-, di- a triglyceridů lze použít směs glycerol mono-, di- a tristearátů, směs glycerol mono-, di- a tripalmitátů, směs glycerol mono-, di- a trioleátů, směs glycerol mono-, di- a tripalmitostearátů, výhodně směs glycerol mono-, di- a tripalmitosterátů s obsahem 20 až 60 % hmot. triglyceridu, 25 až 65 % hmot. diglyceridu, 10 až 20 % hmot. monoglyceridu a 0 až 5 % hmot. glycerolu, výhodně 35 až 45 % hmot. triglyceridu, 40 až 50 % hmot. diglyceridu, 12 až 16 % hmot. monoglyceridu a 1 až 2 % hmot. glycerolu. Druhá fáze třífázové farmaceutické formy obsahuje směs mono-, di- a triglyceridů v množství 0 až 10 % hmot., výhodně 0 až 5 % hmot. vzhledem k celkové hmotnosti třífázové farmaceutické formy.

Pro poskytnutí konstantního a řízeného uvolňování amorfnní formy účinné složky rychlostí nultého řádu z třífázové farmaceutické formy s konstantním a řízeným uvolňováním amorfnní účinné složky na jednorázové denní perorální podávání je požadovaný hmotnostní poměr celulóзовého etheru v první fázi k celulóзовému etheru v druhé fázi v rozmezí 5:1 až 1:5, výhodně 3:1 až 1:3.

Druhá fáze třífázové farmaceutické formy s konstantním a řízeným uvolňováním amorfnní účinné složky na jednorázové denní perorální podávání obsahuje vedle již zmíněných složek též netoxické excipienty používané ve farmaceutických formách. Třífázová farmaceutická forma dále obsahuje jedno nebo několik plniv jako je laktóza, škrob, sacharóza, glukóza, mikrokrystalická celulóza, mannit, sorbit, hydrogenfosforečnan vápenatý, aluminosilikát, chlorid sodný atd., jedno nebo

několiv pojiv jako je škrob, želatina, karboxymethylcelulóza, polyvinylpyrrolidon, zesíťovaný polyvinylpyrrolidon, alginát sodný, mikrokrytalická celulóza atd., jeden nebo několik disintegrátorů jako je škrob, zesíťovaná karboxymethylcelulóza, zesíťovaný polyvinylpyrrolidon, škrobový glykolát sodný atd., jeden nebo několik glidantů jako je magnesium stearát, kalcium stearát, aluminium stearát, kyselina stearová, kyselina palmitová, cetanol, stearyl, polyethylenglykoly o různých molekulových hmotnostech, talek atd., jedno nebo několik maziv jako je kyselina stearová, kalcium, magnesium nebo aluminium stearát, silikonovaný talek atd.

Třetí fázi třífázové farmaceutické formy s konstantním a řízeným uvolňováním amorfni účinné složky na jednorázové denní perorální podávání tvoří špatně rozpustný gastro-resistentní potahový film, který ještě dále pozdržuje uvolňování a který upravuje rychlost uvolňování *in vivo* na rychlost známých komerčních přípravků.

Potahový film obsahuje

- ester hydroxypropylmethylcelulózy s ftalanhydridem o průměrné molekulové hmotnosti v rozmezí 2000 až 100 000 g.mol⁻¹, s obsahem 18 až 25 % methoxy skupin a 4 až 10 % hydroxypropoxy skupin, 20 až 35 % karboxybenzoyl skupin, o viskozitě v rozmezí 120 až 180 mPa; hmotnostní poměr potahu vzhledem k jádru je 2 až 10 % hmot., výhodně 3 až 7 % hmot;

nebo

- kopolymer kyseliny methakrylové a ethylakrylátu o průměrné molekulové hmotnosti v rozmezí 100 000 až 300 000 g.mol⁻¹. s obsahem 40 až 50 % methakrylových skupin a o viskozitě v rozmezí 100 až 500 mPa; hmotnostní poměr potahu vzhledem k jádru je 2 až 15 % hmot., výhodně 3 až 10 % hmot.

Kromě zmíněných polymerů třetí fáze dále případně obsahuje jednu nebo několik plastifikačních přísad jako jsou polyethylenglykoly o různých molekulových hmotnostech, triacetin, dibutylsebakát, triethylcitrát, celulózové ethery

jako hydroxypropylcelulóza, hydroxypropylmethylcelulóza atd., aditiva jako je talek, pigmenty jako jsou syntetické železité oxidy, hydráty syntetických železitých oxidů, oxid titaničitý atd.

Předmět vynálezu rovněž zahrnuje způsob přípravy třífázové farmaceutické formy s konstantním a řízeným uvolňováním amorfni účinné složky na jednorázové denní perorální podávání, kde lze účinnou složku použít v amorfni či polymorfni formě.

V prvním kroku přípravy třífázové farmaceutické formy s konstantním a řízeným uvolňováním amorfni účinné složky na jednorázové denní perorální podávání se rozpustí účinná složka, povrchově aktivní látka a ve vodě rozpustný polymerní polyvinylpyrrolidon v organickém rozpouštědle při 30 až 70 °C a připravený roztok se rozstříkuje ve fluidním loži granulátoru na celulóзовý ether. Při tomto postupu lze použít účinnou složku v amorfni či polymorfni formě, a během koprecipitace podle předkládaného postupu se výchozí forma účinné složky převede na amorfni formu stabilizovanou ve vodě rozpustným polymerním polyvinylpyrrolidonem a celulóзовým etherem. Organické rozpouštědlo pro tento účel lze volit ze skupiny rozpouštědel zahrnující alkoholy, ketony, estery, ethery, alifatické uhlovodíky, halogenované uhlovodíky, cykloalifatické uhlovodíky, aromáty, heterocyklické uhlovodíky a jejich směsi. Typickými rozpouštědly jsou ethanol, methanol, isopropanol, n-butanol, aceton, diethylether, ethylacetát, isopropylacetát, methylacetát, dichlormethan, chloroform, směsi jako ethanol s acetonem, methanol s acetonem, dichlormethan s methanolem a jejich směsi. Pokud je zvolena polymorfni forma účinné složky, je v rámci předkládaného postupu převedena na amorfni formu stabilizovanou ve vodě rozpustným polymerním polyvinylpyrrolidonem a celulóзовým etherem. Připravený granulát je regranulován přes síto 0,5 mm mesh, při laboratorní teplotě.

V druhém kroku přípravy třífázové farmaceutické formy se granulát připravený v prvním kroku při laboratorní teplotě homogenně smíchá s celulóзовým etherem a ostatními obvyklými

přísadami, které se používají při přípravě pevných farmaceutických forem, jako jsou laktóza, polyvinylpyrrolidon, zesíťovaný polyvinylpyrrolidon, škrob, hydrogenfosforečnan vápenatý, aluminium stearát, magnesium stearát, talek nebo obecně s plnivy, pojivy, disintegrátory, glidanty, mazivy atd.

Složky se komprimují do tablet obvyklými postupy. Tablety s konstantním a řízeným uvolňováním amorfnní účinné složky tedy lze připravit relativně jednoduše a ekonomicky.

Třetím krokem přípravy třífázové farmaceutické formy je vytvoření potahového filmu, který ještě dále pozdržuje uvolňování a který upravuje rychlost uvolňování *in vivo* na rychlost známých komerčních přípravků.

Potahový film sestává z

- kopolymeru kyseliny methakrylové a ethylakrylátu, nebo
- esteru hydroxypropylmethylcelulózy s ftalanhydridem.

Potahový film se připravuje rozpuštěním polymerů v organickém rozpouštědle, ve směsi organických rozpouštědel nebo ve směsi organických rozpouštědel s vodou. Vhodná organická rozpouštědla jsou ethanol, methanol, isopropanol nebo aceton. K roztoku polymerů se dále přidají plastifikační přísady jako jsou polyethylenglykoly o různých molekulových hmotnostech, triacetin, triethylcitrát, dibutylsebakát, atd. Potah se v potahovací pánvi rozstříkuje na jádra a následně se zavede ještě barevný potah na ochranu před světlem. Barevný potah na ochranu před světlem je tvořen celulóзовými ethery jako je hydroxypropylmethylcelulóza, hydroxypropylcelulóza atd., a dále obsahuje plastifikační přísady jako jsou polyethylenglykoly o různých molekulových hmotnostech, triacetin, triethylcitrát, dibutylsebakát atd., pigmenty jako jsou syntetické železité oxidy, hydráty syntetických železitých oxidů, oxid titaničitý atd.

Postup přípravy farmaceutické formy zpočívající v kombinaci účinné složky v amorfnní formě, ve vodě rozpustného polymerního polyvinylpyrrolidonu, povrchově aktivní látky, celulóзовých etherů a směsi mono-, di- a triglyceridů, v poměrech jednotlivých složek podle předkládaného vynálezu, je jednoduchý a technologicky i ekonomicky přijatelný a dosud

nebyl v literatuře popsán. Granulát, obsahující amorfni účinnou složku, ve vodě rozpustný polyvinylpyrrolidon, celulóзовé ethery a ostatní složky pevných farmaceutických forem, je dobře komprimovatelný, takže připravené tablety jsou pevné, mají nízkou lámavost a umožňují konstantní uvolňování amorfni účinné složky.

Následující příklady slouží jen jako ilustrace a v žádném případě nejsou vymezením vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Jádro tablety sestávající z první a druhé fáze třífázové farmaceutické formy obsahující 60 mg nifedipinu

Obsah jedné tablety

Nifedipin	60	mg
Polyvinylpyrrolidon K25	150	mg
Laurylsulfát sodný	4,8	mg
Hydroxypropylmethylcelulóza 50 mPa	203,8	mg
Hydroxypropylmethylcelulóza 100 000 mPa	99,4	mg
Ludipress	50,0	mg
Talek	6,0	mg
Magnesium stearát	6,0	mg

Postup přípravy pro serii 2500 tablet:

Krystalický nifedipin (150,0 g), laurylsulfát sodný (12,0 g) a polyvinylpyrrolidon K25 (375,0 g) (Kollidon 25, BASF; Plasdone K-25 ISP GAF) byly rozpuštěny v ethanolu (1830 g) za intenzivního míchání, při teplotě 55 až 60 °C. Vzniklý roztok (2367 g) ohřátý na 55 až 60 °C byl ve fluidním loži při teplotě vstupujícího vzduchu 70 až 80 °C rozstříkovan na

hydroxypropylmethylcelulózu 50 mPa (Methocel F50 Premium, Dow Chemicals) o průměrné molekulové hmotnosti $19\,000\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$. Takto připravený granulát (1046 g) byl vysušen ve fluidním loži a regranulován na síti 0,5 mm mesh. Ke granulátu byly přidány hydroxypropylmethylcelulóza 100 000 mPa (248,5 g) (Methocel K100M Premium, Dow Chemicals) o průměrné molekulové hmotnosti $215\,000\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, Ludipress (125,0 g) (93,4 % hmot. laktóza monohydrát + 3,2 % polyvinylpyrrolidon K30 (Kollidon 30) + 3,4 % zesíťovaný polyvinylpyrrolidon (Kollidon CL, BASF Německo)), talek (12,0 g) a magnesium stearát (12,0 g) a směs byla homogenně promíchána při laboratorní teplotě. Připravený granulát s nifedipinem byl tabletován na běžném tabletovacím stroji na tablety o hmotnosti 580 mg.

Rozpouštěcí test (rychlost uvolňování)

Aparatura: aparatura 2 (USP 23), 100 ot/min

Medium: 0,10 % Tween 80 (polyoxyethylen(20)sorbitan monooleát) v umělých žaludečních šťávách, pH 1,2, 4000 ml

Teplota: 37 °C

Kvantitativní analýza: UV spektrometrie, 340 nm

Tabulka 1: Množství uvolněného nifedipinu v procentech vs.
doba rozpouštění

Doba rozpouštění (hodiny)	Množství uvolněného nifedipinu (%)
1	2,6
2	6,4
4	14,6
6	21,8
8	31,1
12	50,0
14	58,3
16	67,0
18	75,5
20	85,7
22	97,2
24	100,7

Z tabulky 1 je zřejmé, že během 24 hodin byla účinná složka z přípravku uvolňována konstantní rychlostí.

Příklad 2

Jádro tablety sestávající z první a druhé fáze třífázové farmaceutické formy obsahující 60 mg nifedipinu

Obsah jedné tablety

Nifedipin	60 mg
Polyvinylpyrrolidon K25	150 mg
Laurylsulfát sodný	4,8 mg
Hydroxypropylmethylcelulóza 50 mPa	203,8 mg
Hydroxypropylmethylcelulóza 15 000 mPa	149,4 mg
Ludipress	50,0 mg
Talek	6,0 mg
Magnesium stearát	6,0 mg

Tablety byly připraveny podle postupu v příkladu 1, pouze hydroxypropylmethylcelulóza 100 000 mPa (Methocel K100M Premium, Dow Chemicals) byla nahrazena hydroxypropylmethylcelulózou 15 000 mPa o průměrné molekulové hmotnosti $125\,000\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ (Methocel K150MP, Dow Chemicals). Byly připraveny tablety o hmotnosti 630 mg.

Rozpouštěcí test (rychlost uvolňování)

Aparatura: aparatura 2 (USP 23), 100 ot/min

Medium: 0-2 h: umělé žaludeční šťávy, 4000 ml

2-24 h: umělé střevní šťávy, 4000 ml

Teplota: 37 °C

Kvantitativní analýza: UV spektrometrie, 340 nm

Tabulka 2: Množství uvolněného nifedipinu v procentech vs.
doba rozpouštění

Doba rozpouštění (hodiny)	Množství uvolněného nifedipinu (%)
1	4,2
2	9,1
4	18,1
6	26,2
8	37,3
12	55,1
14	65,6
16	81,7
18	95,5
24	99,8

Z tabulky 2 je zřejmé, že během 24 hodin byla účinná složka z přípravku uvolňována konstantní rychlostí.

Příklad 3

Jádro tablety sestávající z první a druhé fáze třífázové farmaceutické formy obsahující 60 mg nifedipinu

Obsah jedné tablety

Nifedipin	60 mg
Polyvinylpyrrolidon	150 mg
Laurylsulfát sodný	4,8 mg
Hydroxypropylmethylcelulóza 50 mPa	203,8 mg
Hydroxypropylmethylcelulóza 4000 mPa	179,4 mg
Precirol ATO 5	10,0 mg
Ludipress	50,0 mg
Talek	6,0 mg
Magnesium stearát	6,0 mg

Tablety byly připraveny podle postupu v příkladu 1, pouze hydroxypropylmethylcelulóza 100 000 mPa (Methocel K100M Premium, Dow Chemicals) byla nahrazena hydroxypropylmethylcelulózou 4000 mPa o průměrné molekulové hmotnosti 90 000 g.mol⁻¹ (Methocel K4M, Dow Chemicals) a Precirolelem ATO 5 (směs mono-, di- a triglyceridů: 14 % palmitostearin monoglycerid, 45 % palmitostearin diglycerid, 40 % palmitostearin triglycerid, Gattefosse). Byly připraveny tablety o hmotnosti 670 mg.

Rozpouštěcí test (rychlost uvolňování)

Aparatura: aparatura 2 (USP 23), 100 ot/min
 Medium: 0,1 % Tween 80 (polyoxyethylen(20)sorbitan monooleát) v umělých žaludečních šťávách, pH 1,2, 4000 ml
 Teplota: 37 °C
 Kvantitativní analýza: UV spektrometrie, 340 nm

Tabulka 3: Množství uvolněného nifedipinu v procentech vs. doba rozpouštění

Doba rozpouštění (hodiny)	Množství uvolněného nifedipinu (%)
1	4,4
2	8,3
4	14,4
6	22,6
8	29,5
12	46,0
14	55,5
16	86,8
24	101,9

Z tabulky 3 je zřejmé, že během 24 hodin byla účinná složka z přípravku uvolňována konstantní rychlostí.

Příklad 4

Třífázová farmaceutická forma s konstantním a řízeným uvolňováním obsahující 60 mg nifedipinu

Jádra o složení podle příkladu 1 byla připravena postupem podle příkladu 1. Složky pro přípravu potahového filmu pro 1000 tablet:

Hydroxypropylmethylcelulóza ftalát	40,00 g
Triethyl citrát	4,00 g
Hydroxypropylmethylcelulóza	4,50 g
Hydroxypropylcelulóza	4,50 g
Talek	0,75 g
Oxid titaničitý	2,90 g
Syntetický oxid železitý hydrát	0,85 g
Polyethylenglykol 400	1,50 g
Karnaubský vosk	0,48 g

Ester hydroxypropylmethylcelulózy s ftalanhydridem (40 g) (HPMCP, Shin Etsu Chemical Co., Tokyo) a triethyl citrát (4,0 g) byly za míchání rozpuštěny ve směsi ethanolu (284 g) a vody (71,2 g) při 30 °C. Roztok byl rozstříkován na tablety tak, aby potahový film tvořil 7,5 % hmot. vzhledem k hmotnosti jádra.

Po vysušení (20 h, 35 °C) byly tablety dále potaženy barevným potahem obsahujícím hydroxypropylmethylcelulózu (4,5 g) (Pharmacoat 606, Shin Etsu Chemical Co., Tokyo) o viskozitě 6 mPa a hydroxypropylcelulózu (4,5 g) (Klucel EF, Hercules, Wirlington) o průměrné molekulové hmotnosti $60\,000\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ a viskozitě 5 až 10 mPa, dispergované v ethanolu (89,5 g) a vodě (38,3 g), a k této disperzi byly přidány talek (0,7 g), oxid titaničitý (2,9 g), syntetický žlutý oxid železitý hydrát (80 g) (Sicopharm^R Gelg 10, BASF) a polyethylenglykol (1,5 g) o molekulové hmotnosti $400\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ (Polyglykol 400, Hoechst). Potahový film tvoří 2,5 % hmot. vzhledem k hmotnosti jádra. Na barevně potažené tablety byla ještě nanášena politura z karnaubského vosku (0,5 g) (Carnauba Wachs 2442 P 100, Kahl, Německo). Byly připraveny třífázové farmaceutické formy - tablety o hmotnosti 639 mg.

Rozpouštěcí test (rychlost uvolňování)

Aparatura: aparatura 1 (USP 23), 100 ot/min

Medium: 0-2 h: umělé žaludeční šťávy, pH 1,2, 1000 ml
2-24 h: 1% laurylsulfát sodný v umělých střevních šťávách, pH 6,9, 4000 ml

Teplota: 37 °C

Kvantitativní analýza: UV spektrometrie, 340 nm

Tabulka 4: Množství uvolněného nifedipinu v procentech vs. doba rozpouštění

Doba rozpouštění (hodiny)	Množství uvolněného nifedipinu (%)
2	1,3
4	10,7
6	20,8
8	30,3
12	51,2
18	81,8
20	90,2
22	97,6
24	101,4

Z tabulky 4 je zřejmé, že během 24 hodin byla účinná složka z třífázového přípravku uvolňována konstantní rychlostí.

Srovnávací bioekvivalentní studie

Srovnávací bioekvivalentní studie farmaceutického přípravku podle předkládaného vynálezu připraveného podle příkladu 4 (Nifedipin 60 mg protrahované tablety - označení N) s komerčním přípravkem (Nifedipin 60 mg protrahované tablety - označení P).

Studie byla prováděna dvojitě slepým testem na 11 dobrovolnících mužského pohlaví, stáří 24 až 36 let (průměrný věk (28,6 roku). 24 h před aplikací léčiva a během celého testu pokusné osoby nepožívaly alkohol, kávu nebo čokoládu. Jednu noc před pokusem již nejedly. Tabletů zapíjely 200 ml vody. Po 2 h dostaly 200 ml ovocného džusu, 4 h po aplikaci standartní oběd, 10 h po aplikaci standartní večeři a 14 h po aplikaci lehkou svačinu. Možství nápojů po obědě nebylo omezeno.

V určitých intervalech po aplikaci byly odebírány vzorky krve a pomocí HPLC (vysokoúčinná kapalinová chromatografie) byly sledovány koncentrace účinné látky v plazmě.

Tabulka 5: Průměrné koncentrace nifedipinu v plazmě vs. doba po aplikaci tablety

Doba po aplikaci (hodiny)	Koncentrace nifedipinu v plazmě (ng/ml)	
	N	P
1	1	1
4	15	20
6	22	18
12	28	29
18	25	24
24	27	28
30	23	23
48	6	6

Z tabulky 5 je zřejmé, že plazmatické koncentrace odpovídají správným hodnotám pro protražovaný přípravek. Farmakokinetické parametry obou srovnávaných přípravků (Nifedipin 60 mg protražované tablety - označení N) a komerčního přípravku

(Nifedipin 60 mg protražované tablety - označení P) se statisticky významně neodlišují.

Příklad 5

Třífázová farmaceutická forma s konstantním a řízeným uvolňováním obsahující 60 mg nifedipinu

Jádra o složení podle příkladu 1 byla připravena postupem podle příkladu 1. Složky pro přípravu potahového filmu pro 1000 tablet:

Eudragit L100-55	18,60 g
Polyethylenglykol 6000	3,12 g
Talek	4,28 g
Hydroxypropylmethylcelulóza	4,50 g
Hydroxypropylcelulóza	4,50 g
Polyethylenglykol 400	1,50 g
Talek	0,75 g
Oxid titaničitý	2,90 g
Syntetický oxid železitý hydrát	0,85 g
Karnaubský vosk	0,48 g

Kopolymer methakrylové kyseliny a ethylakrylátu (18,6 g) (Eudragit L100-55, Röhm Pharma) byl rozpuštěn ve směsi ethanolu (143,6 g) a vody (89,3 g) a přidán roztok polyethylenglykolu o molekulové hmotnosti 6000 g.mol⁻¹ (Polyglykol 6000, Hoechst) (3,1 g) ve vodě (6,4 g) a talek (4,3 g).

Takto připravená disperze byla rozstříkována na jádra tak, aby jedna tableta byla potažena 26 mg potahového filmu, tj. potahový film tvořil 4,5 % hmot. vzhledem k hmotnosti jádra.

Po vysušení (20 h, 35 °C) byly tablety dále potaženy barevným potahem podle příkladu 4. Byly připraveny třífázové

farmaceutické formy - tablety o hmotnosti 621 mg.

Rozpouštěcí test (rychlost uvolňování)

Aparatura: aparatura 1 (USP 23), 100 ot/min

Medium: 0-2 h: umělé žaludeční šťávy, pH 1,2, 1000 ml

2-24 h: 1% laurylsulfát sodný v umělých střevních
šťávách, pH 6,9, 4000 ml

Teplota: 37 °C

Kvantitativní analýza: UV spektrometrie, 340 nm

Tabulka 6: Množství uvolněného nifedipinu v procentech vs.
doba rozpouštění

Doba rozpouštění (hodiny)	Množství uvolněného nifedipinu (%)
2	1,0
4	10,7
6	21,0
8	29,9
12	52,3
18	87,2
20	95,1
24	101,8

Z tabulky 6 je zřejmé, že během 24 hodin byla účinná složka z třífázového přípravku uvolňována konstantní rychlostí.

Příklad 6

Třífázová farmaceutická forma s konstantním a řízeným uvolňováním obsahující 30 mg nifedipinu

Obsah jedné tablety

JÁDRO:

Nifedipin	30,0 mg
Polyvinylpyrrolidon K30	75,0 mg
Laurylsulfát sodný	2,4 mg
Hydroxypropylmethylcelulóza 50 mPa	101,9 mg
Hydroxypropylmethylcelulóza 100 000 mPa	83,9 mg
Ludipress	70,0 mg
Talek	6,0 mg
Magnesium stearát	0,8 mg

POTAHOVÝ FILM

Hydroxypropylmethylcelulóza ftalát	18,2 mg
Triethylcitrát	1,8 mg
Hydroxypropylmethylcelulóza	3,0 mg
Hydroxypropylcelulóza	3,0 mg
Talek	0,5 mg
Oxid titaničitý	1,9 mg
Syntetický oxid železitý hydrát	0,6 mg
Polyethylenglykol 400	1,6 mg
Karnaubský vosk	0,1 mg

Jádra byla připravena postupem podle příkladu 1 a potahový film postupem podle příkladu 4. Byly připraveny třífázové farmaceutické formy - tablety o hmotnosti 400 mg.

Rozpouštěcí test (rychlost uvolňování)

Aparatura: aparatura 1 (USP 23), 100 ot/min

Medium: 0-2 h: 1,3% laurylsulfát sodný v 0,1 mol/l HCl,
750 ml

2-24 h: 1% laurylsulfát sodný ve fpátovém pufru

pH 6,8, 1000 ml

Teplota: 37 °C

Kvantitativní analýza: UV spektrometrie, 340 nm

Tabulka 7: Množství uvolněného nifedipinu v procentech vs.
doba rozpouštění

Doba rozpouštění (hodiny)	Množství uvolněného nifedipinu (%)
2	3,6
4	14,4
6	27,1
8	38,9
12	59,1
18	88,4
24	102,8

Z tabulky 7 je zřejmé, že během 24 hodin byla účinná složka z třífázového přípravku uvolňována konstantní rychlostí.

Příklad 7

Třífázová farmaceutická forma s konstantním a řízeným uvolňováním obsahující 90 mg nifedipinu

Obsah jedné tablety

JÁDRO:

Nifedipin	90,0 mg
Polyvinylpyrrolidon K25	225,0 mg
Laurylsulfát sodný	7,2 mg
Hydroxypropylmethylcelulóza 50 mPa	226,6 mg
Hydroxypropylmethylcelulóza 100 000 mPa	115,2 mg
Ludipress	80,0 mg
Talek	8,0 mg
Magnesium stearát	8,0 mg

POTAHOVÝ FILM

Hydroxypropylmethylcelulóza ftalát	51,8 mg
Triethylcitrát	5,2 mg
Hydroxypropylmethylcelulóza	6,0 mg
Hydroxypropylcelulóza	6,0 mg
Talek	1,0 mg
Oxid titaničitý	3,9 mg
Syntetický oxid železitý hydrát	1,1 mg
Polyethylenglykol 400	2,0 mg
Karnaubský vosk	0,6 mg

Jádra byla připravena postupem podle příkladu 1 a potahový film postupem podle příkladu 4. Byly připraveny třífázové farmaceutické formy - tablety o hmotnosti 837 mg.

Rozpouštěcí test (rychlost uvolňování)

Aparatura: aparatura 1 (USP 23), 100 ot/min

Medium: 0,1 % Tween 80 (polyoxyethylen(20)sorbitan monooleát) v umělých žaludečních šťávách, pH 1,2,

4000 ml

Teplota: 37 °C

Kvantitativní analýza: UV spektrometrie, 340 nm

Tabulka 8: Množství uvolněného nifedipinu v procentech vs.
doba rozpouštění

Doba rozpouštění (hodiny)	Množství uvolněného nifedipinu (%)
2	3,2
4	13,2
8	30,1
12	49,3
16	62,0
20	84,7
24	99,9

Z tabulky 8 je zřejmé, že během 24 hodin byla účinná složka z třífázového přípravku uvolňována konstantní rychlostí.

Příklad 8

Třífázová farmaceutická forma s konstantním a řízeným uvolňováním obsahující 40 mg nicardipin hydrochloridu

Obsah jedné tablety

Nicardipin hydrochlorid	40,0 mg
Polyvinylpyrrolidon K25	25,0 mg
Laurylsulfát sodný	2,0 mg
Hydroxypropylmethylcelulóza 50 mPa	160,4 mg
Hydroxypropylmethylcelulóza 4000 mPa	142,4 mg
Precirol ATO 5	2,5 mg
Hydroxypropylcelulóza	20,0 mg
Mikrokrystalická celulóza	53,5 mg
Talek	3,0 mg
Kyselina stearová	1,3 mg

Jádra byla připravena postupem podle příkladu 1 a potahový film postupem podle příkladu 4. Byly připraveny třífázové farmaceutické formy - tablety o hmotnosti 484 mg.

Rozpouštěcí test (rychlost uvolňování)

Aparatura: aparatura 1 (USP 23), 100 ot/min

Medium: 0,1 % Tween 80 (polyoxyethylen(20)sorbitan monooleát) v umělých žaludečních šťávách, pH 1,2, 4000 ml

Teplota: 37 °C

Kvantitativní analýza: UV spektrometrie, 358 nm

Tabulka 9: Množství uvolněného nicardipin hydrochloridu
v procentech vs. doba rozpouštění

Doba rozpouštění (hodiny)	Množství uvolněného nicardipin hydrochloridu (%)
2	3,4
4	13,2
6	21,8
8	30,2
12	52,0
14	58,3
16	67,0
18	78,5
20	87,7
22	96,2
24	100,8

Z tabulky 9 je zřejmé, že během 24 hodin byla účinná složka z třífázového přípravku uvolňována konstantní rychlostí.

Průmyslová využitelnost

Vynález přináší novou třífázovou farmaceutickou formu s konstantním a řízeným uvolňováním účinné složky. Forma je zejména vhodná pro účinné látky špatně rozpustné ve vodě, vyskytující se v amorfním či polymorfním stavu. Forma je určena na jednorázové denní podávání jako tablety nebo kapsle.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Trífázová farmaceutická forma s konstantním a řízeným uvolňováním amorfnní účinné složky na jednorázové denní perorální podávání, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje jádro tvořené první a druhou fází, kde

první fáze obsahuje amorfnní účinnou látku v množství 0,05 až 300 mg, ve vodě rozpustný polymerní polyvinylpyrrolidon v množství 1 až 40 % hmot. vzhledem k celkové hmotnosti farmaceutické formy, povrchově aktivní látku v množství 0,1 až 20 % hmot. vzhledem k celkové hmotnosti farmaceutické formy, a celulóзовý ether v množství 10 až 70 % hmot. vzhledem k celkové hmotnosti farmaceutické formy; a

druhá fáze obsahuje celulóзовý ether v množství 5 až 40 % hmot. vzhledem k celkové hmotnosti farmaceutické formy, směs mono-, di- a triglyceridů v množství 0 až 10 % hmot. vzhledem k celkové hmotnosti farmaceutické formy a běžná adjuvans;

a potahový film tvořený třetí fází sestávající z esteru hydroxypropylmethylcelulózy s ftalanhydridem, přičemž potah tvoří 2 až 10 % hmotnosti jádra, nebo z kopolymeru kyseliny methakrylové a ethylakrylátu, přičemž potah tvoří 2 až 15 % hmotnosti jádra, a běžnými adjuvans.

2. Trífázová farmaceutická forma podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že účinná složka je volena, ne však výhradně, z účinných látek s funkcí analgetik, antikonvulsiv, antiparkisonik, anestetik, antibiotik, antimalarik, antihypertensiv, antihistaminik, antipyretik, alfa-blokátorů, alfa-adrenergických agonistů, baktericidních látek, bronchodilatátorů, beta-adrenergických stimulátorů, beta-adrenergických blokátorů, kontraktiv, kardiovaskulárních účinných látek, inhibitorů kalciových kanálů, diuretik, hypnotik, hormonů, hyperglykemik, myorelaxans a kontraktiv,

parasymptomimetik, sedativ, sympatomimetik,
trankvilizérů, antimigrenik, vitamínů.

3. Třífázová farmaceutická forma podle nároku 1,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že účinná složka
je nifedipin.
4. Třífázová farmaceutická forma podle nároku 1,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že účinná složka
je felodipin.
5. Třífázová farmaceutická forma podle nároku 1,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že účinná složka
je nifedipin hydrochlorid.
6. Třífázová farmaceutická forma podle nároku 1,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že účinná složka
je amlodipin benzensulfonát.
7. Třífázová farmaceutická forma podle nároku 1,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že účinná složka
je fenofibrát.
8. Třífázová farmaceutická forma podle nároku 1,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že první fáze
farmaceutické formy obsahuje ve vodě rozpustný polymerní
polyvinylpyrrolidon o průměrné molekulové hmotnosti
v rozmezí 2000 až 1 100 000 g.mol⁻¹.
9. Třífázová farmaceutická forma podle nároku 1,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že první fáze
farmaceutické formy obsahuje ve vodě rozpustný polymerní
polyvinylpyrrolidon o hodnotě K v rozmezí 10 až 95.
10. Třífázová farmaceutická forma podle nároku 1,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že první fáze
farmaceutické formy obsahuje povrchově aktivní látku

volenou, ne však výhradně, z látek jako je laurylsulfát sodný, různé typy poloxamerů, přírodní nebo syntetické lecitiny a estery sorbitu s různými mastnými kyselinami, estery polyethylensorbitu s různými mastnými kyselinami, deriváty polyoxyethylovaného kastorového oleje, deriváty polyoxyethylovaného hydrogenovaného kastorového oleje, estery polyoxyethylenu s různými mastnými kyselinami.

11. Třífázová farmaceutická forma podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že první fáze farmaceutické formy obsahuje celulóзовý ether volený, ne však výhradně, z látek jako je methylcelulóza, ethylcelulóza, hydroxyethylcelulóza, propylcelulóza, hydroxypropylcelulóza, hydroxypropylmethylcelulóza, karboxymethylcelulóza.
12. Třífázová farmaceutická forma podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že první fáze farmaceutické formy obsahuje celulóзовý ether o průměrné molekulové hmotnosti 5000 až 50 000 g.mol⁻¹.
13. Třífázová farmaceutická forma podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že první fáze farmaceutické formy obsahuje celulóзовý ether hydroxypropylmethylcelulózu s obsahem 19 až 30 % methoxy skupin a 4 až 12 % hydroxypropoxy skupin.
14. Třífázová farmaceutická forma podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že druhá fáze farmaceutické formy obsahuje celulóзовý ether volený, ne však výhradně, z látek jako je methylcelulóza, ethylcelulóza, hydroxyethylcelulóza, propylcelulóza, hydroxypropylcelulóza, hydroxypropylmethylcelulóza, karboxymethylcelulóza.
15. Třífázová farmaceutická forma podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že druhá fáze

farmaceutické formy obsahuje celulóзовý ether o průměrné molekulové hmotnosti 50 000 až 300 000 g.mol⁻¹.

16. Třífázová farmaceutická forma podle nároku 1, v y z n a ě u j í c í s e t í m , že druhá fáze farmaceutické formy obsahuje celulóзовý ether hydroxypropylmethylcelulózu s obsahem 19 až 30 % methoxy skupin a 4 až 12 % hydroxypropoxy skupin.
17. Třífázová farmaceutická forma podle nároku 1, v y z n a ě u j í c í s e t í m , že druhá fáze farmaceutické formy obsahuje směs mono-, di- a triglyceridů, sestávající z 20 až 60 % hmot. triglyceridů, 25 až 65 % hmot. diglyceridů, 10 až 20 % hmot. monoglyceridů a 0 až 5 % hmot. glycerolu.
18. Třífázová farmaceutická forma podle nároku 1, v y z n a ě u j í c í s e t í m , že směs mono-, di- a triglyceridů je volena, ne však výhradně, z látek jako jsou směs glycerol mono-, di- a tristearátů, směs glycerol mono-, di- a tripalmitátů, směs glycerol mono-, di- a trioleátů, směs glycerol mono-, di- a tripalmitostearátů.
19. Třífázová farmaceutická forma podle nároku 1, v y z n a ě u j í c í s e t í m , že druhá fáze farmaceutické formy obsahuje adjuvans volené, ne však výhradně, z látek jako jsou laktóza, škrob, sacharóza, želatina, karboxymethylcelulóza, polyvinylpyrrolidon, zesíťovaný polyvinylpyrrolidon, magnesium stearát, kalcium stearát, aluminium silikát, kyselina palmitová, kyselina stearová, silikonovaný talek.
20. Třífázová farmaceutická forma podle nároku 1, v y z n a ě u j í c í s e t í m , že třetí fázi farmaceutické formy tvoří potahový film sestávající z esteru hydroxypropylmethylcelulózy s ftalanhydridem,

který obsahuje 18 až 25 % methoxy skupin a 4 až 12 % hydroxypropoxy skupin a 20 až 35 % karboxybenzoyl skupin.

21. Třífázová farmaceutická forma podle nároku 1, vyznačující se tím, že třetí fázi farmaceutické formy tvoří potahový film sestávající z esteru hydroxypropylmethylelulózy s ftalanhydridem o průměrné molekulové hmotnosti 2000 až 100 000 g.mol⁻¹.

22. Třífázová farmaceutická forma podle nároku 1, vyznačující se tím, že třetí fázi farmaceutické formy tvoří potahový film sestávající z kopolymeru kyseliny methakrylové a ethylakrylátu, který obsahuje 40 až 50 % methakrylových skupin.

23. Třífázová farmaceutická forma podle nároku 1, vyznačující se tím, že třetí fázi farmaceutické formy tvoří potahový film sestávající z kopolymeru kyseliny methakrylové a ethylakrylátu o průměrné molekulové hmotnosti 100 000 až 300 000 g.mol⁻¹.

24. Třífázová farmaceutická forma podle nároku 1, vyznačující se tím, že třetí fáze farmaceutické formy obsahuje adjuvans volené, ne však výhradně, z látek jako jsou polyethylenglykoly o různých molekulových hmotnostech, triacetin, dibutylsebakát, triethylcitrát; celulóзовé ethery jako je hydroxypropylcelulóza a hydroxypropylmethylelulóza, aditiva jako je talek; pigmenty jako jsou syntetické železité oxidy, hydráty syntetických železitých oxidů, oxid titaničitý.

25. Třífázová farmaceutická forma podle nároku 1, vyznačující se tím, že hmotnostní poměr ve vodě rozpustného polyvinylpyrrolidonu k celulóзовému etheru v první fázi třífázové

farmaceutické formy je v rozmezí 1:10 až 10:1.

26. Třífázová farmaceutická forma podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že hmotnostní poměr ve vodě rozpustného polyvinylpyrrolidonu k celulóзовému etheru v první fázi třífázové farmaceutické formy je v rozmezí 1:3 až 3:1.
27. Třífázová farmaceutická forma podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že hmotnostní poměr povrchově aktivní látky k účinné složce je v rozmezí 0,1:100 až 10:1.
28. Třífázová farmaceutická forma podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že hmotnostní poměr povrchově aktivní látky k účinné složce je v rozmezí 0,5:100 až 3:1.
29. Třífázová farmaceutická forma podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že hmotnostní poměr amorfnní účinné složky, ve vodě rozpustného polyvinylpyrrolidonu a celulóзовého etheru v první fázi třífázové farmaceutické formy je v rozmezí 1:20:30 až 10:2:1.
30. Třífázová farmaceutická forma podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že hmotnostní poměr amorfnní účinné složky, ve vodě rozpustného polyvinylpyrrolidonu a celulóзовého etheru v první fázi třífázové farmaceutické formy je v rozmezí 1:2:3 až 3:2:1.
31. Třífázová farmaceutická forma podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že hmotnostní poměr celulóзовého etheru v první fázi k celulóзовému etheru v druhé fázi je v rozmezí 5:1 až 1:5.

32. Třífázová farmaceutická forma podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že hmotnostní poměr celulóзовého etheru v první fázi k celulóзовému etheru v druhé fázi je v rozmezí 3:1 až 1:3.
33. Třífázová farmaceutická forma podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že má formu tablet nebo kapslí.
34. Způsob přípravy třífázové farmaceutické formy s konstantním a řízeným uvolňováním amorfni účinné složky na jednorázové denní perorální podávání, která obsahuje jádro tvořené první a druhou fází, kde první fáze obsahuje amorfni účinnou látku v množství 0,05 až 300 mg, ve vodě rozpustný polymerní polyvinylpyrrolidon v množství 1 až 40 % hmot. vzhledem k celkové hmotnosti farmaceutické formy, povrchově aktivní látku v množství 0,1 až 20 % hmot. vzhledem k celkové hmotnosti farmaceutické formy, a celulóзовý ether v množství 10 až 70 % hmot. vzhledem k celkové hmotnosti farmaceutické formy; druhá fáze obsahuje celulóзовý ether v množství 5 až 40 % hmot. vzhledem k celkové hmotnosti farmaceutické formy, směs mono-, di- a triglyceridů v množství 0 až 10 % hmot. vzhledem k celkové hmotnosti farmaceutické formy a běžná adjuvans; a potahový film tvořící třetí fázi sestávající z esteru hydroxypropylmethylcelulózy s ftalanhydridem, přičemž potah tvoří 2 až 10 % hmotnosti jádra, nebo z kopolymeru kyseliny methakrylové a ethylakrylátu, přičemž potah tvoří 2 až 15 % hmotnosti jádra, a běžných adjuvans, v y z n a č u j í c í s e t í m , že účinná složka, povrchově aktivní látka a ve vodě rozpustný polymerní polyvinylpyrrolidon se rozpustí v organickém rozpouštědle při 30 až 70 °C, připravený roztok se rozstříkuje ve fluidním loži granulátoru na celulóзовý ether, získaný granulát se homogenně smíchá s celulóзовým etherem a dalšími běžnými adjuvans při laboratorní teplotě

a granulát se komprimuje do tablet, které jsou pak potaženy potahovým filmem.

35. Způsob přípravy třífázové farmaceutické formy podle nároku 34, v y z n a č u j í c í s e t í m , že organická rozpouštědla jsou volena ze skupin: alkoholy, ketony, estery, ethery, alifatické uhlovodíky, halogenované uhlovodíky, cykloalifatické uhlovodíky, aromatické uhlovodíky, heterocyklické uhlovodíky nebo jejich směsi.
36. Způsob přípravy třífázové farmaceutické formy podle nároku 34, v y z n a č u j í c í s e t í m , že použité organické rozpouštědlo je voleno z rozpouštědel ethanol, methanol, isopropanol, n-butanol, aceton, diethylether, ethylacetát, isopropylacetát, methylacetát, dichlormethan, chloroform, směsi těchto rozpouštědel jako ethanol s acetonem, methanol s acetonem, dichlormethan s methanolem a jejich směsi.
37. Způsob přípravy třífázové farmaceutické formy podle nároku 34, v y z n a č u j í c í s e t í m , že účinná složka je volena, ne však výhradně, z účinných látek s funkcí analgetik, antikonvulsiv, antiparkisonik, anestetik, antibiotik, antimalarik, antihypertensiv, antihistaminik, antipyretik, alfa-blokátorů, alfa-adrenergických agonistů, baktericidních látek, bronchodilatátorů, beta-adrenergických stimulátorů, beta-adrenergických blokátorů, kontraceptiv, kardiovaskulárních účinných látek, inhibitorů kalciových kanálů, diuretik, hypnotik, hormonů, hyperglykemik, myorelaxans a kontraktiv, parasympatomimetik, sedativ, sympatomimetik, trankvilizérů, antimigrenik, vitamínů.
38. Způsob přípravy třífázové farmaceutické formy podle nároku 34, v y z n a č u j í c í s e t í m , že účinná složka je nifedipin.

25.01.98

39. Způsob přípravy třífázové farmaceutické formy podle nároku 34, v y z n a č u j í c í s e t í m , že účinná složka je felodipin.
40. Způsob přípravy třífázové farmaceutické formy podle nároku 34, v y z n a č u j í c í s e t í m , že účinná složka je nicardipin hydrochlorid.
41. Způsob přípravy třífázové farmaceutické formy podle nároku 34, v y z n a č u j í c í s e t í m , že účinná složka je amlodipin benzensulfonát.
42. Způsob přípravy třífázové farmaceutické formy podle nároku 34, v y z n a č u j í c í s e t í m , že účinná složka je fenofibrát.
43. Způsob přípravy třífázové farmaceutické formy podle nároku 34, v y z n a č u j í c í s e t í m , že první fáze farmaceutické formy obsahuje ve vodě rozpustný polymerní polyvinylpyrrolidon o průměrné molekulové hmotnosti v rozmezí 2000 až 1 100 000 g.mol⁻¹.
44. Způsob přípravy třífázové farmaceutické formy podle nároku 34, v y z n a č u j í c í s e t í m , že první fáze farmaceutické formy obsahuje ve vodě rozpustný polymerní polyvinylpyrrolidon o hodnotě K v rozmezí 10 až 95.
45. Způsob přípravy třífázové farmaceutické formy podle nároku 34, v y z n a č u j í c í s e t í m , že první fáze farmaceutické formy obsahuje povrchově aktivní látku volenou, ne však výhradně, z látek jako je laurylsulfát sodný, různé typy poloxamerů, přírodní nebo syntetické lecitiny a estery sorbitu s různými mastnými kyselinami, estery polyethylensorbitu s různými mastnými kyselinami, deriváty polyoxyethylovaného kastorového

oleje, deriváty polyoxyethylovaného hydrogenovaného kastorového oleje, estery polyoxyethylenu s různými mastnými kyselinami.

46. Způsob přípravy třífázové farmaceutické formy podle nároku 34, v y z n a č u j í c í s e t í m , že první fáze farmaceutické formy obsahuje celulóзовý ether volený, ne však výhradně, z látek jako je methylcelulóza, ethylcelulóza, hydroxyethylcelulóza, propylcelulóza, hydroxypropylcelulóza, hydroxypropylmethylcelulóza, karboxymethylcelulóza.
47. Způsob přípravy třífázové farmaceutické formy podle nároku 34, v y z n a č u j í c í s e t í m , že první fáze farmaceutické formy obsahuje celulóзовý ether o průměrné molekulové hmotnosti 5000 až 50 000 g.mol⁻¹.
48. Způsob přípravy třífázové farmaceutické formy podle nároku 34, v y z n a č u j í c í s e t í m , že první fáze farmaceutické formy obsahuje celulóзовý ether hydroxypropylmethylcelulózu s obsahem 19 až 30 % methoxy skupin a 4 až 12 % hydroxypropoxy skupin.
49. Způsob přípravy třífázové farmaceutické formy podle nároku 34, v y z n a č u j í c í s e t í m , že druhá fáze farmaceutické formy obsahuje celulóзовý ether volený, ne však výhradně, z látek jako je methylcelulóza, ethylcelulóza, hydroxyethylcelulóza, propylcelulóza, hydroxypropylcelulóza, hydroxypropylmethylcelulóza, karboxymethylcelulóza.
50. Způsob přípravy třífázové farmaceutické formy podle nároku 34, v y z n a č u j í c í s e t í m , že druhá fáze farmaceutické formy obsahuje celulóзовý ether o průměrné molekulové hmotnosti 50 000 až 300 000 g.mol⁻¹.

51. Způsob přípravy třífázové farmaceutické formy podle nároku 34, v y z n a č u j í c í s e t í m , že druhá fáze farmaceutické formy obsahuje celulóзовý ether hydroxypropylmethylcelulózu s obsahem 19 až 30 % methoxy skupin a 4 až 12 % hydroxypropoxy skupin.
52. Způsob přípravy třífázové farmaceutické formy podle nároku 34, v y z n a č u j í c í s e t í m , že druhá fáze farmaceutické formy obsahuje směs mono-, di- a triglyceridů, sestávající z 20 až 60 % hmot. triglyceridů, 25 až 65 % hmot. diglyceridů, 10 až 20 % hmot. monoglyceridů a 0 až 5 % hmot. glycerolu.
53. Způsob přípravy třífázové farmaceutické formy podle nároku 34, v y z n a č u j í c í s e t í m , že směs mono-, di- a triglyceridů je volena, ne však výhradně, z látek jako jsou směs glycerol mono-, di- a tristearátů, směs glycerol mono-, di- a tripalmitátů, směs glycerol mono-, di- a trioleátů, směs glycerol mono-, di- a tripalmitostearátů.
54. Způsob přípravy třífázové farmaceutické formy podle nároku 34, v y z n a č u j í c í s e t í m , že druhá fáze farmaceutické formy obsahuje adjuvans volené, ne však výhradně, z látek jako jsou laktóza, škrob, sacharóza, želatina, karboxymethylcelulóza, polyvinylpyrrolidon, zesíťovaný polyvinylpyrrolidon, magnesium stearát, kalcium stearát, aluminium silikát, kyselina palmitová, kyselina stearová, silikonovaný talek.
55. Způsob přípravy třífázové farmaceutické formy podle nároku 34, v y z n a č u j í c í s e t í m , že třetí fázi farmaceutické formy tvoří potahový film sestávající z esteru hydroxypropylmethylcelulózy s ftalanhydridem, který obsahuje 18 až 25 % methoxy skupin a 4 až 12 % hydroxypropoxy skupin a 20 až 35 %

karboxybenzoyl skupin.

56. Způsob přípravy třífázové farmaceutické formy podle nároku 34, v y z n a č u j í c í s e t í m , že třetí fázi farmaceutické formy tvoří potahový film sestávající z esteru hydroxypropylmethylcelulózy s ftalanhydridem o průměrné molekulové hmotnosti 2000 až 100 000 g.mol⁻¹.

57. Způsob přípravy třífázové farmaceutické formy podle nároku 34, v y z n a č u j í c í s e t í m , že třetí fázi farmaceutické formy tvoří potahový film sestávající z kopolymeru kyseliny methakrylové a ethylakrylátu, který obsahuje 40 až 50 % methakrylových skupin.

58. Způsob přípravy třífázové farmaceutické formy podle nároku 34, v y z n a č u j í c í s e t í m , že třetí fázi farmaceutické formy tvoří potahový film sestávající z kopolymeru kyseliny methakrylové a ethylakrylátu o průměrné molekulové hmotnosti 100 000 až 300 000 g.mol⁻¹.

59. Způsob přípravy třífázové farmaceutické formy podle nároku 34, v y z n a č u j í c í s e t í m , že třetí fáze farmaceutické formy obsahuje adjuvans volené, ne však výhradně, z látek jako jsou polyethylenglykoly o různých molekulových hmotnostech, triacetin, dibutylsebakát, triethylcitrát; celulózové ethery jako je hydroxypropylcelulóza a hydroxypropylmethylcelulóza, aditiva jako je talek; pigmenty jako jsou syntetické železité oxidy, hydráty syntetických železitých oxidů, oxid titaničitý.

60. Způsob přípravy třífázové farmaceutické formy podle nároku 34, v y z n a č u j í c í s e t í m , že hmotnostní poměr ve vodě rozpustného polyvinylpyrrolidonu

k celulóзовému etheru v první fázi třífázové farmaceutické formy je v rozmezí 1:10 až 10:1.

61. Způsob přípravy třífázové farmaceutické formy podle nároku 34, v y z n a č u j í c í s e t í m , že hmotnostní poměr ve vodě rozpustného polyvinylpyrrolidonu k celulóзовému etheru v první fázi třífázové farmaceutické formy je v rozmezí 1:3 až 3:1.
62. Způsob přípravy třífázové farmaceutické formy podle nároku 34, v y z n a č u j í c í s e t í m , že hmotnostní poměr povrchově aktivní látky k účinné složce je v rozmezí 0,1:100 až 10:1.
63. Způsob přípravy třífázové farmaceutické formy podle nároku 34, v y z n a č u j í c í s e t í m , že hmotnostní poměr povrchově aktivní látky k účinné složce je v rozmezí 0,5:100 až 3:1.
64. Způsob přípravy třífázové farmaceutické formy podle nároku 34, v y z n a č u j í c í s e t í m , že hmotnostní poměr amorfni účinné složky, ve vodě rozpustného polyvinylpyrrolidonu a celulóзовého etheru v první fázi třífázové farmaceutické formy je v rozmezí 1:20:30 až 10:2:1.
65. Způsob přípravy třífázové farmaceutické formy podle nároku 34, v y z n a č u j í c í s e t í m , že hmotnostní poměr amorfni účinné složky, ve vodě rozpustného polyvinylpyrrolidonu a celulóзовého etheru v první fázi třífázové farmaceutické formy je v rozmezí 1:2:3 až 3:2:1.
66. Způsob přípravy třífázové farmaceutické formy podle nároku 34, v y z n a č u j í c í s e t í m , že hmotnostní poměr celulóзовého etheru v první fázi k celulóзовému etheru v druhé fázi je v rozmezí 5:1 až

1:5.

67. Způsob přípravy třífázové farmaceutické formy podle nároku 34, v y z n a č ů j í c í s e t í m , že hmotnostní poměr celulóзовého etheru v první fázi k celulóзовému etheru v druhé fázi je v rozmezí 3:1 až 1:3.

68. Způsob přípravy třífázové farmaceutické formy podle nároku 34, v y z n a č ů j í c í s e t í m , že má formu tablet nebo kapslí.

Obr. 1: Schematické znázornění třífázové farmaceutické formy

