

# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

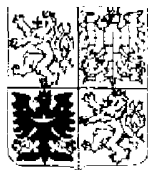
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

**1991-97**

(19)

ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLového  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **24. 06. 97**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **28.06.96**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **96/671988**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14. 01. 97**  
(Věstník č. 1/97)

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>:

**A 61 K 47/30**

(71) Přihlašovatel:

MCNEIL-PPC, INC., Skillman, NJ, US;

(72) Původce:

Devlin Brid T., Conshohocken, PA, US;

Hoy Michael R., Sellersville, PA, US;

(74) Zástupce:

Čermák Karel Dr., Národní 32, Praha 1,  
11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Plnicí materiál pro měkkou želatinovou  
farmaceutickou dávkovou formu obsahují-  
cí činidlo snižující nadýmání**

(57) Anotace:

Řešení se týká polotuhého materiálu obsahujícího antiflatulent pro plnění měkké želatinové kapsle obsahující terapeuticky účinné množství antiflatulentu. Tento polotuhý materiál je dostatečně viskózní na to, aby nemohl být při pokojové teplotě snadno odsán z kapsle pomocí injekční stříkačky.

CZ 1991-97 A3

Plnivový materiál pro měkkou želatinovou farmaceutickou dávkovou formu obsahující činidlo zmírňující nadýmání

#### Oblast techniky

Vynález se týká želatinové kapsle plněné polotuhým materiálem obsahujícím terapeuticky účinné množství činidla zmírňujícího nadýmání.

#### Dosavadní stav techniky

V posledních letech se staly měkké želatinové kapsle nebo měkké elastické želatinové kapsle populární dávkovací formou pro orální podání terapeutických činidel, zejména pro celou řadu léčiv. Tyto kapsle se zpravidla plní kapalinou, která obsahuje účinnou složku. Vzhledem k měkkému a elastickému charakteru těchto kapslí někteří pacienti soudí o těchto kapslích, že jsou snadněji polykatebné, než běžné tablety nebo kapsle. Protože dávková forma se zpravidla polyká, není nezbytné použít pro zamaskování nepříjemné chuti léčiva žádnou příchut' nebo jiné maskování. Měkké želatinové kapsle jsou rovněž výhodné pro objemné kapaliny, protože se snadněji transportují a eliminují nutnost naměřit před dávkováním přesné množství kapaliny, která se má aplikovat.

Plnící materiál použitý v měkké želatinové kapsli zpravidla obsahuje léčivo rozpuštěné nebo dispergované v nosiči, který je slučitelný se stěnou kapsle. Kromě kapalin

navrhuje patent US 4,935,243 (L. Borkan a kol.), že plnivový materiál může mít rovněž formu polotuhého, tuhého nebo gelového materiálu. Běžné tablety nebo pelety, které obsahují účinnou složku, jsou příkladem pevných plnivových materiálů, které lze zapouzdřit uvnitř měkké želatinové kapsle.

Polotuhý (disperzní) plnivový materiál je diskutován v patentu US 4,486,412 (D. Shah a kol.). Plnivový materiál obsahuje orálně podanou antacidní sůl, která je dispergována v bezvodém kapalném nosiči, jehož podstatnou část tvoří jeden nebo několik polyalkylenglykolů a malou část polyoly se 2 až 5 atomy uhlíku, např. propylenglykol nebo glycerin. Tento nosič tvoří stabilní disperzi antacidní soli a tvoří povlak na antacidních částicích, který zabraňuje reakci těchto částic se stěnou měkké želatinové kapsle. Disperze může případně obsahovat polysiloxanové činidlo zmírňující nadýmání, např. produkt simethicone. Tyto případné složky tvoří 0 až 5 % hmotnosti celkové disperze.

Patent US 4,708,834 (Cohen a kol.) navrhuje dávkovou formu s regulovaně uvolňovanou léčivou složkou, která je tvořena měkkou želatinovou kapslí, obalující vodou rozpustnou, nebo dispergovatelnou zgelovatělou polymerní matricí. Plnivový materiál obsahuje vodný roztok nebo disperzi polysacharidové pryskyřice, farmaceuticky účinné složky a případně alkohol. Kapalně plnivo se zavede do měkké želatinové kapsle, která obsahuje kationtové želatinační činidlo, které způsobí, že kapalně plnivo po zabudování do obalu kapsle zgelovává. Alkohol, který je možné použít v plnivu zahrnuje kapalně polyethylenglykoly,

nízké alkanoly, polyoly se 2 až 4 atomy uhlíku a jejich směsi.

Patent US 5,071,643 (M. Yu a kol.) rovněž popisuje použití polyethylenglykolů (PEG) jako plnivového materiálu v měkkých želatinových dávkových formách. Pro kapalná plniva jsou výhodné polyethylenglykoly, mající průměrnou molekulovou hmotnost 400 až 600, pro polotuhá plniva jsou výhodné polyethylenglykoly s průměrnou molekulovou hmotností 800 až 10 000 a pro tuhá plniva jsou výhodné polyethylenglykoly s průměrnou molekulovou hmotností 10 000 až 100 000.

Remington's Pharmaceutical Sciences 18. vydání, kap. 83, str. 1 539-1 540 (1990) uvádí, že želatinační činidla použitá pro výrobu gelů pro farmaceutické a kosmetické produkty zahrnují alginát sodný a triethanolamin.

Publikace PCT WO 91/07950 popisuje měkkou nebo dvoudílnou tvrdou želatinovou kapslovou skořápku obsahující benzodiazepin rozpuštěný nebo suspendovaný v gelu. Tento gel obsahuje alespoň 63 hm. % polyethylenglykolu 600, alespoň 4 hm. % polyethylenglykolu 4 000 nebo 6 000 a alespoň 21 hm. % polyethylenglykolu 600 až 4 000. Toto gelové plnivo nemůže být aplikováno při pokojové teplotě pomocí injekční stříkačky, což znemožňuje osobám, které by chtěly zneužít kapsle naplněné kapalinou pro intravenózní aplikaci, tuto kapalnou náplň k uvedenému účelu zneužít.

Maďarský patent US 203,477, publikovaný 28.1. 1991 popisuje tuhou disperzi antifatulantu, neboli činidla snižujícího nadýmání, obsahující poly(dimethylsilikon) jako

dispergovanou fází ve vodou rozpustném nosiči. Tato disperze rovněž obsahuje makromolekulární pomocnou látku tvořící mřížku a/nebo síťující, a tím zvyšující viskozitu, jakou je například polyvinylchlorid, polyakrylová kyselina nebo polyvinylpyrrolidon a/nebo anorganické ztužující činidlo, např. fosforečnan vápenatý, polohydrát síranu vápenatého nebo hydrogenfosforečnan vápenatý. Příklad 1 uvádí tuhou hmotu obsahující 60 g polyethylenglykolu, 15 g polyvinylchloridu a 25 g aktivovaného produktu dimethicone (produkt simethicone), která může být namleta a použita jako náplň do tuhých želatinových kapslí nebo pro výrobu tablet.

Francouzská patentová přihláška č. 2,624,012, publikovaná 9.6.1989 se týká měkké želatinové kapsle, obsahující suspenzi nebo roztok chloralhydrátu ve vysoce viskózním inertním vehikulu. Vhodnými vehikuly pro použití v kapsli jsou např. olejová rozpouštědla minerálních nebo rostlinných olejů, např. olivový olej, arašídový olej, parafinový olej, vazelinový olej nebo směsi několika olejů; kapalný silikon, např. produkt dimethicone nebo produkt simethicone; glykolový polymer, např. polyethylenglykol 600, 800 nebo 1 200; a glykol, jako např. ethylenglykol, propylenglykol nebo glycerol.

Produkt simethicone byl zabudován do sirupu nebo čiré základní kapalně formulace, určené pro orální podání. A. Banga a kol. popisuje v publikaci "Incorporation of Simethicone into Syrup or Clear Base Liquid Orals", Drug Development and Industrial Pharmacy, 15(5), str. 691-704 (1989) různá vehikula pro produkt simethicone, a uvádí, že nejlepších výsledků se dosáhlo při použití

neutralizovaných CARBOPOL (karboxypolymethylenových) pryskyřic v kombinaci s glycerinem a propylenglykolem.

Patenty US 4,772,472 a 4,894,978 (Schonmann a kol.) se týkají želatinových kapslí obsahujících alespoň dvě shodné účinné složky ve dvou různých nosných látkách nebo alespoň dvě rozdílné účinné složky ve dvou shodných nosných látkách. Tyto nosné látky se nacházejí v kapsli vedle sebe, aniž by byly odděleny příčkou nebo dělicí stěnou.

Z výše uvedeného vyplývá, že je třeba poskytnout polotuhý plnivový materiál obsahující činidlo zmírňující nadýmání, neboli antiflatulent, který by bylo možné vhodně použít při zavádění do měkkých želatinových kapslí. Tento plnivový materiál by měl být dostatečně viskózní, aby se znemožnilo jeho odsátí z kapslové skořápky pomocí injekční stříkačky a minimalizovalo se tak možné zneužití produktu. Plnivový materiál by rovněž neměl ovlivňovat odpěňovací vlastnosti zmíněného antiflatulantu.

#### Podstata vynálezu

Jak již bylo uvedeno, vynález poskytuje polotuhý plnivový materiál pro měkkou želatinovou kapsli obsahující polyalkylenglykol a antiflatulentu, neboli činidlo zmírňující nadýmání. Tento polotuhý materiál je dostatečně viskózní, aby nemohl být při pokojové teplotě odsávaný z dávkové formy pomocí injekční stříkačky, která je výhodně vybavena jehlou č. 16 nebo menší. U dalšího provedení vynálezu má plnivový materiál viskozitu přibližně 10 000

až 2 500 000 centipoisů (cP). Polotuhý plnivový materiál nemá nežádoucí účinky na odpěňovací činnost antiflatulentu, například produktu simethicone.

Vynález se týká polotuhého materiálu obsahujícího antiflatulent pro plnění měkké želatinové kapslové farmaceutické dávkové formy. Polotuhý materiál lze použít rovněž pro naplnění tvrdé dvoudílné želatinové kapsle. Viskozita tohoto polotuhého materiálu je rovněž regulována tak, aby nemohl být při pokojové teplotě snadno odstraněn z kapsle pomocí injekční stříkačky. Tento znak pomáhá chránit účinnou složku před možným intravenózním zneužitím.

Výrazem „polotuhý materiál“, jak je zde uvedeno se označuje materiál tvořený alespoň dvěma složkami tvořícími zkondenzovanou hmotu a kapalinu, přičemž tato kapalina je obalena zkondenzovanou hmotou a proniká do ní. Polotuhé plnivové materiály, použité ve fázích podle vynálezu, jsou natolik viskózní, že není možné při pokojové teplotě pomocí injekční stříkačky opatřené jehlou č. 16 nebo menší odsát jejich podstatnější množství, kterým se rozumí množství menší než přibližně 1 g, výhodně menší než přibližně 0,5 g. Polotuhý materiál má výhodně při teplotě 25°C viskozitu přibližně 10 000 až 2 500 000 centipoisů (cP), výhodněji přibližně 400 000 až 2 000 000 cP.

Polotuhý materiál podle vynálezu obsahuje polyalkylenglykol. Vhodnými polyalkylenglykoly jsou například polyethylenglykoly (PEGs) mající průměrnou molekulovou hmotnost přibližně 400 až 20 000, výhodně přibližně 400 3 350. Polotuhý materiál zpravidla obsahuje

přibližně 30 až 70 %, výhodně přibližně 40 až 60 % polyalkylenglykolu. Není-li stanoveno jinak, budou zde citovaná procenta znamenat hmotnostní procenta vztažená k celkové hmotnosti polotuhého plnivového materiálu, tj. jak polotuhého materiálu, tak činidla snižujícího nadouvání.

V polotuhém plnivovém materiálu podle vynálezu lze rovněž použít směsi polyethylenglykolu s různými molekulovými hmotnostmi. Tyto směsi budou zpravidla obsahovat polyethylenglykoly s průměrnou molekulovou hmotností 600 nebo nižší smísené s polyethylenglykoly, jejichž střední molekulová hmotnost je vyšší než 600 a dosahuje přibližně až 10 000, v množstvích, která produkují polotuhý materiál. Tyto směsi výhodně obsahují přibližně 0,25 až 5 % polyethylenglykolu s nízkou molekulovou hmotností a přibližně 45 až 50 % polyethylenglykolu s vysokou molekulovou hmotností.

Kromě kapalného polyalkylenglykolu může polotuhý materiál obsahovat jedno nebo několik pomocných činidel, tvořících polotuhé materiály v níže uvedených množstvích (tato množství jsou uvedena v procentech hmotnosti polotuhého materiálu):

| <u>%</u>  | <u>Složka</u>                             |
|-----------|-------------------------------------------|
| 0,05 - 10 | Propylenglykol                            |
| 0,05 - 15 | Prurol Stearic (polyglyceril-6-distearát) |
| 0,05 - 10 | Peceol (glycerololeát)                    |
| 0,05 - 5  | Hydroxypropylcelulóza NF                  |
|           | (KLUCEL HF; 1,150,00 MH)                  |

Polotuhý materiál může obsahovat až 10 % vody.

Činidlo snižující nadýmání, neboli antiflatulent, může být přítomno v dávkové formě v terapeuticky účinném množství. Činidly snižujícími nadýmání, které je vhodné použít v rámci vynálezu jsou například produktu simethicone a produktu dimethicone. Činidlo snižující nadýmání tvoří zpravidla 30 až 70 %, výhodně přibližně 40 až 60 % celkové hmotnosti polotuhého plnivového materiálu. Doba odpěnění polotuhého plnivového materiálu obsahující činidlo snižující nadýmání je výhodně kratší než 15 sekund, výhodně kratší než přibližně 9 sekund.

Do polotuhého plnivového materiálu je možné přidat různé další farmaceuticky přijatelné mastové základy, např. konzervační činidla, např. methylparaben nebo propylparaben, barviva, aromatizující činidla, maziva, činidla zlepšující tekutost, antioxidanty, zvlhčovač

(glycerin), povrchově aktivní činidla, plastifikační činidla, plnivové prostředky a další sloučeniny, činidla a složky, které umožní vyrobit atraktivní konečný produkt.

U výhodného provedení polotuhé plnivo pro měkkou želatinovou kapsli zahrnující přibližně 547 mg/ml produktu simethicone, obsahuje přibližně 40 až 60 hm. % produktu simethicone, přibližně 1 až 3 % polyethylenglykolu, majícího průměrnou molekulovou hmotnost přibližně 300 až přibližně 400, přibližně 40 až 60 % tuhého polyethylenglykolu majícího průměrnou molekulovou hmotnost přibližně 1 450 až 4 600. Tento polotuhý materiál má výhodně viskozitu přibližně 900 000 až 1 000 000 cP při teplotě 25°C, čas odpěnění kratší než přibližně 8 sekund (měřeno níže popsanou metodou), schopnost být odsán injekční stříkačkou menší než 0,5 g (měřeno níže popsanou metodou).

Polotuhý plnivový materiál podle vynálezu může být použit v komerčně dostupných měkkých želatinových kapslích, například kapslích komerčně dostupných od společnosti R.P. Scherer or Banner Pharmacaps. Pro zavedení různých úrovní účinných složek lze použít různé velikosti, tvary a barvy. Stěny kapslí mají v podstatě průsvitný čirý vzhled. Pokud se neprůhledný plnivový materiál zavede do kapsle a vytvoří polotuhou hmotu bude mít odpovídající oblast výsledné dávkové formy bílý neprůhledný vzhled nebo lze u ní přidáním příslušných barviv dosáhnout libovolné požadované barvy. Pokud se průhledný plnivový materiál zavede do kapsle a vytvoří polotuhou hmotu, bude mít odpovídající oblast dávkové formy elegantní průhledný nebo

čirý vzhled. Průhledné plnivo může být opět zbarveno nebo opatřeno barevným nádechem pomocí barvicích činidel.

Plnivový materiál se před zavedením do kapsle ohřeje, protože jeho viskozita při teplotě nižší než 40°C je příliš vysoká. Vzduchem naplněné měkké želatinové kapsle lze plnit ručně pomocí injekční stříkačky. Horké kapalně plnivo se natáhne do injekční stříkačky na kterou se nasadí jehla, jejímž úkolem je propíchnout jeden z konců měkké želatinové kapsle tak, aby bylo možné do této kapsle ručně injektovat příslušné množství plnivového materiálu. Kapsle naplněná plnivovým materiálem se následně nechá vychladnout.

Plnivový materiál lze do měkké želatinové kapsle lze zavést rovněž pomocí zapouzdřovacího zařízení známého v daném oboru a popsaného např. v patentu US 4, 028, 024 (Moreland). Jak již bylo uvedeno v souvislosti s ručním plněním kapslí, plnivo se musí udržovat v průběhu plnění při teplotě přibližně vyšší, než je 40°C, aby se umožnilo snadné proudění materiálu do kapsle. Z tohoto důvodu se plnivo může skladovat v nádobě opatřené pláštěm a transportovat termostaticky regulovanou plnicí trubicí do zapouzdřovacího zařízení.

Specifická provedení vynálezu budou znázorněna na následujících ilustrativních příkladech, které v žádném případě neomezuji rozsah vynálezu, jenž je jednoznačně vymezen přiloženými patentovými nároky. Není-li stanoveno jinak, znamenají níže uvedená procenta a poměry hmotnostní procenta a poměry vztažené k celkové hmotnosti kompozice polotuhého plniva.

Viskozita se v následujících příkladech měřila pomocí Rheometrického fluidního spektrometru 8 400 při teplotě 25°C, za použití 25 mm paralelní desky, konstantního napětí 10 % a za provádění frekvenčních výkyvů. Viskozita se zaznamenala při frekvenci 1,0 rad/s.

Zkouška odpěnění se v následujících příkladech prováděla za použití postupů popsanych v United States Pharmacopeia 23 ref., The National Formulary, 18. vydání. Pěnicí roztok obsahoval 1 % produktu Octoxynal-9 a 0,0005 % FD & C modři č. 1 ve vodě. Zkušební zařízení tvořila zátěžová protřepávačka s poloměrem nastaveným na  $13,3 \pm 0,4$  cm (měřeno od středu hřídele ke středu láhve). Do nádoby obsahující 100 ml pěnicího roztoku, předem ohřátého na 37°C, se převedl ekvivalent 20 mg produktu simethicone. Nádoba se uzavřela a protřepávala pod úhlem 10° při frekvenci  $300 \pm 30$  otřesů/min po dobu 10 sekund. Při tomto testu se měřil čas do okamžiku, kdy se objevila část pěnyprosté tekutiny. Limitní hodnota stanovená USP je 15 sekund.

Zkouška plnitelnosti do injekční stříkačky se v následujících příkladech měřila jako schopnost jednotlivých formulací být natažena v průběhu regulované časové periody injekční stříkačkou. Tento test se použil jako míra odolnosti proti zneužití. Při testu se použily injekční stříkačky o obsahu 10 cm<sup>3</sup> opatřené jehlami č. 16 o délce 3,75 cm. Po ponoření konce injekční stříkačky do příslušné formulace se píst injekční stříkačky vytáhl nahoru a v této poloze se ponechal 10 sekund. Množství plnivového materiálu nataženého do injekční stříkačky během této doby se zaznamenalo.

Příklady provedení vynálezuPříklad 1

V tomto příkladu se připravily neprůsvitné polotuhé materiály podle vynálezu, obsahující přibližně 547 mg/produktu simethicone. Toto plnivo obsahuje:

| <u>Složka</u>             | <u>Množství hm. %/hm</u> |          |          |          |          |
|---------------------------|--------------------------|----------|----------|----------|----------|
|                           | <u>A</u>                 | <u>B</u> | <u>C</u> | <u>D</u> | <u>E</u> |
| PEG 1450                  | 50,0                     | --       | --       | --       | --       |
| PEG 3350                  | --                       | 50,0     | --       | --       | --       |
| PEG 4600                  | --                       | --       | 50,0     | --       | --       |
| PEG 8000                  | --                       | --       | --       | 50,0     | --       |
| PEG 20 000                | --                       | --       | --       | --       | 50,0     |
| Simethicone (Dow Corning) | 50,0                     | 50,0     | 50,0     | 50,0     | 50,0     |

Vzorky se připravily následujícím způsobem:

- 1) Navážení PEG.
- 2) Roztavení a míchání PEG na horké plotýnce nastavené přibližně na 80°C až do okamžiku, kdy se vzorek stane čirým.
- 3) Pozvolné přidávání produktu simethicone a vysokorychlostní míchání trvající přibližně 20 min.

4) Odstranění vzorku z horké plotýnky a jeho ochlazení v klidových podmínkách. Výsledné vzorky měly podobu neprůhledných polotuhých materiálů.

#### Příklad 2

V tomto příkladu se připravily neprůsvitné polotuhé materiály podle vynálezu, obsahující přibližně 547 mg/produktu simethicone. Toto plnivo obsahuje:

| <u>Složka</u>             | <u>Množství hm. %/hm</u> |          |          |          |
|---------------------------|--------------------------|----------|----------|----------|
|                           | <u>A</u>                 | <u>B</u> | <u>C</u> | <u>D</u> |
| PEG 400                   | 0,5                      | 0,5      | 0,5      | 0,5      |
| PEG 1450                  | 49,5                     | --       | --       | --       |
| PEG 3350                  | --                       | 49,5     | --       | --       |
| PEG 4600                  | --                       | --       | 49,5     | --       |
| PEG 8000                  | --                       | --       | --       | 49,5     |
| Simethicone (Dow Corning) | 50,0                     | 50,0     | 50,0     | 50,0     |

Vzorky se připravily následujícím způsobem:

1) Navážení PEG.

2) Roztavení a míchání PEG na horké plotýnce nastavené přibližně na 80°C až do okamžiku, kdy se vzorek stane čirým.

3) Pozvolné přidávání produktu | simethicone a vysokorychlostní míchání trvající přibližně 20 min.

4) Odstranění vzorku z horké plotýnky a jeho ochlazení v klidových podmínkách. Výsledné vzorky měly podobu neprůhledných polotuhých materiálů.

### Příklad 3

V tomto příkladu se připravily neprůsvitné polotuhé materiály podle vynálezu, obsahující přibližně 547 mg/produktu simethicone. Toto plnivo obsahuje:

| <u>Složka</u>             | <u>Množství hm. %/hm</u> |          |          |          |
|---------------------------|--------------------------|----------|----------|----------|
|                           | <u>A</u>                 | <u>B</u> | <u>C</u> | <u>D</u> |
| PEG 400                   | 3,0                      | 3,0      | 3,0      | 3,0      |
| PEG 1450                  | 47,0                     | --       | --       | --       |
| PEG 3350                  | --                       | 47,0     | --       | --       |
| PEG 4600                  | --                       | --       | 47,0     | --       |
| PEG 8000                  | --                       | --       | --       | 47,0     |
| Simethicone (Dow Corning) | 50,0                     | 50,0     | 50,0     | 50,0     |

Vzorky se připravily následujícím způsobem:

- 1) Navážení PEG.
- 2) Roztavení a míchání PEG na horké plotýnce nastavené přibližně na 80°C až do okamžiku, kdy se vzorek stane čirým.

3) Pozvolné přidávání produktu simethicone a vysokorychlostní míchání trvající přibližně 20 min.

4) Odstranění vzorku z horké plotýnky a jeho ochlazení v klidových podmínkách. Výsledné vzorky měly podobu neprůhledných polotuhých materiálů.

#### Příklad 4

V tomto příkladu se připravily neprůsvitné polotuhé materiály podle vynálezu, obsahující přibližně 547 mg/produktu simethicone. Toto plnivo obsahuje:

| <u>Složka</u>             | <u>Množství hm. %/hm</u> |
|---------------------------|--------------------------|
| PEG 400                   | 2,5                      |
| PEG 3350                  | 47,5                     |
| Simethicone (Dow Corning) | 50,0                     |

Vzorky se připravily následujícím způsobem:

1) Navážení PEG.

2) Roztavení a míchání PEG na horké plotýnce nastavené přibližně na 80°C až do okamžiku, kdy se vzorek stane čirým.

3) Pozvolné přidávání produktu simethicone a vysokorychlostní míchání trvající přibližně 20 min.

4) Odstranění vzorku z horké plotýnky a jeho ochlazení v klidových podmínkách. Výsledné vzorky měly podobu neprůhledných polotuhých materiálů.

Následující tabulka sumarizuje výsledky testování vzorků připravených v příkladech 8 až 11 a kontrolního produktu simethicone.

| <u>Příklad</u>               | <u>Plnitelnost do</u><br><u>inj. stříkačky</u> | <u>Doba plnění</u> | <u>Viskozita</u> |
|------------------------------|------------------------------------------------|--------------------|------------------|
|                              | <u>g</u>                                       | <u>(sekundy)</u>   | <u>(cP)</u>      |
| 1A                           | 0,047                                          | 11                 | 3 009 000        |
| 1B                           | 0,091                                          | 5                  | 1 420 566        |
| 1C                           | 0,180                                          | 9                  | 331 700          |
| 1D                           | 0,216                                          | 5                  | 213 420          |
| 1E                           | 0,300                                          | 8                  | 9 069            |
| 2A                           | --                                             | --                 | --               |
| 2B                           | 0,054                                          | 6                  | 2 856 000        |
| 2C                           | --                                             | --                 | --               |
| 2D                           | --                                             | --                 | --               |
| 3A                           | --                                             | --                 | --               |
| 3B                           | 0,039                                          | 10                 | 301 000          |
| 3C                           | --                                             | --                 | --               |
| 3D                           | 0,165                                          | 7                  | 116 350          |
| 4                            | 0,347                                          | 6                  | 1 025 633        |
| Simethicone<br>(Dow Corning) | 1,675                                          | 9                  | 612              |

Ve zmíněných testech se každá formulace testovala několikrát a výše uvedené tabulky zahrnují hodnoty, které jsou průměrem naměřených hodnot pro jednotlivé formulace. Polotuhé materiály podle vynálezu mají časy odpěnění shodné nebo kratší, než kontrolní produkt simethicone. Kromě toho plnitelnost do injekční stříkačky podle vynálezu byla podstatně nižší, než plnitelnost kontrolního produktu simethicone.

#### Příklad 8

Příklad popisuje měkkou želatinovou kapsli plněnou polotuhým plnivovým materiálem obsahujícím 547 mg/ml produktu simethicone. V tomto příkladu se připravil následující vzorek:

| <u>Složka</u>             | <u>Množství hm. %/hm</u> |
|---------------------------|--------------------------|
| PEG 400                   | 2,5                      |
| PEG 3350                  | 47,5                     |
| Simethicone (Dow Corning) | 50,0                     |

Vzorky se připravily následujícím způsobem:

- 1) Navážení PEG.
- 2) Roztavení a míchání PEG na horké plotýnce nastavené přibližně na 80°C až do okamžiku, kdy se vzorek stane čirým.
- 3) Pozvolné přidávání produktu simethicone a vysokorychlostní míchání.

- 4) Odstranění vzorku z horké plotýnky a jeho ochlazení.

Výsledná formulace měla formu neprůhledného polotuhého materiálu, jehož doba odpěnění byla přibližně 6 sekund a viskozita 3 000 000 cP.

Polotuhé plnivové materiály se ohřály tak, aby byly schopny proudit a následně se zavedly do hydrofobních a hydrofilních měkkých želatinových kapslí způsobem, který zahrnuje:

- 1) Naplnění válce injekční stříkačky bez jehly o obsahu 10 cm<sup>3</sup> simethiconovou formulací.
- 2) Opatření injekční stříkačky jehlou č. 16 a zavedení této jehly do předvážené, vzduchem plněné měkké želatinové kapsle.
- 3) Opatrné vstříknutí 125 mg dávky produktu simethicone do vzduchem plněné kapsle.
- 4) Utěsnění vrcholu kapsle horkým železem.

|                |                      |                                              |
|----------------|----------------------|----------------------------------------------|
| č.j.<br>049739 | Došlo<br>02. VII. 97 | URAD<br>PRŮMYSLUVÉHO<br>VLASTNICTVÍ<br>Příl. |
|----------------|----------------------|----------------------------------------------|

## P A T E N T O V É   N Á R O K Y

1. Farmaceutická kompozice v y z n a č e n á t í m ,  
že obsahuje:

polotuhý materiál obsahující polyethylenglykol mající  
průměrnou molekulovou hmotnost přibližně 400 až 20 000 a

terapeuticky účinné množství antiflatulentu  
uspořádaného v uvedeném polotuhém materiálu.

2. Farmaceutická kompozice podle nároku 1, v y -  
z n a č e n á t í m , že polyalkylenglykolem v uvedeném  
druhém polotuhém materiálu je polyethylenglykol.

3. Farmaceutická kompozice podle nároku 1, v y -  
z n a č e n á t í m , že má viskozitu přibližně 10 000 až  
2 500 000 cP při teplotě 25°C

4. Farmaceutická kompozice podle nároku 1, v y -  
z n a č e n á t í m , že dále obsahuje pomocná činidla  
tvořící polotuhý materiál, zvolená ze skupiny zahrnující  
propylenglykol, polyglyceryl-6-distearát, glycerololeát a  
hydroxypropylcelulózu.

5. Farmaceutická kompozice podle nároku 1, v y - z n a č e n á t í m , že obsahuje:

přibližně 30 až 70 % polyethylenglykolu a

přibližně 30 až 70 % antiflatulentu.

6. Farmaceutická kompozice podle nároku 1, v y - z n a č e n á t í m , že obsahuje přibližně 0,25 až 5 hm.% polyethylenglykolu majícího průměrnou molekulovou hmotnost přibližně 600 nebo nižší a přibližně 45 až 50 hm.% polyethylenglykolu majícího průměrnou molekulovou hmotnost přibližně 600 až 10 000.

7. Farmaceutická kompozice podle nároku 1, v y - z n a č e n á t í m , že obsahuje antiflatulent a má dobu odpěnění kratší než přibližně 15 sekund.

8. Farmaceutická kompozice podle nároku 1, v y - z n a č e n á t í m , že má plnitelnost do injekční stříkačky nižší než přibližně 0,5 g.

9. Farmaceutická kompozice podle nároku 1, v y - z n a č e n á t í m , že se antiflatulent zvolí ze skupiny zahrnující produkt simethicone a dimethicone.

10. Farmaceutická kompozice podle nároku 9, v y -  
z n a ě n á t í m , že uvedeným antiflatulentem je  
simethicone.

11. Farmaceutická kompozice podle nároku 1, v y -  
z n a ě n á t í m , že obsahuje:

přibližně 40 až 60 % polyethylenglykolu majícího  
průměrnou molekulovou hmotnost přibližně 400 až 3 350 a

přibližně 40 až 60 % produktu simethicone.

12. Farmaceutická kompozice podle nároku 11, v y -  
z n a ě n á t í m , že má viskozitu přibližně  
400 000 až 2 000 000 cP při 25°C.

13. Farmaceutická kompozice podle nároku 1, v y -  
z n a ě n á t í m , že obsahuje:

přibližně 40 až 60 % produktu simethicone

přibližně 1 až 3 hm.% polyethylenglykolu majícího  
průměrnou molekulovou hmotnost přibližně 300 až 400; a

přibližně 40 až 60 hm.% polyethylenglykolu majícího  
průměrnou molekulovou hmotnost přibližně 1 450 až 4 600.

14. Farmaceutická kompozice podle nároku 13, v y - z n a ě n á t í m , že má viskozitu přibližně 900 000 až 1 000 000 cP při 25°C, dobu odpěnění kratší přibližně než 8 sekund a plnitelnost do injekční stříkačky menší přibližně než 0,5 g.

15. Farmaceutická dávková forma v y z n a ě n á t í m , že obsahuje:

želatinovou kapslovou skořápku naplněnou polotuhým materiálem obsahujícím polyethylenglykol a terapeuticky účinné množství antiflatulentu.

16. Farmaceutická dávková forma podle nároku 15, v y - z n a ě n á t í m , že polyalkylenglykolem v uvedeném druhém polotuhém materiálu je polyethylenglykol.

17. Farmaceutická dávková forma podle nároku 15, v y - z n a ě n á t í m , že uvedený polotuhý materiál má viskozitu přibližně 10 000 až 2 500 000 cP při teplotě 25°C

18. Farmaceutická dávková forma podle nároku 15, v y - z n a ě n á t í m , že polotuhý materiál dále obsahuje pomocná činidla tvořící polotuhý materiál, zvolená ze skupiny zahrnující propylenglykol, polyglyceryl-6-distearát, glycerololeát a hydroxypropylcelulózu.

19. Farmaceutická dávková forma podle nároku 15, v y -  
z n a ě n á t í m , že obsahuje:

přibližně 30 až 70 % polyethylenglykolu a

přibližně 30 až 70 % antiflatulentu.

20. Farmaceutická dávková forma podle nároku 15, v y -  
z n a ě n á t í m , že obsahuje přibližně 0,25 až  
5 hm.% polyethylenglykolu majícího průměrnou molekulovou  
hmotnost přibližně 600 nebo nižší a přibližně 45 až 50 hm.%  
polyethylenglykolu majícího průměrnou molekulovou hmotnost  
přibližně 600 až 10 000.

21. Farmaceutická dávková forma podle nároku 15, v y -  
z n a ě n á t í m , že polotuhý materiál má dobu  
odpěnění kratší než přibližně 15 sekund.

22. Farmaceutická dávková forma podle nároku 15, v y -  
z n a ě n á t í m , že polotuhý materiál má plnitelnost  
do injekční stříkačky nižší než přibližně 0,5 g.

23. Farmaceutická dávková forma podle nároku 15, v y -  
z n a ě n á t í m , že se antiflatulent zvolí ze  
skupiny zahrnující produkt simethicone a dimethicone.

24. Farmaceutická dávková forma podle nároku 15, v y -  
z n a ě n á t í m , že uvedeným antifatulentem je  
simethicone.

25. Farmaceutická dávková forma podle nároku 24, v y -  
z n a ě n á t í m , že obsahuje:

přibližně 40 až 60 % polyethylenglykolu majícího  
průměrnou molekulovou hmotnost přibližně 400 až 3 350 a

přibližně 40 až 60 % produktu simethicone.

26. Farmaceutická dávková forma podle nároku 25, v y -  
z n a ě n á t í m , že má viskozitu přibližně  
400 000 až 2 000 000 cP při 25°C.

27. Farmaceutická dávková forma podle nároku 15, v y -  
z n a ě n á t í m , že obsahuje:

přibližně 40 až 60 % produktu simethicone

přibližně 1 až 3 hm.% polyethylenglykolu majícího  
průměrnou molekulovou hmotnost přibližně 300 až 400; a

přibližně 40 až 60 hm.% polyethylenglykolu majícího  
průměrnou molekulovou hmotnost přibližně 1 450 až 4 600.

28. Farmaceutická dávková forma podle nároku 27, v y -  
z n a ě n á t í m , že uvedený polotuhý materiál má  
viskozitu přibližně 900 000 až 1 000 000 cP při 25°C, dobu

odpěnění kratší přibližně než 8 sekund a plnitelnost do injekční stříkačky menší přibližně než 0,5 g.

29. Farmaceutická dávková forma podle nároku 15, v y -  
z n a ě n á t í m , že uvedenou skořápkou je měkká  
želatinová kapsle.

Zastupuje: