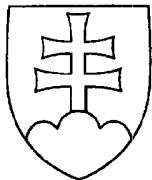


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

285 326

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl. (2006):

A61K 9/30

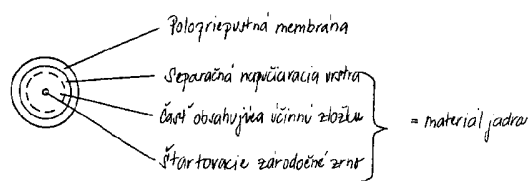
A61P 1/00

- (21) Číslo prihlášky: **1825-2001**
(22) Dátum podania prihlášky: **20. 6. 2000**
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **3. 11. 2006**
Vestník ÚPV SR č.: **11/2006**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **9902386-3**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **22. 6. 1999**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **SE**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **10. 9. 2002**
Vestník ÚPV SR č.: **09/2002**
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **11. 10. 2006**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/SE00/01310**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO00/78293**

- (73) Majiteľ: **AstraZeneca AB, Södertälje, SE;**
(72) Pôvodca: **Lundberg Per Johan, Mölndal, SE;**
Sjöblom Brita, Mölndal, SE;
(74) Zástupca: **Žovicová Viera, Mgr., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Orálna dávková forma obsahujúca omeprazol a S-omeprazol, spôsob jej prípravy a jej použitie**

- (57) Anotácia:
Orálna dávková forma obsahuje materiál jadra potiahnutý polopriepustnou membránou, pričom materiál jadra obsahuje účinnú zložku zvolenú zo skupiny zahrnujúcej omeprazol, jeho alkalickú soľ, S-omeprazol a jeho alkalickú soľ, v zmesi s jednou alebo viacerými alkalickými prísadami, jedným alebo viacerými napučiacimi činidlami, prípadne farmaceuticky prijateľnými pomocnými látkami a dávková forma nie je entericky potiahnutá. Ďalej je opísaný spôsob prípravy orálnej dávkovej formy a jej použitie v medicíne.



Oblasť techniky

Predložený vynález sa týka orálnych farmaceutických dávkových foriem obsahujúcich ako účinnú zložku omeprazol, alkalickú soľ omeprazolu, S-omeprazol alebo alkalickú soľ S-omeprazolu. Dávková forma obsahuje ako jadro materiál účinnej zložky, jednu alebo viac alkalických prísad a jedno alebo viac napučiavacích činidiel, pričom materiál jadra je pokrytý polopriepustnou membránou a bez enterického pot'ahu. Okrem toho sa predložený vynález týka spôsobu prípravy takýchto dávkových foriem a ich použitia v medicíne.

Doterajší stav techniky

Proti kyseline nestály inhibitor H^+, K^+ -ATPázy, známy pod všeobecným názvom omeprazol, je opísaný v európskom patentovom dokumente EP-0005129. Niektoré soli omeprazolu sú opísané v európskom patentovom dokumente EP-124495, horečnatá soľ omeprazolu je opísaná v medzinárodnom patentovom dokumente WO 95/01977 a jednotlivé enantioméry omeprazolu a niektoré ich soli sú opísané v medzinárodnom patentovom dokumente WO 94/27988.

Omeprazol sa používa na inhibíciu sekrécie žalúdočnej kyseliny u cicavcov vrátane človeka, regulovaním sekrécie žalúdočnej kyseliny u cicavcov vrátane človeka, regulovaním sekrécie žalúdočnej kyseliny na finálny krok sekrečnej dráhy kyseliny a tým zníženie základnej a stimulovanej sekrécie žalúdočnej kyseliny bez ohľadu na stimul. Vo všeobecnom zmysle sa omeprazol môže použiť na prevenciu a liečenie takých ochorení u cicavcov vrátane človeka, ktoré súvisia so žalúdočnou kyselinou, ako je napríklad ezofagálny reflux; gastritída, duodenitída, žalúdočné vredy, dvanástnikové vredy a Zollinger-Elisonov syndróm. Okrem toho sa môže použiť na liečenie ďalších gastrointestinálnych ochorení, pri ktorých sa požaduje inhibičný účinok žalúdočnej kyseliny, ako je to napríklad u pacientov s NSAID terapiou, u pacientov s nevredovou dyspepsiou a u pacientov so symptomatickým gastro-ezofagálnym refluxným ochorením (gastro-oesophageal reflux disease, GORD). Omeprazol sa môže tiež použiť u pacientov v situáciách intenzívnej starostlivosti, u pacientov s akútnym krvácaním z hornej časti gastrointestinálneho traktu, pred- a post-operačne na prevenciu aspirácie žalúdočnej kyseliny a na prevenciu a liečenie stresovej ulcerácie. Okrem toho sa môže použiť na liečenie psoriázy, ako aj pri liečení infekcii *Helicobacter* a s nimi súvisiacich ochorení, pri ktorých je terapeutická regulácia sekrécie žalúdočnej kyseliny podstatnou pri liečení.

Omeprazol je však náchylný na degradáciu alebo transformáciu v kyslom a neutrálnom médiu. Stabilita omeprazolu je tiež ovplyvnená vlhkosťou, teplom, organickými rozpúšťadlami a do určitého stupňa svetlom. Pokiaľ ide o vlastnosti stability omeprazolu, zistilo sa, že orálna pevná dávková forma sa musí chrániť pred kontaktom s kyslou žalúdočnou šťavou a že omeprazol je potrebné previesť na intaktnú formu do tej časti gastrointestinálneho traktu, kde je hodnota pH blízka neutrálnej a kde môže nastať rýchla absorpcia.

Farmaceutická dávková forma omeprazolu sa najlepšie ochráni pred kontaktom s kyslou žalúdočnou šťavou použitím enterickej pot'ahovej vrstvy. Napríklad, americký patentový spis US 4,786,505 opisuje takéto entericky potiah-

nuté prípravky. Tieto prípravky majú jadro obsahujúce alkalickú soľ liečiva alebo jadro obsahujúce liečivo spolu s alkalicky reagujúcou zlúčeninou, jadro je potiahnuté so separačnou vrstvou, ktorá je rozpustná vo vode alebo sa vo vode rýchle dezintegruje a navyše s enterickou pot'ahovou vrstvou. Jestvuje celý rad publikovaných patentových prihlášok od rozličných spoločností, ktoré opisujú entericky potiahnuté prípravky obsahujúce omeprazol alebo ďalšie zlúčeniny inhibítorov protónovej pumpy.

Medzinárodný patentový dokument WO 96/01623 opisuje tabletové dávkové formy omeprazolu, pričom sa pelety potiahnuté enterickou pot'ahovou vrstvou lisujú na viacjednotkovú tabletovú dávkovú formu. Pri týchto tabletových prípravkoch je dôležité, aby enterická pot'ahová vrstva dokázala odolať tlakovým silám.

Dokument EP 0 237 200 opisuje spôsob na stabilizáciu farmaceutických prípravkov obsahujúcich zlúčeniny benzimidazolu použitím základnej anorganickej horečnatej soli a/alebo základnej anorganickej vápenatej soli.

Dokument WO 97/25979 opisuje systém podávania obsahujúci materiál jadra a pot'ah. Jadro obsahuje liečivo v kombinácii s materiálom nosiča. V dokumente sa nespomína použitie alkalizujúceho činidla v jadre. Pot'ah obsahuje vložené pevné častice, ktoré prípadne tvoria kanály cez membránu, z ktorých môže byť liečivo uvoľňované. Pot'ah môže obsahovať vonkajšiu enterickú vrstvu v prípade, že pot'ahový materiál alebo pevné častice sú ovplyvnené kyslosťou prostredia v žalúdku.

Dokument WO 98/19668 opisuje systém podávania liečiv citlivých na kyselinu obsahujúci oddelenú alkalickú štruktúru jadra, ktorá je potiahnutá najprv vrstvou obsahujúcou omeprazol, potom vrstvou obsahujúcou vlhkosť polopriepustnú membránu a potom enterický pot'ah v jeho najjednoduchšej forme. Existuje množstvo vrstiev obsahujúcich omeprazol a oddelovacích vrstiev, ktoré môžu obsahovať fosforečnan trojsodný, ktoré sú vložené pod vonkajšiu enterickú vrstvu.

WO 95/01783 opisuje farmaceutický prípravok obsahujúci špeciálnu fyzikálnu formu horečnatej soli omeprazolu, ktorá má kryštalinitu viac ako 70 %, stanovenú pomocou röntgenovej práškovej difrakcie. Liečivo je obsiahnuté v materiáli jadra, voliteľne spolu s alkalicky reagujúcou zlúčeninou, pričom materiál jadra je potiahnutý jednou alebo viacerými pot'ahovými vrstvami a následne potiahnutý vonkajším enterickým pot'ahom.

V doterajšom stave techniky sú opísané rozličné technológie a farmaceutické prípravky, ktoré poskytujú predĺžené uvoľňovanie podávaného liečiva. Takéto prípravky sú napríklad založené na osmotických rozdieloch, pomalom narušovaní/rozpúšťaní vrstiev, difúzii cez membránu, časovo regulovaných explózných systémoch alebo ich akýchkoľvek kombináciách.

V nasledujúcom sú niektoré z týchto princípov doložené príkladmi. Napríklad, americký patentový spis US 4,871,549 opisuje časovo regulovaný explózný systém. Conte a kol. (Drug Development and Industrial Pharmacy, 1989, vol. 15, str. 2583 - 2596) opisujú trojvrstevnú tabletu, ktorá poskytuje dvojité pulzné systémy vhodné pre ibuprofén. Americký patentový spis US 5,567,441 opisuje dávkovú formu pre diltiazem, obsahujúcu zmes jednej frakcie peliet s pomalým uvoľňovaním a ďalšiu frakciu peliet potiahnutých membránou so spomaleným pulzným uvoľňovaním. Medzinárodný patentový spis WO 97/02020 opisuje dávkovú formu pantoprazolu v kombinácii s antibakteriálnymi látkami, pričom jedna časť pantoprazolovej dávky je

vo forme s kontinuálnym uvoľňovaním v priebehu času. Americký patentový spis US 5,178,867 opisuje dávkovú formu s výstupným otvorom alebo jamkou, ktorá spája vnútrojšok dávkovej formy s vonkajšou časťou.

Podstata vynálezu

Predložený vynález poskytuje - na rozdiel od skôr uvedených orálnych dávkových foriem pre zlúčeniny inhibítora protónovej pumpy - dávkovú formu bez enterickej potaľhovej vrstvy.

Dávková forma podľa predloženého vynálezu obsahuje materiál jadra potiahnutý polopriepustnou membránou. Materiál jadra obsahuje účinnú zložku zvolenú z omeprazolu, jeho alkalického soli, S-omeprazolu alebo jeho alkalického soli, jednu alebo viac alkalických prísad a jednu alebo viac napučiavacích činidiel. Polopriepustná membrána je schopná sa porušiť alebo sa po vopred určenom čase môže zmeniť jej permeabilita. Jedno alebo viac napučiavacích činidiel sa umiestni v materiáli jadra, aby sa uskutočnilo porušenie alebo sa zvýšila permeabilita polopriepustnej membrány po takomto vhodnom čase. Prípadne sa môžu do materiálu jadra zahrnúť tiež farmaceuticky prijateľné pomocné látky, ako je osmotické činidlo.

Prekvapujúco, prípravok podľa predloženého vynálezu sa pripraví bez enterického potaľhu, ktorý bol predtým takmer základným pre dávkové formy obsahujúce omeprazol alebo akékoľvek iné zlúčeniny inhibítora protónovej pumpy. Predložený vynález poskytuje tiež možnosť vyhnúť sa separačnej vrstve, ktorá bola potrebná pod enterickou potaľhovou vrstvou na oddelenie omeprazolu od polyméru enterickej potaľhovej vrstvy. Omeprazol by výhodne nemal byť v kontakte s enterickým potaľhom, z dôvodu odfarbenia a degradácie omeprazolu. Predložený vynález teda poskytuje zjednodušený spôsob než doterajšie spôsoby výroby, ktoré vyžadovali dvojité potaľhové vrstvy na materiáli jadra. Pozri napríklad európsky patentový spis EP 247 983.

Predložený vynález sa ešte ďalej týka dávkovej formy, ktorá výhodne môže byť vo forme viacjednotkového peletového systému. Pripravený materiál jadra vo forme malých peliet potiahnutých s polopriepustnou membránou a bez enterického potaľhu sa môže plniť do kapsuly alebo sa lisovať na viacjednotkovú tabletu.

Materiál jadra obsahuje alkalizujúce činidlo, ktoré je dostatočne alkalické a je prítomné v dostatočne vysokom množstve. Materiál jadra tiež obsahuje napučiavacie činidlo, ktoré po kontakte s vlhkosťou začne napučiavať. Keď potiahnuté pelety prechádzajú cez žalúdok, cez polopriepustnú membránu sa absorbujú malé množstvá žalúdočnej kvapaliny. Alkalizačné činidlo v materiáli jadra bude neutralizovať absorbovanú kyslú kvapalinu a chrániť účinnú zložku pred degradáciou. Súčasne napučiavacie činidlo bude vystavené prenikaniu kvapaliny alebo vlhkosti a začne expandovať. Po vopred určenom časovom intervale táto expanzia vedie k narušeniu navrstvenej polopriepustnej membrány vplyvom vytvoreného tlaku alebo k napučaniu, ktoré bude zvyšovať permeabilitu membrány. Časový interval je potrebné určiť tak, aby pelety mali čas prejsť žalúdkom v takomto čase a aby dosiahli tenké črevo. Celá dávka účinnej zložky sa potom začne uvoľňovať do tenkého čreva, kde sa môže uplatňovať absorpcia.

Podrobný opis vynálezu

Predložený vynález sa týka materiálu jadra vo forme peliet alebo malých tabliet potiahnutých polopriepustnou

membránou. Kompozícia materiálu jadra chráni účinnú zložku pred žalúdočnou kvapalinou, ktorá prestupuje cez polopriepustný potaľh počas prechodu peliet cez žalúdok. Takéto peletové prípravky sa vo všeobecnosti uvoľnia zo žalúdka v rozpätí 2 až 4 hodín. Ak pelety opustili žalúdok, polopriepustná membrána pokrývajúca jednotlivé pelety sa naruší a/alebo začne uvoľňovať účinnú zložku do tenkého čreva.

Pelety potiahnuté polopriepustnou membránou sa môžu plniť do kapsúl pripravených zo želatíny alebo hydroxypropylmetylcelulózy (HPMC), môžu sa plniť do vrecúšok alebo sa zmiešať s pomocnými látkami na tablety a lisovať sa na rýchlo sa dezintegrujúce tablety alebo na šumivé tablety.

Materiál jadra

Materiál jadra sa môže vyrábať s použitím štartovacích zárodočných zŕn, napríklad cukorných guľôčok, ako je Non-pareils™, potiahnutím vrstvou účinnej zložky na zárodočných zrnách s použitím konvenčných postupov alebo použitím odstredivého granulátora/rotogranulátora. Alternatívne má materiál jadra homogénne rozdelenie účinnej zložky a pomocných látok a pripraví sa napríklad extrúziou a sféronizáciou alebo lisovaním. Ďalšie konvenčné postupy, ktoré sú známe z doterajšieho stavu techniky, sú taktiež vhodné na prípravu materiálu jadra.

Materiál jadra je vo forme peliet, guľôčok alebo malých tabliet. Veľkosť upravených materiálov jadra je približne medzi 0,1 a 4 mm a materiál jadra má výhodne priemer 0,2 až 2,5 mm.

Materiál jadra obsahuje účinnú zložku, alkalizačné činidlo, napučiavacie činidlo a prípadne spájadlá, osmotické činidlá a ďalšie farmaceuticky prijateľné pomocné látky.

Účinná zložka je zvolená zo skupiny zahrnujúcej omeprazol, jeho alkalickú soľ, S-omeprazol alebo jeho alkalickú soľ. Vhodnými alkalickými soľami sú napríklad Mg^{2+} , Ca^{2+} , Na^+ , K^+ soli, výhodne Mg^{2+} soli vo vysoko kryštalickej forme. Výhodná horečnatá soľ omeprazolu, ktorá má kryštalinitu viac ako 70 %, stanovenú pomocou röntgenovej práškovej difrakcie, je opísaná v medzinárodnom patentovom dokumente WO 95/01977, ktorý je tu týmto začlenený formou odkazu.

Pred potiahnutím zárodočných zŕn vrstvou sa účinná zložka môže zmiešať s ďalšími zložkami, aby sa dosiahli vhodné vlastnosti, pokiaľ ide o spracovanie, a aby sa dosiahla vhodná koncentrácia účinnej látky vo finálnej zmesi.

Takýmito zložkami môžu byť spájadlá, povrchovo aktívne látky, plnidlá alebo iné farmaceuticky prijateľné zložky, samotné alebo v zmesiach. Spájadlami sú napríklad deriváty celulózy, ako je hydroxypropylmetylcelulóza, metylcelulóza, hydroxypropylcelulóza a natriumkarboxymetylcelulóza, a ďalšie, ako je polyvinylpyrrolidón, želatína, cukry, škroby alebo iné farmaceuticky prijateľné látky s kohéznyimi vlastnosťami. Vhodné povrchovo aktívne látky sa dajú nájsť v skupinách farmaceuticky prijateľných neiónových povrchovo aktívnych látok, ako je polysorbát 80, alebo iónových povrchovo aktívnych látok, ako je napríklad laurylsulfát sodný.

Alkalizačné činidlo sa inkorporuje do materiálu jadra spolu s účinnou zložkou a/alebo napučiavacím činidlom, výhodne spolu s účinnou zložkou. Alkalizačné činidlo je v materiáli jadra prítomné v množstve približne 5 až 35 % hmotn./hmotn., výhodne v množstve 10 až 35 % hmotn./hmotn. alebo najvýhodnejšie 15 až 35 % hmotnostných, vzťahnuté na hmotnosť materiálu jadra, bez zohľad-

nenia hmotnosti prípadného štartovacieho zárodočného zrna.

Alkalizačné činidlo sa zvolí zo zlúčenín, ako je hydrogenufosforečnan dvojsodný, fosforečnan trojsodný, arginín alebo mastenec, a podobne pod podmienkou, že tieto zlúčeniny poskytujú pH s hodnotou nie nižšou ako 8,5, ak sa táto hodnota meria v 2 % hmotn./hmotn. vodnom roztoku/disperzii s použitím pH-mernej elektródy. Je potrebné, aby sa najmenej jedno alkalizačné činidlo inkorporovalo do materiálu jadra, ale môžu sa taktiež použiť akékoľvek kombinácie alkalizačných činidiel.

Napučiavacie činidlo je zvolené z farmaceuticky prijateľných dezintegračných činidiel, výhodne spomedzi zosieťovaného polyvinylpyrolidónu, zosieťovanej nátriumkarboxymetylcelulózy, škrob-glykolátu sodného alebo nízko-substituovanej hydroxypropylcelulózy (L-HPC), samotných alebo v akýchkoľvek kombináciách. Množstvo napučiavacieho činidla je vopred určené tak, aby sa začiatok rozpúšťania materiálu jadra uskutočnil vo správnom čase. Výhodne materiál jadra obsahuje približne 20 až 60 % hmotnostných napučiavacieho činidla, vzťahnuté na hmotnosť materiálu jadra, bez zohľadnenia hmotnosti prípadného štartovacieho zárodočného zrna. Výhodnejšie predstavuje koncentrácia 25 až 55 % hmotnostných alebo predovšetkým výhodne 30 až 50 % hmotnostných napučiavacieho činidla, počítané rovnakým spôsobom.

Alternatívne, napučiavacie činidlo alebo časť napučiavacieho činidla sa môže prípadne pripraviť inkorporovať ako separátne vrstvy. Takáto separátne vrstva bude pokrývať materiál jadra a bude taktiež obsahovať spájadlá a prípadne alkalizačné činidlo a/alebo farmaceuticky prijateľné pomocné látky.

Ľubovoľne sa do materiálu jadra inkorporuje osmotické činidlo. Takéto osmotické činidlo je rozpustné vo vode a bude v tabletách zabezpečovať osmotický tlak. Príkladmi osmotických činidiel sú síran horečnatý, chlorid sodný, chlorid lítový, chlorid draselný, síran draselný, uhličitan sodný, síran lítový, hydrogenuhličitan vápenatý, síran sodný, laktát vápenatý, močovina, jantaran horečnatý, sacharóza alebo ich zmesi.

Alternatívne, účinná zložka prípadne zmiešaná s ktoroukoľvek z uvedených zložiek, sa môže formulovať na materiál jadra. Uvedený materiál jadra sa môže pripraviť extrudovaním/sféronizáciou, hrudkovaním alebo lisovaním, s použitím rozličných zariadení na spracovanie.

Pri procesoch extrudovania/sféronizácie je výhodné inkorporovanie mikrokryštalickej celulózy a nízko-substituovanej hydroxypropylcelulózy do materiálu jadra.

Polopriepustná membrána

Membrána obsahuje vo vode nerozpustný polymér a modifikačnú prísadu a prípadne farmaceuticky prijateľné pomocné látky, ako sú plnidlá, farbivá a podobne. Pomocné látky musia byť nerozpustné alebo ťažko rozpustné v kyslých roztokoch alebo musia byť prítomné v takých množstvách, aby neovplyvňovali vlastnosti rozpustnosti membrány.

Výhodne sa vo vode nerozpustný polymér môže zvoliť spomedzi polopriepustných, vo vode nerozpustných polymérov, ako je etylcelulóza, acetyl celulóza, polyvinylacetát a amónio-metakrylátový kopolymér typu A a typu B (Eudragit RL, Eudragit RS) a podobne.

Modifikačným činidlom v polopriepustnej membráne môže byť mastenec alebo vydymený oxid kremičitý (naprí-

klad Aerosil alebo Cab-O-Sil.). Výhodne sa používa alkalicky reagujúce modifikačné činidlo, ako je mastenec.

Výhodná kompozícia polopriepustnej membrány obsahuje také množstvo modifikačného činidla ku vo vode nerozpustnému polyméru, ktoré je v pomere hmotnosť ku hmotnosť od 90 : 10 až do 50 : 50. Výhodne množstvo modifikačného činidla ku vo vode nerozpustnému polyméru je v membráne v pomere hmotnosť ku hmotnosť od 80 : 20 až do 60 : 40.

Materiál jadra sa potiahne vrstvou s postačujúcim množstvom kompozície polopriepustnej membrány tak, aby táto vrstva pokryla materiál jadra. Výhodne množstvo aplikovanej polopriepustnej membrány predstavuje približne 3 až 30 % hmotnostných, vzťahnuté na hmotnosť materiálu jadra. Množstvo polopriepustnej membrány pre požadovanú dávkovú formu sa prispôbi tak, aby sa dosiahol požadovaný čas oneskorenia a primerané rozpúšťanie.

Finálna dávková forma

Pripravený materiál jadra potiahnutý s polopriepustnou membránou sa plní do kapsuly (želatínová alebo HPMC kapsula) alebo sa prípadne zmieša s pomocnými látkami pre tablety a lisuje sa viacjednotkovú tabletovú dávkovú formu. Do pojmu „pomocné látky pre tablety“ sú zahrnuté tiež pomocné látky pre šumivé tablety, ak hovoríme o viacjednotkových tabletách. Pripravené tablety sa prípadne potiahnu s filmotvorným činidlom (činidlami), aby sa dosiahol hladký povrch tablety a/alebo sa ďalej zvýšila stabilita tablety počas balenia a transportu. Takáto vrstva potahujúca tablety môže ďalej obsahovať prísady, ako sú protilepivostné činidlá, farbivá a pigmenty alebo ďalšie prísady, aby sa dosiahol dobrý vzhľad tablety.

Nárokované dávkové formy sú vhodné na orálne podávanie. Dávka bude závisieť od povahy a závažnosti ochorenia, ktoré sa má liečiť. Dávka môže tiež variovať s ohľadom na vek, telesnú hmotnosť a reakciu jednotlivého pacienta. Pre deti a pacientov s chorobami pečene, ako aj pre pacientov s dlhodobou liečbou budú vo všeobecnosti výhodné dávky, ktoré sú o niečo nižšie, ako je priemerná dávka. Pri liečení závažných stavov sa môžu použiť vyššie dávky, ako je priemerná dávka.

Výhodne sa dávková forma, obsahujúca napríklad 1 až 100 mg omeprazolu alebo S-omeprazolu, bude podávať jedenkrát denne. Vhodné dávky predstavujú výhodne 10 až 80 mg. Dávková forma sa môže podávať spolu s ďalšími vhodnými liečivami, ako sú antibakteriálna zlúčenina (antibakteriálne zlúčeniny), NSAID (viaceré NSAID), činidlá stimulujúce motilitu a/alebo antacidy.

Prehľad obrázkov na výkresoch

Obrázky 1 až 4 zobrazujú princípy konštrukcie dávkových foriem podľa predloženého vynálezu. Vynález tvorí materiál jadra pokrytý vrstvou polopriepustnej membrány. Materiál jadra sa môže v súlade s uvedeným pripraviť podľa najmenej štyroch rozličných princípov, ako je znázornené na obrázkoch. Výkresy nie sú mienené tak, že zobrazujú veľkosť alebo relatívne veľkosti dávkovej formy alebo jej rozličných častí.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Nasledujúce príklady opisujú vynález podrobnejšie bez toho, aby obmedzovali rozsah predloženého vynálezu.

Príklad 1

Materiály jadra vo forme peliet pripravený extrudovaním a sféronizáciou.

Pri príprave materiálov jadra sa použili nasledujúce kompozície:

Zlúčenina	Pelety A		Pelety B		Pelety C	
	Množstvo (g)	% sušiny peliet	Množstvo (g)	% sušiny peliet	Množstvo (g)	% sušiny peliet
Omeprazol	40,0		40,0		40,0	
Nízko-substituovaná hydroxypropylcelulóza	82,0	20,6	-	-	84,0	21,0
Zosieťovaný mikronizovaný polyvinylpyrrolidón	-	-	84,0	21,0	-	-
Mikrokryštalická celulóza PH 101	58,0		60,2		78,4	
Manitolový prášok	136,0		115,0		136,5	
Chlorid sodný (< 0,20 mm)	60,0		20,0		40,3	
Fosforečnan trojsodný*	20,0	4,8	-	-	-	-
Hydrogenfosforečnan dvojsodný*	-	-	-	-	20,0	5,0
Arginín	-	-	80,0	20,0	-	-
Laurylsulfát sodný	2,0		0,8		0,8	
Prečistená voda	170	-	151	-	199	-
Celková hmotnosť	418		400		400	

* V tomto príklade sú množstvá pre všetky fosforečnany uvedené bez kryštalickej vody.

Prášky sa zmiešali a potom sa navlhčili s granulačným roztokom. Ak to bolo potrebné, neskôr sa pridala ďalšia voda, až pokým celkové množstvo pridanej vody zodpovedalo hodnote uvedenej v tabuľke. Vlhká masa sa potom podrobila extrudovaniu cez sito s priemerom otvorov 10 mm. Získané povrazce sa tvarovali na pelety vo sféronizačnom zariadení, ktoré pracovalo pri 350 otáčkach za minútu (rpm). Pelety sa vysušili v zariadení s fluidným lôžkom s teplotou privádzaného vzduchu nastavenou na 50 °C.

Granulačnou kvapalinou použitou pre kompozíciu A bolo 2,72 g fosforečnanu trojsodného a všetok laurylsulfát sodný rozpustený v 50 gramoch vody.

Granulačnou kvapalinou použitou v kompozícii B bolo 10,0 g arginínu a všetok laurylsulfát sodný rozpustený v 100 gramoch vody.

Granulačnou kvapalinou použitou pre kompozíciu C bolo 8,06 g hydrogenfosforečnanu dvojsodného a všetok laurylsulfát sodný rozpustený v 100 gramoch vody.

Poznámka: Len časti kompozície B boli schopné prejsť cez extrudér, ale materiál na ďalšie experimentovanie sa získal.

Príklad 2

Materiál jadra vo forme peliet pripravený pomocou metódy potiahnutia vrstvou.

Liečivo obsahujúce suspenziu sa pripravilo podľa uvedeného zloženia:

Zlúčenina	Množstvo
Omeprazol	219 g
HPMC, 6 cps	39,8 g
Fosforečnan dvojsodný	42,9 g
Polysorbát 80	4,8 g
Prečistená voda	919 g

Najskôr sa polysorbát 80 rozpustil vo vode. Potom sa fosforečnan rozpustil za miešania. Následne sa rozpustila HPMC, pričom sa liečivo suspendovalo v získanom roztoku. Suspenzia sa rozstriedala na 150 g cukorných guľôčok (Non-pareil) vo fluidizovanom lôžku. Hmotnosť získaného produktu predstavovala 355 g a obsah omeprazolu bol 456 mg/g.

Suspenzia obsahujúca napučiavaciu látku sa pripravila podľa nasledujúceho zloženia:

	%
Zosieťovaný polyvinylpyrrolidón, mikronizovaný (Kollidon CL-M)	187,8 g 41*
Hydroxypropylcelulóza L (HPC-L od Nisso)	46,9 g
Mastenec	140,8 g
EtOH (99,5%)	1500 g
* % hmotn./hmotn. materiálu jadra neobsahujúceho štartovacie zárodočné zná	

HPC-L sa za miešania rozpustila v etanole, potom sa pridal mastenec a napučiavacie činidlo Kollidon CL-M. Suspenzia sa rozstriedala na 130 g liečivom potiahnutých guľôčok, pripravených, ako je opísané vo Wursterovom zariadení s fluidizovaným lôžkom, až pokým obsah omeprazolu získaného materiálu jadra predstavoval 130 mg/g. Hmotnosť získaného produktu bola 455 g.

Príklad 3

Membránou potáhané pelety

Materiál jadra z príkladu 2 sa potiahol v zariadení s fluidným lôžkom s roztokom etylcelulózy, v ktorom bol suspendovaný mastenec. Zloženie použitej suspenzie bolo nasledovné:

Látka	Množstvo	% sušiny membrány
Etylcelulóza	13,5 častí	30 %
Etanol (99,5 %)	1455 častí	-
Mastenec	31,5 častí	70 %
Celkom	1500 častí	100 %

80 gramov materiálu jadra z príkladu 2 sa potiahol s touto suspenziou, až pokým obsah omeprazolu predstavoval 107 mg/g.

Príklad 4

Test prepravených membránou potiahnutých peliet

Pripravený membránou potiahnutý materiál jadra sa testoval na odolnosť proti žalúdočnej kyseline a rozpúšťanie, ako je uvedené.

Test odolnosti proti žalúdočnej kyseline

Pelety sa testovali na odolnosť proti žalúdočnej kyseline ich ponorením do 0,1 M HCl na dobu 2 hodín a stanovením zostávajúcej frakcie liečiva. Kvapalná fáza (HCl) obsahovala prímes 0,1 g/liter laurylsulfátu sodného ako zmäčacie činidlo. Zostávajúca frakcia liečiva predstavovala 96 %.

Test na rozpúšťanie

Rozpúšťanie účinnej zlúčeniny sa testovalo obdobne, pelety sa najskôr ponorili do opísanej testovanej kvapaliny počas 2 hodín, potom sa pridali pufrovacie zložky (fosforečnanové soli) na znmenu pH na hodnotu 6,8.

Vzorky rozpusteného média sa odobrali a analyzovali sa pomocou HPLC v uvedených časových intervaloch. Výsledky:

Čas, hodiny (po 2 hodinách pre-expozície v kyslom médiu)	% rozpustenia
0,5	3
1	18
2	60
3	73

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Orálna dávková forma obsahujúca materiál jadra potiahnutý polopriepustnou membránou obsahujúcou vo vode nerozpustný polymér a mastenec alebo vydymený oxid kremičitý, pričom uvedená polopriepustná membrána je schopná sa rozrušiť, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že materiál jadra obsahuje účinnú zložku zvolenú zo skupiny zahrnujúcej omeprazol, jeho alkalickú soľ, S-omeprazol a jeho alkalickú soľ, v zmesi s jedným alebo viacerými alkalizačnými činidlami, jedným alebo viacerými napučiavacími činidlami a prípadne farmaceuticky prijateľnými pomocnými látkami, pričom mastenec alebo vydymený oxid kremičitý a vo vode nerozpustný polymér sú v pomere hmotnosť ku hmotnosť od 90 : 10 až do 50 : 50, a dávková forma nie je entericky potiahnutá.

2. Dávková forma podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že účinnou zložkou je omeprazol.

3. Dávková forma podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že účinnou zložkou je horečnatá soľ omeprazolu, ktorá má kryštalinitu viac ako 70 %, stanovenú pomocou röntgenovej práškovej difrakcie.

4. Dávková forma podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že účinnou zložkou je horečnatá soľ S-omeprazolu.

5. Dávková forma podľa niektorého z nárokov 1 až 4, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že materiál jadra obsahuje cukorné guľôčky potiahnuté vrstvou suspenzie alebo roztoku účinnej zložky, jedno alebo viac alkalizačných činidiel, jedno alebo viac napučiavacích činidiel a prípadne farmaceuticky prijateľné pomocné látky.

6. Dávková forma podľa niektorého z nárokov 1 až 5, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že dávková forma obsahuje jednotlivé pelety materiálu jadra potiahnuté polopriepustnou membránou.

7. Dávková forma podľa niektorého z nárokov 1 až 6, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že materiál jadra obsahuje ďalšiu zložku vo forme osmotického činidla.

8. Dávková forma podľa niektorého z nárokov 1 až 7, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že alkalizačným či-

nidlom je činidlo zvolené zo skupiny zlúčenín, ktoré poskytujú hodnotu pH nie nižšiu ako 8,5, ak sa táto hodnota meria v 2 % hmotn./hmotn. vodnom roztoku/disperzii s použitím pH-mernej elektródy.

9. Dávková forma podľa niektorého z nárokov 1 až 8, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že alkalizačným činidlom je činidlo zvolené zo skupiny zahrnujúcej hydrogenufosforečnan dvojsodný, fosforečnan trojsodný, arginín a mastenec.

10. Dávková forma podľa niektorého z nárokov 1 až 9, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že alkalizačné činidlo je prítomné v množstve približne 5 až 35 % hmotnostných, vzťahnuté na hmotnosť materiálu jadra, bez hmotnosti prípadnej cukornej guľôčky.

11. Dávková forma podľa nároku 10, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že alkalizačné činidlo je prítomné v množstve od 15 do 35 % hmotnostných, vzťahnuté na hmotnosť materiálu jadra, bez hmotnosti prípadnej cukornej guľôčky.

12. Dávková forma podľa niektorého z nárokov 1 až 11, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že napučiavacie činidlo je zvolené zo skupiny zahrnujúcej zosieťovaný polyvinylpyrolidón, zosieťovaný natriumkarboxymetylcelulózu, škrob-glykolát sodný a nízko-substituovanú hydroxypropylcelulózu (L-HPC).

13. Dávková forma podľa niektorého z nárokov 1 až 12, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že napučiavacie činidlo je prítomné v množstve od 20 do 60 % hmotnostných, vzťahnuté na hmotnosť materiálu jadra, bez hmotnosti prípadnej cukornej guľôčky.

14. Dávková forma podľa nároku 13, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že napučiavacie činidlo je prítomné v množstve od 30 do 50 % hmotnostných, vzťahnuté na hmotnosť materiálu jadra, bez hmotnosti prípadnej cukornej guľôčky.

15. Dávková forma podľa niektorého z nárokov 1 až 14, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že vo vode nerozpustný polymér je zvolený zo skupiny zahrnujúcej etylcelulózu, acetát celulózy, polyvinylacetát a amónio-metakrylátový kopolymér typu A a typu B.

16. Dávková forma podľa niektorého z nárokov 1 až 15, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že vo vode nerozpustný polymér je prítomný v množstve od 3 do 30 % hmotnostných, vzťahnuté na materiál jadra.

17. Spôsob prípravy dávkovej formy definovanej v nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa vytvorí materiál jadra obsahujúci účinnú zložku zvolenú zo skupiny zahrnujúcej omeprazol, jeho alkalickú soľ, S-omeprazol a jeho alkalickú soľ, v zmesi s jedným alebo viacerými alkalickými prísadami, jedným alebo viacerými napučiavacími činidlami a prípadne farmaceuticky prijateľnými pomocnými látkami, pričom materiál jadra je potiahnutý polopriepustnou membránou, ktorá je schopná sa rozrušiť a pričom dávková forma nemá enterický poťah.

18. Použitie orálnej farmaceutickej dávkovej formy definovanej v niektorom z nárokov 1 až 16, na výrobu liečiva so zlepšenou inhibíciou sekrécie žalúdočnej kyseliny.

19. Použitie orálnej farmaceutickej dávkovej formy definovanej v niektorom z nárokov 1 až 16, na výrobu liečiva so zlepšeným terapeutickým účinkom na liečenie gastrointestinálnych ochorení spojených s nadmernou sekréciou kyseliny.

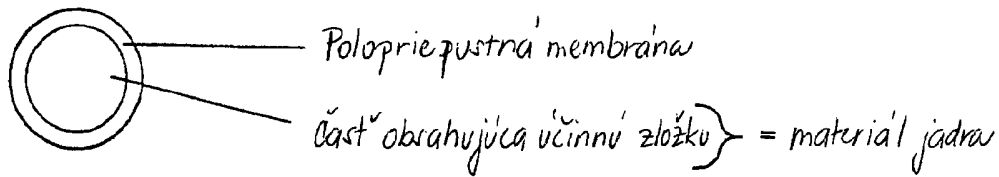
20. Orálna dávková forma podľa niektorého z nárokov 1 až 16, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že je plnená do kapsuly.

21. Orálna dávková forma podľa niektorého z nárokov 1 až 16, prípadne zmiešaná s pomocnými látkami pre tablety, **v y z n a ě u j ú c a s a t ý m**, že sa lišuje na viacjednotkovú tabletovú dávkovú formu.

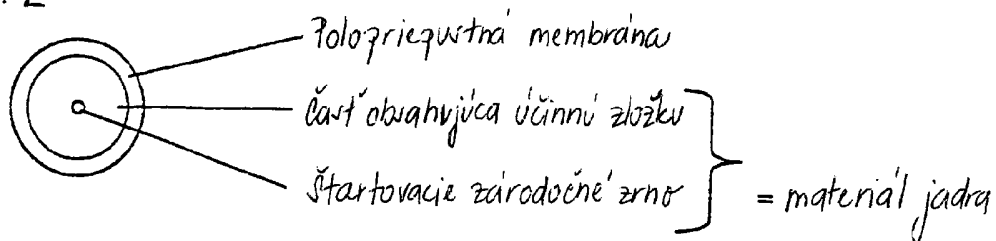
1 výkres

1 / 1

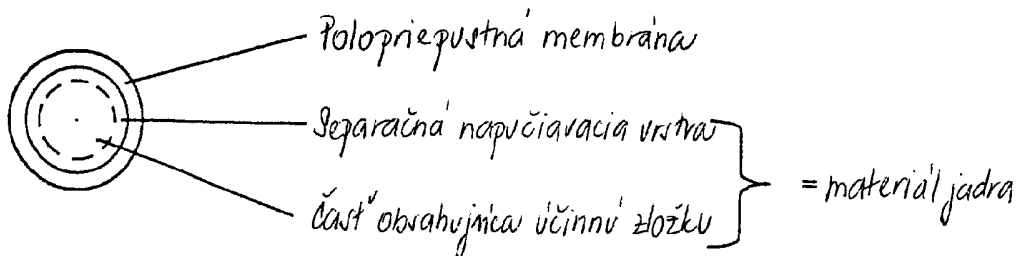
Obr. 1



Obr. 2



Obr. 3



Obr. 4

