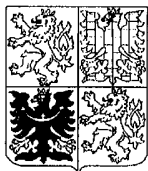


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **29.04.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **09.05.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/19820801**

(33) Země priority: **DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14.02.2001**
(Věstník č. 2/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/EP99/02893**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/58129**

(21) Číslo dokumentu:

2000 -4097

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/47

A 61 K 9/16

A 61 K 9/20

(71) Přihlašovatel:

GRÜNENTHAL GMBH, Aachen, DE;

(72) Původce:

Bartholomäus Johannes, Aachen, DE;

Betzing Jürgen, Bonn, DE;

(74) Zástupce:

Všetečka Miloš JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Orální lékové formy s reprodukovatelným
uvolňováním účinných látek gatifloxacinu nebo
jeho farmaceuticky přijatelných solí nebo
hydrátů**

(57) Anotace:

Řešení se týká pevné lékové formy s více fázovou stavbou pro orální aplikaci, obsahující gatifloxacin nebo jeho farmaceuticky použitelné soli nebo hydráty a pomocné látky ze skupiny zahrnující plnidla, pojiva, maziva a látky podporující rozpadání nebo jejich směsi, přičemž vnitřní fáze obsahuje účinnou látku gatifloxacin nebo jeho farmaceuticky použitelné soli nebo hydráty společně s pomocnými látkami ze skupiny plnidel, pojiv, látek podporujících rozpadání nebo jejich směsí a že obsahuje alespoň jednu vnější fázi, sestávající nutně z alespoň jedné látky podporující rozpadání a dalších pomocných látek ze skupiny zahrnující alespoň jedno mazivo, popřípadě plnidla a/nebo popřípadě pojiva, jakož i způsobu její výroby.

AD, Mladá Boleslav
2000
2000-4097

**Orální lékové formy s reprodukovatelným uvolňováním účinných
látek gatifloxacinu nebo jeho farmaceuticky přijatelných
solí nebo hydrátů**

Oblast techniky

Vynález se týká orálních lékových forem s reprodukovatelnou dobou rozpadu a uvolňováním účinné látky, přičemž účinnou látkou je gatifloxacin, totiž kyselina 1-cyklopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-8-methoxy-7-(3-methyl-1-piperazinyl-4-oxo-3-chinolin-karboxylová nebo její farmaceuticky použitelné soli nebo hydráty, jakož i způsob jejich výroby.

Dosavadní stav techniky

Přípravky ve formě pevných jednorázových lékových forem, jako jsou například tablety, se vyrábějí lisováním. Tablety představují nejčastější a nejdůležitější pevnou lékovou formu v medicinském ošetřování. Například je zde možno uvést sublinguální tablety, tablety určené pro aplikaci vypitím, tablety určené pro aplikaci do tkáně tváří, šumivé tablety, oční tablety, rychle uvolňující tablety nebo potahované tablety. Tyto se vyrábějí z jemně krystalických, rozemletých nebo granulovaných léčivých látek zpravidla za přídavku pomocných látek lisováním.

Fyzikální a chemické vlastnosti jednotlivých účinných látek jsou pro výrobu tablet rozhodující. Při tom je možno jmenovat hustotu, podíl vody, krystalickou formu, povrchovou strukturu, velikost částic, rozpustnost, vlastnosti při

tečení, hygroskopii a stupeň kvality odpovídající účinné látky. Veliký vliv na způsob výroby farmaceutických vysoce hodnotných tablet (D. Chulia, M. Deleuil; Powder technology and pharmaceutical process, 1994) mají především podíl vody, velikost částec, krystalická forma a rozpustnost daných účinných látek.

Výroba tablet se provádí lisováním práškovitých nebo granulovaných látek. Pod granulováním se rozumí převedení malých práškových částic na větší aglomeráty, popřípadě zrna aglomerátu. Z granulátů vyrobené tablety mají v mnoha případech větší mechanickou pevnost než komprimáty prášku. Toto je vyvoláno nerovným a drsným povrchem zrn granulátu, která mají větší styčné plochy, čímž je vyvoláno zvýšení adhesních sil. Při granulaci za vlhka se zrna granulátu vyrobí z primárních částec pomocí kapaliny. Kapalina, která může být zvolena ze skupiny zahrnující vodu, alkoholy nebo polární nebo nepolární uhlovodíkové sloučeniny, obsahuje v mnoha případech většinou ještě takzvané pojivo, například polyvinylpolyvidon, předželatinovaný škrob nebo hydroxypropylcelulosu.

Když tablety sestávají z granulátů, tak se při tomto druhu formulace odlišují mezi vnitřní a alespoň jednou vnější fází. Ve vnitřní fázi se nachází většinou účinná látka a jiné pomocné látky. Tato část se granuluje postupem za vlhka nebo za sucha a označuje se jako vnitřní fáze pozdějšího lisovaného materiálu. Při postupu granulace za vlhka se do směsi látek přivede definované množství kapaliny a granuluje se. Pomocné látky ze skupiny pojiv, látek podporujících rozpad, maziv a/nebo plnidel jsou obsahové látky takzvané vnější fáze. Obě fáze se smísí, načež se slisují na pevnou lékovou formu.

Doba rozpadu tablet a s tím spojené uvolnění účinné látky jsou důležité ukazatele pro biopřijatelnost v lidském těle.

Rozpad tablet je zkušební metoda, která může podávat výpověď o správně definované lékové formě. Pro stanovení rozpadu se tablety umístí do aparatury. Hlavní část aparatury sestává všeobecně z pevného rámu se sítovým dnem, které například obsahuje 6 cylindrických zkušebních trubiček definovaných rozměrů. Každá trubička může být opatřena deskou z průhledného plastového materiálu nebo srovnatelného materiálu, které mají určité otvory a vruby ve tvaru V. Zkušební trubičky se upevní kolmo pomocí horní a spodní desky, které mohou být z plasické hmoty. Na spodní straně se nachází síť z nerezavějícího ocelového drátu s velikostí ok 2 mm. Aparatura se pohybuje pomocí motoru rovnoměrně 28krát až 32krát za minutu vpřed a vzad. Aparatura se zavěsí do nádoby, která obsahuje vhodnou kapalinu. V nádobě by mělo být tolik kapaliny, aby drátěná síť byla v nejhořejším bodě své dráhy ještě ponořena pod povrchem kapaliny a v nejspodnějším bodě své dráhy ještě vzdálena ode dna a aby otvory trubiček zůstávaly ještě nad povrchem kapaliny. Kapalina má být udržována při teplotě v rozmezí 36 °C až 38 °C. Požadavky jsou splněny, když po definovaném časovém intervalu proběhne rozpadnutí (Europäisches Arzneibuch, Ph. Eur.). Jako kapalně medium může sloužit například voda nebo umělá trávicí šťáva, které mají výše uvedenou teplotu (Europäisches Arzneibuch, Ph. Eur.).

Zkoušky uvolňování účinné látky slouží ke stanovení rychlosti rozpuštění účinných látek z pevných orálních léčivých látek, jako jsou tablety nebo kapsle, neboť pouze

rozpuštěná léčivá látka může být resorbována v žaludečním a střevním traktu. Tyto zkoušky se provádějí za podmínek in vitro, například ve vodě, umělé žaludeční šťávě s hodnotou pH například 1,2 nebo v umělé střevní šťávě s hodnotou pH například 6,8, při teplotě 37 °C v definovaném časovém intervalu (Europäisches Arzneibuch, Ph. Eur.). Používají se aparatury s listovým míchadlem nebo s otáčivými košíčky. Obě aparatury sestávají z nádoby, míchadla a termostatisované lázně. Nádoba je zakryta víkem ve formě příruby, aby se zabránilo odpařování zkušební kapaliny. Nádoba je opatřena otvorem pro odběr vzorků, aby se mohla stanovovat koncentrace léčiva během doby zkoušky.

Přípravky pevných lékových forem s účinnou látkou gatifloxacinem nebo jeho farmaceuticky použitelnými solemi nebo hydráty byly již popsány v EP-B 0 230 295. Ukázalo se, že je možno obtížně zajistit reprodukovatelné doby rozpadu a uvolňování účinné látky u známých tabletových přípravků (viz také tabulka 1, příklad 1 až 6), neboť doba rozpadu těchto pevných přípravků se pohybuje v rozmezí 3 minut až 600 minut.

Úkol předloženého vynálezu tedy spočívá v tom, připravit pevné lékové formy, které by měly reprodukovatelné doby rozpadu a uvolňování účinné látky a které by jako účinnou látku obsahovaly gatifloxacin nebo jeho farmaceuticky použitelné soli nebo hydráty a pomocné látky, jakož i vypracovat způsob jejich výroby.

Podstata vynálezu

Bylo zjištěno, že požadavky, kladené na lékové formy

s reprodukovatelnou dobou rozpadu a uvolňováním účinné látky, které obsahují jako účinnou látku gatifloxacin, tedy kyselinu 1-cyklopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-8-methoxy-7-(3-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-chinolinkarboxylovou, nebo jeho farmaceuticky použitelné soli nebo hydráty, jsou splněny pomocí lékové formy podle předloženého vynálezu, která je vyrobena pomocí granulace a má jednu vnitřní fázi a alespoň jednu vnější fázi.

Předmětem předloženého vynálezu tedy je pevná léková forma s vícefázovou stavbou pro orální aplikaci, která sestává z vnitřní fáze s účinnou látkou gatifloxacinem, tedy kyselinou 1-cyklopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-8-methoxy-7-(3-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-chinolinkarboxylovou, nebo jeho farmaceuticky použitelnými solemi nebo hydráty a pomocnými látkami ze skupiny plnidel, pojiv, látek podporujících rozpad nebo jejich směsí a z vnější fáze, sestávající z nutně alespoň jedné látky podporující rozpad a dalších pomocných látek ze skupiny alespoň jednoho maziva, popřípadě plnidel a/nebo popřípadě pojiv.

Jako pevné lékové formy je možno například uvést pelety, kapsle, tablety nebo dražé. Jako výhodné pevné lékové formy se používají tablety.

Granuláty, získané z účinné látky gatifloxacinu nebo jeho farmaceuticky použitelných solí nebo hydrátů a pomocných látek, tvoří vnitřní fázi. Pro vnitřní fázi použité farmaceutické pomocné látky pocházejí ze skupiny plnidel, pojiv, látek podporujících rozpad nebo jejich směsí.

Pevné přípravky pro účinnou látku gatifloxacin nebo jeho farmaceuticky použitelné soli nebo hydráty, které se

úplně rozpadnou v časovém intervalu 6 minut až 30 minut za současného uvolnění účinné látky přes 80 % v průběhu tohoto intervalu, nejsou známe.

Podíl gatifloxacinu nebo jeho farmaceuticky použitelných solí nebo hydrátů je v rozmezí 20 % hmotnostních až 80 % hmotnostních, vztaženo na celkovou hmotnost orální pevné lékové formy. Výhodné je rozmezí 50 % hmotnostních až 80 % hmotnostních, vztaženo na celkovou hmotnost orální pevné lékové formy.

Pod pojmem "plnidla" se rozumí mimo jiné laktosa, škrob, dvojfosforečnan vápenatý, mikrokrytalická celulósa, dextrosa, mannitol nebo jejich směsi.

Jako pojiva se mohou použít hydroxypropylmethylcelulosa, polyvinylpyrrolidony, hydroxypropylcelulosa, škrobová lepidla nebo jejich směsi.

Do skupiny látek podporujících rozpad patří v rámci předloženého vynálezu nízko substituované hydroxypropylcelulosa, krospovidon, kroskarmelosa, škroby, pektiny, algináty, tensidy nebo jejich směsi. Obzvláště výhodné jsou celulosa ze skupiny mikrokrytalických celulos, hydroxypropylcelulos, nízko substituovaných hydroxypropylcelulos nebo jejich směsí.

Jako součást vnější fáze slouží nezbytně alespoň jedna látka podporující rozpad a další farmaceutické pomocné látky ze skupiny zahrnující alespoň jedno mazivo, popřípadě pojiva a/nebo popřípadě plnidla.

Ke skupině maziv, která se používají ve vnější fázi,

je možno například uvést srearát hořečnatý, kyselinu stearovou, stearát vápenatý, mastné alkoholy nebo jejich směsi. Ve vnější fázi se nutně používá vedle alespoň jedné látky podporující rozpadání alespoň jedno mazivo, popřípadě pojivo a/nebo popřípadě jedno plnidlo.

Dále je předmětem předloženého vynálezu způsob výroby pevných vícefázových lékových forem pro orální aplikaci, které jako účinnou látku obsahují gatifloxacin nebo jeho farmaceuticky použitelné soli nebo hydráty a pomocné látky ze skupiny zahrnující pojiva, maziva, plnidla a/nebo látky podporující rozpadání. Vnitřní fáze sestává z gatifloxacinu, jeho farmaceuticky použitelných solí nebo hydrátů a pomocných látek ze skupiny zahrnující pojiva, plnidla a/nebo látky podporující rozpadání, nebo jejich směsi, která se v mísícím přístroji ze skupiny mísičů nebo hnětačů převede při počtu otáček 20 až 500 min⁻¹ za přítomnosti podílu granulární kapaliny v množství 20 % hmotnostních až 80 % hmotnostních, vztaženo na celkové použité množství komponent vnitřní fáze v průběhu 0,5 minut až 20 minut na granulát. Potom se granulát usuší, přesije a smísí se s pomocnými látkami pro alespoň jednu vnější fázi, sestávající z nezbytně alespoň jedné látky podporující rozpadání a dalších pomocných látek ze skupiny alespoň jednoho maziva, popřípadě pojiv a/nebo popřípadě plnidel, které nebyly společně granulovány ve vnitřní fázi a převede se na pevnou lékovou formu. Jako pevná léková forma jsou výhodné tablety.

Výhodný je způsob, při kterém se použije pro vnitřní fázi pevné lékové formy v průběhu 0,5 minut až 10 minut podíl granulární kapaliny 20 % hmotnostních až 70 % hmotnostních, vztaženo na použité celkové množství komponent

vnitřní fáze a počet otáček mísiče 20 až 450 min⁻¹ .

Obzvláště výhodný je způsob, při kterém se použije pro vnitřní fázi pevné lékové formy v průběhu 1 minuty až 7 minut podíl granulační kapaliny 20 % hmotnostních až 60 % hmotnostních, vztaženo na použité celkové množství komponent vnitřní fáze a počet otáček mísiče 20 až 400 min⁻¹ .

Tablety, vyrobené z granulátu podle předloženého vynálezu se vyznačují tím, že sestávají alespoň ze 3 % hmotnostních a maximálně až ze 20 % hmotnostních, z jedné nebo více vnějších fází, které obsahují alespoň jedno mazivo, alespoň jednu látku podporující rozpadání, alespoň jedno pojivo a/nebo popřípadě plnidla. Výhodný je podíl, který leží nad 5 % hmotnostními.

Mísicí přístroje, použité pro způsob podle předloženého vynálezu, patří ke skupině mísičů a hnětačů. Příkladně je možno uvést mísič Flugschar nebo menší mísiče a hnětače Lödig, Nitro-Fielder nebo Baker-Perkins.

Doby rozpadu referenčních příkladů 1 až 6 se pohybují v rozmezí 3 minut až 10 hodin, jak je patrné z tabulky 1 . Lékové formy podle předloženého vynálezu podle příkladů 7 až 14 , podle tabulky 2 , vykazují naproti tomu interval rozpadu 6,5 minut až 25 minut, čímž může být zaručena reprodukovatelnost a terapeutická bezpečnost.

T a b u l k a 1

Př.	tvrdost (N)	Doba rozpadu tvarových těles (min)
1	140-150	≈ 600,0
2	140-150	3,0
3	140-150	180,0
4	140-150	6,0
5	140-150	150,0
6	140-150	146,0

Křivky uvolňování podle příkladů 1 až 4 probíhají s velmi rozdílným profilem uvolňování účinné látky. U křivek uvolňování podle příkladů 1 a 3 je v průběhu první hodiny k dispozici pouze asi 50 % účinné látky. Příklady 2 a 4 vykazují naproti tomu úplné uvolnění účinné látky přes použití stejného přípravku a stejných součástí tvarového tělesa. Reprodukovatelnost uvolňování účinné látky není ve známých přípravcích zaručena, takže tak může docházet k nízkému stupni uvolňování v těle po nežádoucím způsobem dlouhý časový interval.

T a b u l k a 2

Př.	tvrdost (N)	Doba rozpadu tvarových těles (min)
7	140-150	6,5
8	140-150	8,8
9	140-150	7,5
10	140-150	16,5
11	140-150	9,5
12	140-150	18,5
13	140-150	20,5
14	140-150	25,0

Lékové formy podle předloženého vynálezu podle příkladů 7 až 14 se rozpadají úplně v časovém intervalu 6,5 minut až 25 minut. Při sledování profilu uvolňování bylo pozorováno v průběhu prvních 30 minut uvolnění účinné látky alespoň 80 % a úplné uvolnění účinné látky bylo pozorováno po 60 minutách.

Pomocí pevných lékových forem podle předloženého vynálezu se zaručí farmaceuticko technologická kvalita pro dosud nereprodukovatelné doby rozpadávání a uvolňování účinné látky, jakož i s tím spojená terapeutická bezpečnost.

Příklady provedení vynálezu

Granulace se provádí v rychlomísiči Lödig FMS a výroba tablet pomocí excentrického lisu Fette. Velikost vsázky

činí vždy 800 g.

P ř í k l a d 1

Prosije se 110,47 g mikrokrytalické celulosy a 81 g L-HPC (hydroxypropylcelulosa) přes síto s velikostí ok 0,8 mm a potom se obě látky mísí s 586,13 g gatifloxacinu (obsah vody 7,87 % hmotnostních) v rychlomísiči po dobu 5 minut. Směs se potom se 700 ml vodného roztoku hydroxypropylcelulosy granuluje po dobu 5 minut při počtu otáček lopatkového míchadla 385 min^{-1} . Vlhký granulát se potom prosije na sítu s velikostí ok 3 mm a suší se po dobu asi 17 hodin při teplotě 50°C . Po novém prosití vysušeného granulátu se přidá 16,20 g stearátu hořečnatého a provede se slisování na tablety o tvrdosti 140 až 150 N.

P ř í k l a d 2

Prosije se 110,47 g mikrokrytalické celulosy a 81 g L-HPC (hydroxypropylcelulosa) přes síto s velikostí ok 0,8 mm a potom se obě látky mísí s 586,13 g gatifloxacinu (obsah vody 7,87 % hmotnostních) v rychlomísiči po dobu 5 minut. Směs se potom s 500 ml vodného roztoku hydroxypropylcelulosy granuluje po dobu 1 minuty při počtu otáček lopatkového míchadla 215 min^{-1} . Vlhký granulát se potom prosije na sítu s velikostí ok 3 mm a suší se po dobu asi 17 hodin při teplotě 50°C . Po novém prosití vysušeného granulátu se přidá 16,20 g stearátu hořečnatého a provede se slisování na tablety o tvrdosti 140 až 150 N.

P ř í k l a d 3

Prosije se 110,47 g mikrokrytalické celulosy a 81

g L-HPC (hydroxypropylcelulosa) přes síto s velikostí ok 0,8 mm a potom se obě látky mísí s 586,13 g gatifloxacinu (obsah vody 7,87 % hmotnostních) v rychlomísiči po dobu 5 minut. Směs se potom se 700 ml vodného roztoku hydroxypropylcelulosity granuluje po dobu 5 minut při počtu otáček lopatkového míchadla 215 min^{-1} . Vlhký granulát se potom prosije na sítu s velikostí ok 3 mm a suší se po dobu asi 17 hodin při teplotě 50°C . Po novém prosití vysušeného granulátu se přidá 16,20 g stearátu hořečnatého a provede se slisování na tablety o tvrdosti 140 až 150 N.

P ř í k l a d 4

Prosije se 110,47 g mikrokrystalické celulosy a 81 g L-HPC (hydroxypropylcelulosa) přes síto s velikostí ok 0,8 mm a potom se obě látky mísí s 586,13 g gatifloxacinu (obsah vody 7,87 % hmotnostních) v rychlomísiči po dobu 5 minut. Směs se potom s 500 ml vodného roztoku hydroxypropylcelulosity granuluje po dobu 1 minuty při počtu otáček lopatkového míchadla 385 min^{-1} . Vlhký granulát se potom prosije na sítu s velikostí ok 3 mm a suší se po dobu asi 17 hodin při teplotě 50°C . Po novém prosití vysušeného granulátu se přidá 16,20 g stearátu hořečnatého a provede se slisování na tablety o tvrdosti 140 až 150 N.

P ř í k l a d 5

Prosije se 110,47 g mikrokrystalické celulosy a 81 g L-HPC (hydroxypropylcelulosa) přes síto s velikostí ok 0,8 mm a potom se obě látky mísí s 586,13 g gatifloxacinu (obsah vody 7,87 % hmotnostních) v rychlomísiči po dobu 5 minut. Směs se potom s 500 ml vodného roztoku hydroxypropylcelulosity granuluje po dobu 5 minut při počtu otáček

lopatkového míchadla 385 min^{-1} . Vlhký granulát se potom prosije na sítu s velikostí ok 3 mm a suší se po dobu asi 17 hodin při teplotě 50°C . Po novém prosití vysušeného granulátu se přidá 16,20 g stearátu hořečnatého a provede se slisování na tablety o tvrdosti 140 až 150 N.

P ř í k l a d 6

Prosije se 110,47 g mikrokrytalické celulosy a 81 g L-HPC (hydroxypropylcelulosa) přes síto s velikostí ok 0,8 mm a potom se obě látky mísí s 586,13 g gatifloxacinu (obsah vody 7,87 % hmotnostních) v rychlomísiči po dobu 5 minut. Směs se potom s 500 ml vodného roztoku hydroxypropylcelulosy granuluje po dobu 1 minuty při počtu otáček lopatkového míchadla 215 min^{-1} . Vlhký granulát se potom prosije na sítu s velikostí ok 3 mm a suší se po dobu asi 17 hodin při teplotě 50°C . Po novém prosití vysušeného granulátu se přidá 16,20 g stearátu hořečnatého a provede se slisování na tablety o tvrdosti 140 až 150 N.

V následujících příkladech 7 až 14 mají tablety složení podle předloženého vynálezu .

P ř í k l a d 7

Prosije se 102,668 g mikrokrytalické celulosy a 40,50 g L-HPC (hydroxypropylcelulosa) přes síto s velikostí ok 0,8 mm a potom se obě látky mísí s 582,53 g gatifloxacinu (obsah vody 7,30 % hmotnostních) v rychlomísiči po dobu 5 minut. Směs se potom se 300 ml vodného roztoku hydroxypropylcelulosy (16,20 g) granuluje po dobu 1 minuty při počtu otáček lopatkového míchadla 215 min^{-1} . Vlhký granulát se potom prosije na sítu s velikostí ok 3 mm a su-

ší se po dobu asi 17 hodin při teplotě 50 °C . Po novém prosití vysušeného granulátu se přidá 11,408 g mikrokry-
talické celulosy, 40,50 g L-HPC a 16,20 g stearátu hořeč-
natého a provede se slisování na tablety o tvrdosti 140 až
150 N.

P ř í k l a d 8

Prosije se 102,668 g mikrokrytalické celulosy a
40,50 g L-HPC (hydroxypropylcelulosa) přes síto s velikostí
ok 0,8 mm a potom se obě látky mísí s 582,53 g gatifloxa-
cinu (obsah vody 7,30 % hmotnostních) v rychlomísiči po
dobu 5 minut. Směs se potom se 400 ml vodného roztoku
hydroxypropylcelulosy (16,20 g) granuluje po dobu 1 minuty
při počtu otáček lopatkového míchadla 215 min⁻¹. Vlhký
granulát se potom prosije na sítu s velikostí ok 3 mm a su-
ší se po dobu asi 17 hodin při teplotě 50 °C . Po novém
prosití vysušeného granulátu se přidá 11,408 g mikrokry-
talické celulosy, 40,50 g L-HPC a 16,20 g stearátu hořeč-
natého a provede se slisování na tablety o tvrdosti 140 až
150 N.

P ř í k l a d 9

Prosije se 102,668 g mikrokrytalické celulosy a
40,50 g L-HPC (hydroxypropylcelulosa) přes síto s velikostí
ok 0,8 mm a potom se obě látky mísí s 582,53 g gatifloxa-
cinu (obsah vody 7,30 % hmotnostních) v rychlomísiči po
dobu 5 minut. Směs se potom se 300 ml vodného roztoku
hydroxypropylcelulosy (16,20 g) granuluje po dobu 5 minut
při počtu otáček lopatkového míchadla 215 min⁻¹. Vlhký
granulát se potom prosije na sítu s velikostí ok 3 mm a su-
ší se po dobu asi 17 hodin při teplotě 50 °C . Po novém

prosití vysušeného granulátu se přidá 11,408 g mikrokry-
talické celulosy, 40,50 g L-HPC a 16,20 g stearátu hořeč-
natého a provede se slisování na tablety o tvrdosti 140 až
150 N.

P ř í k l a d 10

Prosije se 102,668 g mikrokrytalické celulosy a
40,50 g L-HPC (hydroxypropylcelulosa) přes síto s velikostí
ok 0,8 mm a potom se obě látky mísí s 582,53 g gatifloxa-
cinu (obsah vody 7,30 % hmotnostních) v rychlomísiči po
dobu 5 minut. Směs se potom se 400 ml vodného roztoku
hydroxypropylcelulosy (16,20 g) granuluje po dobu 5 minut
při počtu otáček lopatkového míchadla 215 min^{-1} . Vlhký
granulát se potom prosije na sítu s velikostí ok 3 mm a su-
ší se po dobu asi 17 hodin při teplotě 50°C . Po novém
prosití vysušeného granulátu se přidá 11,408 g mikrokry-
talické celulosy, 40,50 g L-HPC a 16,20 g stearátu hořeč-
natého a provede se slisování na tablety o tvrdosti 140 až
150 N.

P ř í k l a d 11

Prosije se 102,668 g mikrokrytalické celulosy a
40,50 g L-HPC (hydroxypropylcelulosa) přes síto s velikostí
ok 0,8 mm a potom se obě látky mísí s 582,53 g gatifloxa-
cinu (obsah vody 7,30 % hmotnostních) v rychlomísiči po
dobu 5 minut. Směs se potom se 300 ml vodného roztoku
hydroxypropylcelulosy (16,20 g) granuluje po dobu 1 minuty
při počtu otáček lopatkového míchadla 385 min^{-1} . Vlhký
granulát se potom prosije na sítu s velikostí ok 3 mm a su-
ší se po dobu asi 17 hodin při teplotě 50°C . Po novém
prosití vysušeného granulátu se přidá 11,408 g mikrokry-

talické celulosy, 40,50 g L-HPC a 16,20 g stearátu hořečnatého a provede se slisování na tablety o tvrdosti 140 až 150 N.

P ř í k l a d 12

Prosije se 102,668 g mikrokrytalické celulosy a 40,50 g L-HPC (hydroxypropylcelulosa) přes síto s velikostí ok 0,8 mm a potom se obě látky mísí s 582,53 g gatifloxacinu (obsah vody 7,30 % hmotnostních) v rychlomísiči po dobu 5 minut. Směs se potom se 400 ml vodného roztoku hydroxypropylcelulosy (16,20 g) granuluje po dobu 1 minuty při počtu otáček lopatkového míchadla 385 min^{-1} . Vlhký granulát se potom prosije na sítu s velikostí ok 3 mm a suší se po dobu asi 17 hodin při teplotě 50°C . Po novém prosití vysušeného granulátu se přidá 11,408 g mikrokrytalické celulosy, 40,50 g L-HPC a 16,20 g stearátu hořečnatého a provede se slisování na tablety o tvrdosti 140 až 150 N.

P ř í k l a d 13

Prosije se 102,668 g mikrokrytalické celulosy a 40,50 g L-HPC (hydroxypropylcelulosa) přes síto s velikostí ok 0,8 mm a potom se obě látky mísí s 582,53 g gatifloxacinu (obsah vody 7,30 % hmotnostních) v rychlomísiči po dobu 5 minut. Směs se potom se 300 ml vodného roztoku hydroxypropylcelulosy (16,20 g) granuluje po dobu 5 minut při počtu otáček lopatkového míchadla 385 min^{-1} . Vlhký granulát se potom prosije na sítu s velikostí ok 3 mm a suší se po dobu asi 17 hodin při teplotě 50°C . Po novém prosití vysušeného granulátu se přidá 11,408 g mikrokrytalické celulosy, 40,50 g L-HPC a 16,20 g stearátu hořeč-

natého a provede se slisování na tablety o tvrdosti 140 až 150 N.

P ř í k l a d 14

Prosije se 102,668 g mikrokrystalické celulosy a 40,50 g L-HPC (hydroxypropylcelulosa) přes síto s velikostí ok 0,8 mm a potom se obě látky mísí s 582,53 g gatifloxacinu (obsah vody 7,30 % hmotnostních) v rychlomísiči po dobu 5 minut. Směs se potom se 400 ml vodného roztoku hydroxypropylcelulosy (16,20 g) granuluje po dobu 5 minut při počtu otáček lopatkového míchadla 385 min^{-1} . Vlhký granulát se potom prosije na sítu s velikostí ok 3 mm a suší se po dobu asi 17 hodin při teplotě 50°C . Po novém prosití vysušeného granulátu se přidá 11,408 g mikrokrystalické celulosy, 40,50 g L-HPC a 16,20 g stearátu hořečnatého a provede se slisování na tablety o tvrdosti 140 až 150 N.

JUDr. MILAN VŠETČKA
advokát
120 00 PRAHA 2, HÁBKOVA 2

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Pevná léková forma s vícefázovou stavbou pro orální aplikaci, obsahující gatifloxacin nebo jeho farmaceuticky použitelné soli nebo hydráty a pomocné látky ze skupiny zahrnující plnidla, pojiva, maziva a látky podporující rozpadání nebo jejich směsi,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že vnitřní fáze obsahuje účinnou látku gatifloxacin nebo jeho farmaceuticky použitelné soli nebo hydráty společně s pomocnými látkami ze skupiny plnidel, pojiv, látek podporujících rozpadání nebo jejich směsí a že obsahuje alespoň jednu vnější fázi, sestávající nutně z alespoň jedné látky podporující rozpadání a dalších pomocných látek ze skupiny zahrnující alespoň jedno mazivo, popřípadě plnidla a/nebo popřípadě pojiva.
2. Léková forma podle nároku 1 ,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že podíl gatifloxacinu nebo jeho farmaceuticky použitelných solí nebo hydrátů je v rozmezí 20 % hmotnostních až 80 % hmotnostních, vztaženo na celkovou hmotnost orální pevné lékové formy.
3. Léková forma podle nároku 1 ,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že podíl gatifloxacinu nebo jeho farmaceuticky použitelných solí nebo hydrátů je výhodně v rozmezí 50 % hmotnostních až 80 % hmotnostních, vztaženo na celkovou hmotnost orální pevné lékové formy.
4. Léková forma podle nároku 1 ,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že podíl jedné nebo více vnějších fází na celkovou hmotnost pevné orální lékové

formy činí alespoň 3 % hmotnostní.

5. Léková forma podle nároku 1 ,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje plnidla ze
skupiny zahrnující laktosu, škrob, dvojfosforečnan vápenatý,
mikrokrystalickou celulosu, manitol, dextrosu nebo jejich
směsi.

6. Léková forma podle nároku 1 ,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje pojiva ze
skupiny zahrnující hydroxymethylcelulosity, polyvinylpyrrolidi-
dony, hydroxypropylcelulosity, škrobová lepidla nebo jejich
směsi.

7. Léková forma podle nároku 1 ,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje látky
podporující rozpadání ze skupiny zahrnující nízko sub-
stituované hydroxypropylcelulosity, krospovidony, kroskar-
mellosy, škroby, pektiny, algináty, tensidy nebo jejich
směsi.

8. Léková forma podle nároku 1 ,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje maziva ze
skupiny zahrnující stearát hořečnatý, kyselinu stearovou,
stearát vápenatý, mastné alkoholy nebo jejich směsi.

9. Způsob výroby pevné lékové formy s vícefázovou stavbou
pro orální aplikaci, obsahující gatifloxacin nebo jeho far-
maceuticky použitelné soli nebo hydráty a pomocné látky ze
skupiny zahrnující pojiva, maziva, plnidla, látky podporují-
cí rozpadání nebo jejich směsi,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že se vnitřní fáze,
obsahující gatifloxacin nebo jeho farmaceuticky použitelné

solí nebo hydráty s pomocnými látkami ze skupiny zahrnující plnidla, pojiva, látky podporující rozpadání nebo jejich směsi a podíl granulační kapaliny 20 % hmotnostních až 80 % hmotnostních, vztaženo na použité celkové množství komponent vnitřní fáze, převede v průběhu 0,5 minut až 20 minut na granulát, tento se usuší, prosije a získaná vnitřní fáze se smísí nutně s alespoň jednou látkou podporující rozpadání a dalšími pomocnými látkami ze skupiny zahrnující alespoň jedno mazivo, popřípadě pojivo a/nebo popřípadě plnidlo, pro alespoň jednu vnější fázi a převede se na pevnou lékovou formu.

10. Způsob podle nároku 9 ,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že se vnitřní fáze pevné lékové formy vyrobí výhodně v průběhu 0,5 minut až 10 minut s podílem granulační kapaliny 20 % hmotnostních až 70 % hmotnostních, vztaženo na použité celkové množství komponent vnitřní fáze.

11. Způsob podle nároku 9 a 10 ,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že se vnitřní fáze pevné lékové formy vyrobí v průběhu 1 minuty až 7 minut s podílem granulační kapaliny 20 % hmotnostních až 60 % hmotnostních, vztaženo na použité celkové množství komponent vnitřní fáze.