

PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

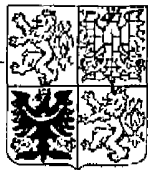
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2056-97

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **27. 06. 97**

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

(31) Číslo prioritní přihlášky: **96/671979**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14. 01. 98**
(Věstník č. 1/98)

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

A 61 K 9/48

(71) Přihlášovatel:

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

(72) Původce:

Hoy Michael R., Sellersville, PA, US;

(74) Zástupce:

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

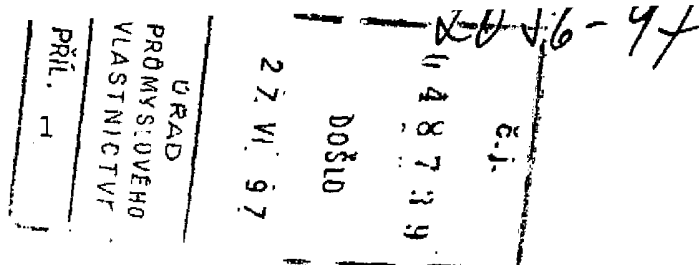
(54) Název přihlášky vynálezu:

**Multifázová měkká želatinová dávková
forma**

(57) Anotace:

Řešení se týká dávkové formy obsahující běžný obal z polymerního materiálu. Tento obal obsahuje více fází polotuhých plnivových materiálů obsahujících účinné složky.

CZ 2056-97 A3



Multifázová měkká želatinová dávková forma

Oblast techniky

Vynález se týká želatinové kapsle, která má diskrétní fáze nebo oblasti polotuhého plnivového materiálu, obsahujícího účinnou složku.

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 polykatelné, 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.

Plnicí 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 maticí. 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 zneužily k těmto účelům.

Maďarský patent US 203,477, publikovaný 28.1. 1991 popisuje tuhou disperzi antiflatulantu, neboli činidla snižujícího nadýmání, obsahující poly(dimethylsilikon) jako dispergovanou fázi ve vodou rozpustném nosiči. Tato disperze rovněž obsahuje makromolekulární pomocnou látku tvořící mřížku /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 číré základní kapalné 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 želatinovou kapsli, která by obsahovala více fází nebo oblastí polotuhých plnivových materiálů obsahujících terapeuticky účinné množství léčiva. Alespoň jedna z těchto oblastí nebo fází by měla být v podstatě průhledná, aby poskytla vizuálně odlišný vzhled. Tyto plnivé materiály by měly být dostatečně viskózní, aby se znemožnilo jejich odsátí z kapslové skořápky pomocí injekční stříkačky a minimalizovalo se tak možné zneužití produktu.

Podstata vynálezu

Jak již bylo uvedeno, vynález poskytuje dávkovou formu mající běžný obal z polymerního materiálu. Tento obal obsahuje první a druhou fázi, které se nachází v diskrétních oblastech obalu a jsou ve vzájemném kontaktu alespoň v místě svého rozhraní. Jak první, tak druhá fáze obsahuje polotuhý plnivový materiál, přičemž alespoň jedna fáze obsahuje účinnou složku. První a druhá fáze se liší svým složením a alespoň jedna z těchto fází má turbiditu nižší než 1 300 NTU (nefelometrických turbiditních jednotek).

U jednoho provedení vynálezu je běžným obalem z polymerního materiálu měkká želatinová kapsle obsahující první, v podstatě průsvitnou fázi a druhou, neprůhlednou fázi, což má za následek, že dávková forma má vizuálně odlišitelný vzhled.

U dalšího provedení vynálezu jsou polotuhé materiály, tvořící první a druhou fázi, tak viskózní, že nemohou být při pokojové teplotě odsány z dávkové formy

pomocí injekční stříkačky, která je výhodně vybavena jehlou č. 16 nebo menší.

Vynález se tedy týká farmaceutické dávkové formy obsahující obal z polymerního materiálu. Tento obal může mít formu měkké želatinové kapsle nebo dvoudílné tvrdé želatinové kapsle. Tento obal vyrobený z polymerního materiálu obsahuje více fází, které se liší kvalitou a/nebo kvantitou složení. Výraz fáze, jak je použit v popisu přihlášky vynálezu, znamená polotuhý plnivový materiál, který může obsahovat účinnou složku. Jednotlivé fáze mohou být v obalu uspořádány v různých vzorech nebo sekvencích. Zpravidla jsou tyto fáze uspořádány jako vedle sebe ležící vrstvy, které se vzájemně dotýkají alespoň v místě svého rozhraní. Alternativně mohou být tyto fáze uspořádány v obalu nahodile, tj. mohou být uspořádány např. na způsob mramoru.

Složení každé fáze bude závislé na zamýšleném použití dávkové formy. Tato fáze může obsahovat v podstatě libovolnou účinnou složku, např. léčiva, vitamíny a minerály. Tato aktivní složka nebo aktivní složky jsou přítomny ve zmíněných fázích v terapeuticky účinných množstvích, což jsou množství, která poskytují požadovanou terapeutickou odezvu na orální podání a mohou být snadno určena odborníkem v daném oboru. Při určování těchto množství je třeba brát v úvahu vlastní účinnou složku, její biologickou dostupnost, dávkovací schéma, věk a hmotnost pacienta a další faktory. Vzhledem k tomu, že tyto fáze mají formu dvou polotuhých, vzájemně sousedících fází, mohou obsahovat účinné složky, které jsou vzájemně neslučitelné, protože mezi těmito fázemi dochází pouze k minimální difúzi. Tyto fáze mohou rovněž obsahovat účinné složky, které jsou opatřeny povlakem, nebo které jsou

zpracovány jiným způsobem s cílem dosáhnout jejich zpožděného nebo postupného uvolňování. Takže první fáze může například obsahovat analgetikum, v okamžité se uvolňující formě, zatímco v druhé fázi se použije stejné analgetikum, opatřené potahem, který jeho uvolňování zpozdí. Po podání bude tato dávková forma uvolňovat účinnou složku postupně, nebo dlouhodobě. Kromě povlaků, které ovlivňují rychlost rozpouštění lze použít enterické nebo jiné povlaky, které kontrolují oblast uvolnění účinné složky uvnitř těla.

Z estetických důvodů může být žádoucí, formulovat jednu nebo více fází tak, aby neobsahovaly žádnou účinnou složku. Tato placebová fáze může být následně formulována tak, aby poskytla kapsli požadovaný vizuální vzhled, tj. může být např. průhledná, neprůhledná nebo zbarvená.

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. Dávková forma může obsahovat průhlednou a neprůhlednou fázi nebo dvě průhledné fáze. Pokud se použijí dvě průhledné fáze, je možné do plnivového materiálu přidat barviva, která umožní jednotlivé fázové oblasti barevně odlišit. U výhodného provedení podle vynálezu má vícefázová dávková forma jak průhlednou, tak i neprůhlednou fázi.

U dalšího výhodného provedení podle vynálezu obsahuje dávková forma první neprůhlednou fázi, jejíž součástí je protinadýmání činidlo, např. produkt simethicone nebo produktu loperamide HCl, a druhou, v podstatě průhlednou fázi, která obsahuje protiprůjmové činidlo, např. produkt loperamide HCl. Vzhledem k tomu, že účinné složky jsou uspořádány v distinktních fázích, je vyloučen nežádoucí účinek produktu simethicone na rozpouštěcí profil produktu loperamide HCl. Tento interferenční problém je řešen bez použití bariérové vrstvy, kterou navrhuje např. evropský patent č. 0 571 217, publikovaný 24. listopadu 1993.

V rámci vynálezu může být použita níže uvedená ilustrativní průhledná a neprůhledná fáze.

Průhledná fáze

Průhledný, polotuhý materiál podle vynálezu obsahuje kapalný polyalkylenglykol mající průměrnou molekulovou hmotnost přibližně 600 nebo nižší. Polyalkylenglykol zde představuje rozpouštědlo léčiva. Vhodným polyalkylenglykolem je polyethylenglykol. Tyto polyethylenglykoly mají výhodně průměrnou molekulovou hmotnost přibližně 200 až 600 a nejvýhodněji přibližně 300 až 400. Průsvitný polotuhý materiál zpravidla obsahuje 35 až 99 hm. % rozpouštědla, výhodně přibližně 85 až 95 hm. %. Není-li stanoveno jinak, znamenají zde citovaná procenta hmotnostní procenta vztažená k celkové hmotnosti průsvitného polotuhého plnivového materiálu, tj. jak hmotností polotuhého materiálu, tak účinné složky.

Průsvitný polotuhý materiál se připravil zahuštěním rozpouštědla étheru celulózy. Vhodným éterem celulózy je hydroxypropylcelulóza. Výhodným zahušťovacím činidlem je

hydroxypropylcelulóza NF mající molekulovou hmotnost přibližně 80 000 až 1 150 000. Hydroxypropylcelulózu NF dodává společnost Aqualon, Inc., pod obchodním označením KLUCEL a výhodnými typy jsou KLUCEL GF, MF a HF, mající molekulovou hmotnost v rozmezí přibližně od 370 000 do 1 150 000. Hydroxypropylcelulózy s nižší molekulovou hmotností zahrnují KLUCEL EF, LF a JF, jejichž průměrná molekulová hmotnost se pohybuje v rozmezí přibližně od 80 000 do 140 000, lze rovněž použít, ale zpravidla ve vyšších koncentracích než typy s vyšší molekulovou hmotností.

U výhodného provedení se zahušťovací činidlo použije v množství účinném pro vytvoření polotuhého materiálu, který bude v podstatě průsvitný a natolik viskózní, aby nemohl být při pokojové teplotě odsát pomocí injekční stříkačky opatřené jehlou č. 16 nebo menší. Polotuhý materiál obsahuje zpravidla přibližně 0,10 až 10 hm. %, výhodně přibližně 0,25 až 3,5 hm. % jednoho nebo několika celulózových étherů.

Kromě kapalného polyalkylenglykolu může polotuhý materiál rovněž obsahovat solubilizační činidla, která zvyšují rozpustnost nebo dispergovatelnost účinné složky v polotuhém materiálu. Mezi vhodná činidla lze zahrnout propylenglykol, glycerin, ethanol, N-methyl-2-pyrrolidon, dimethylisosorbid, povidon (PVP), poloxaner, další farmaceuticky přijatelná povrchově činná činidla a jejich směsi. Výhodným poloxanerem (poly(oxyethylen)-poly(oxypropylen)kopolýmerem) je Poloxamer 124, který dodává společnost BASF pod obchodním označením PLURONIC L 44. Obsah solubilizačního činidla v průhledném polotuhém materiálu zpravidla dosahuje přibližně až 8 %,

výhodně přibližně až 6 %. Kromě toho může polotuhý materiál obsahovat přibližně až 10 % vody.

V případě, že se jako účinná složka použije acetaminophen, famotidine, ranitidine, cimetidine, nebo další snadno oxidovatelná látka, může být žádoucí zabudovat do polotuhého materiálu antioxidační činidlo, které bude eliminovat degradaci nebo odbarvení, např. „zrůžovění“ acetaminophenonu.

Farmaceuticky účinná látka nebo látky jsou přítomny v průhledné fázi dávkové formy v terapeuticky účinném množství. Léčiva, která jsou vhodná pro použití v průhledné fázi zahrnují acetaminophen, famotidine, chrolpheniramine, pseudoephedrine, dextromethorphan, diphenhydramine, brompheniramine, clemastine, phenylpropanolamine, terfenadine, astemizole, loratadine, loperamide, loperamide-N-oxide, ranitidine, cimetidine, tramadol, cizapride, kyselina acetylsalicylová, doxylamine succinate, jejich farmaceuticky přijatelné soli a jejich směsi. Léčivo zpravidla tvoří přibližně 0,1 % až 40 %, výhodně 1,2 % až 30 % hmotnosti celkové průsvitné polotuhé kompozice.

Do průsvitného 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, povrchově aktivní činidla, plastifikační činidla, plnivové prostředky a další sloučeniny, činidla a složky, které umožní vyrobit atraktivní konečný produkt. Průsvitný polotuhý plnivový materiál má zpravidla turbiditu nižší, než přibližně 1 300 a výhodně nižší přibližně než 200 NTU.

U výhodného provedení je průsvitné plnivo zahrnující přibližně 180 mg/ml acetaminofenanu tvořeno přibližně 10 až 40 hm. % acetaminofenanu, přibližně 40 až 90 % polyethylenglykolu, majícího průměrnou molekulovou hmotnost přibližně 400 (PEG 400), přibližně 0 až 8 % vody, přibližně 0 až 8 % propylenglykolu a přibližně 2 až 8 % hydroxypropylcelulózy.

U ještě dalšího výhodného provedení je průhledné plnivo obsahující 10 až 40 mg/ml famotidinu tvořeno přibližně 0,5 až 4 % famotidinu, přibližně 60 až 99 % PEGu 400, přibližně 0 až 8 % vody, přibližně 0 až 8 % propylenglykolu a přibližně 2 až 8 % hydroxypropylcelulózy.

U ještě dalšího výhodného provedení je průhledné plnivo obsahující 17 mg/ml produktu loperamide HCl tvořeno přibližně 1 až 3 % produktu loperamide HCl, přibližně 92 až 99 % PEGu 400, přibližně 0 až 8 % vody, přibližně 0 až 8 % propylenglykolu a přibližně 0,5 až 3 % hydroxypropylcelulózy.

Neprůhledná fáze

Neprůhledný polotuhý materiál podle vynálezu rovněž obsahuje polyalkylenglykol. Vhodným polyalkylenglykolem je například polyethylenglykol (PEG) mající průměrnou molekulovou hmotnost přibližně 400 až 20 000, výhodně přibližně 400 až 3 350. Neprůhledný 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 neprůhledného polotuhého

plnivového materiálu, tj. jak polotuhého materiálu, tak čínidla snižujícího nadouvání.

V neprůhledném 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 neprůhledný polotuhý materiál obsahovat jedno nebo několik pomocných čínidel, 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 kyseliny stearové (polyglyceril-6-distearát)
0,05 - 10	Peceol (glycerololeát)
0,05 - 5	Hydroxypropylcelulóza NF

Neprůhledný polotuhý materiál může obsahovat až 10 % vody. Čínidlo snižující nadýmání může být přítomno v neprůhledné fázi v dávkové formě v terapeuticky účinném množství. Čínidla snižujícími nadýmání, které lze vhodně použít v rámci vynálezu jsou například produkt simethicone

a produkt 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 neprůsvitného 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, plnivé prostředky a další sloučeniny, činidla a složky, které umožní vyrobit atraktivní konečný produkt.

U výhodného provedení je neprůsvitné plnivo zahrnující přibližně 547 mg/ml produktu simethicone tvořeno přibližně 40 až 60 hm. % produktu simethicone, přibližně 1 až 3 % polyethylenglykolu, majícího průměrnou molekulovou hmotnost přibližně 300 až přibližně 400 (PEG 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.

Plnivové materiály se před zavedením do kapsle ohřejí, protože jejich viskozita při teplotě nižší než 40°C je příliš vysoká. Vzduchem naplněné měkké želatinové kapsle lze plnit ručně pomocí injekční stříkačky. Horké kapalné 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. Tento postup se zopakuje pro každý z polotuhých plnivových materiálů, takže výsledná dávková forma obsahuje diskrétní vrstvy nebo fáze ležící vedle sebe. Alternativně lze do želatinové kapsle zavést dva nebo více distinktní polotuhé plnivové materiály nahodilým způsobem, takže vytvoří nahodilý vzor polotuhých fází. Kapsle naplněná plnivovými materiály se následně nechá vychladnout.

Plnivový materiál lze do měkké želatinové kapsle lze zavést rovněž pomocí zapouzdřovacích zařízení a způsobů známých v daném oboru, které jsou popsány např. v patentech US 4,772,472 a 4,894,978 (Schonmann a kol.). 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 neomezují 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 ± 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 cm³ 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.

Turbidita průhledných plnivových materiálů popsána v následujících případech se měřila pomocí turbidimetru Hach Ratio/XR. USP definuje turbidanci jako vliv suspendovaných částic na rozptyl světla, přičemž turbidita je míra snížení intenzity dopadajícího paprsku na jednotku délky dané suspenze. Tento přístroj měří turbiditu v rozmezí od 0,00 do 2 000 NTU. Jako referenční bod je zvolena turbidita vody, která má hodnotu 0. Přibližně 8 ml vzorků plnivových materiálů se převedlo do Fisher-Brandových kultivačních kyvet (13 x 100 mm) bezprostředně po jejich vyrobení. Vzorky plnivových materiálů se skladovaly při pokojové teplotě, protože byly připraveny o několik dní dříve. Vnější povrch každé kultivační kyvety se bezprostředně před měřením turbidity ošetřil silikonovým olejem. Měřila se turbidita vždy dvou testovacích kyvet obsahujících stejný plnivový materiál a průměrná hodnota výsledků se zaznamenala.

Zkouška rozpustnosti se v následujících příkladech prováděla za použití košíkové sady USP typ I při 100 ot/min a jako médium se použil acetátový pufr (pH 4,7) spolu s pepsinem. Objem byl 500 ml a limitní hodnoty, stanovené USP

jsou 80 % za 30 min.. Množství formulace odpovídající 4,0 mg dávce produktu lóperamide HCl se testovalo na měkké želatinové kapsli rozříznuté na polovinu.

Příklady provedení vynálezuPříklad 1

Tento příklad poskytuje srovnání směsí polyethylenglykolu a podobných směsí popsaných v PCT publikaci WO 91/07950. Byly připraveny následující směsi:

<u>Složka</u>	<u>Množství hm. %/hm</u>	
	Vzorek A	Vzorek B
PEG 600	64,40	64,40
PEG 1 450	26,20	26,20
PEG 3 500	-	4,20
PEG 8 000	4,20	-
Glycerol	5,20	5,20

Vzorky se připravily následujícím způsobem zahrnujícím:

- 1) Navážení polyethylenglykolů a glycerolu.
- 2) Umístění směsi na předehřátou horkou plotýnku nastavenou na nejvyšší teplotu. Míchání doprovázené ohříváním (přibližně na 75°C), trvající do okamžiku získání čirého roztoku.
- 3) Odstranění směsi z plotýnky a míchání. Zpracování směsi ultrazvukem doprovázené ohříváním, při nastavení teploty na 69°C. Následné ochlazení na pokojovou teplotu doprovázené vznikem gelu. Oba získané vzorky měly neprůhledný bílý vzhled a turbiditu přesahující 2 000 NTU.

Příklad 2

V tomto příkladu se připravil průsvitný polotuhý materiál podle vynálezu, obsahující přibližně 180 mg/ml produktu acetaminophen. Toto plnivo obsahuje:

<u>Složka</u>	<u>Množství hm. %/hm</u>
Acetaminophen	29,0
PEG-400 (400 MH)	66,7
Hydroxypropylcelulóza (KLUCEL.GF; 300 000 MH)	4,3

Vzorky se připravily následujícím způsobem obsahujícím:

- 1) Ohřátí produktu PEG 400 na teplotu 110°C až 120°C a pozvolné přidání acetaminophenu doprovázené mícháním.
- 2) Po přechodu acetaminophenu do roztoku přidání hydroxypropylcelulózy doprovázené mícháním.
- 3) Potom, co se výsledná směs změní v čirý roztok, ochlazení této směsi na pokojovou teplotu.

Příklad 3

V tomto příkladu se připravil průsvitný polotuhý materiál podle vynálezu, obsahující přibližně 10 mg/ml produktu famotidine. Toto plnivo obsahuje:

<u>Složka</u>	<u>Množství hm. %/hm</u>
Famotidine	1,6
PEG-400 (400 MH)	91,3
Hydroxypropylcelulóza	7,1

(KLUCEL GF; 300 000 MH)

Vzorky se připravily následujícím způsobem obsahujícím:

- 1) Ohřátí produktu PEG 400 na teplotu 110°C až 120°C a pozvolné přidání hydroxypropylcelulózy doprovázené mícháním.
- 2) Po přechodu do hydroxypropylcelulózy roztoku se formulace ochladila přibližně na 70°C.
- 3) Přidání famotidinu doprovázené mícháním.
- 4) Potom, co se výsledná směs změní v čirý roztok, ochlazení této směsi na pokojovou teplotu, které poskytne čirý polotuhý materiál.

Turbidita výsledného vzorku byla 14,6 NTU.

Příklad 4

V tomto příkladu se připravil průsvitný polotuhý materiál podle vynálezu, obsahující přibližně 17 mg/ml produktu loperamide HCl. Toto plnivo obsahuje:

<u>Složka:</u>	<u>Množství hm. %/hm.</u>	
	A.	B.
Hydroxypropylcelulóza (KLUCEL HF; 1P1501000FMH) 50 300 %	0,50	0,5
Propylenglykol	---	6,0
PEG 400	98,0	92,0
Produkt loperamide HCl	1,5	1,5

Vzorky se připravily následujícím způsobem zahrnujícím:

- 1) Odvážení do kádinky PEGu 400, propylenglykolu a hydroxypropylcelulózy do kádinky.
- 2) Vysokorychlostní míchání na horké plotýnce nastavené přibližně na 120°C až do úplného rozpuštění polymeru.
- 3) Snížení teploty na přibližně 70°C, následné přidání produktu loperamide HCl a míchání do okamžiku rozpuštění tohoto produktu.

Získané formulace se nechaly ochladit na pokojovou teplotu a poskytly čirý polotuhý materiál.

Příklad 5

V tomto příkladu se připravil průsvitný polotuhý materiál podle vynálezu, obsahující přibližně 17 mg/ml produktu loperamide HCl. Toto plnivo obsahuje:

<u>Složka</u>	<u>Množství hm. %/hm</u>	
	A	B
Hydroxypropylcelulóza (KLUCEL MF; 850 000 MH)	3,0	3,0
Propylenglykol	--	6,0
PEG 400	95,5	89,5
Produkt loperamide HCl	1,5	1,5

Vzorky se připravily následujícím způsobem zahrnujícím:

- 1) Odvážení do kádinky PEGu 400, propylenglykolu a hydroxypropylcelulózy do kádinky.
- 2) Vysokorychlostní míchání na horké plotýnce nastavené přibližně na 120°C až do úplného rozpuštění polymeru.
- 3) Snížení teploty na přibližně 70°C, následné přidání produktu loperamide HCl a míchání do okamžiku rozpuštění tohoto produktu.

Získané formulace se nechaly ochladit na pokojovou teplotu a poskytly čirý polotuhý materiál.

Příklad 6

V tomto příkladu se připravil průsvitný polotuhý materiál podle vynálezu, obsahující přibližně 17 mg/ml produktu loperamide HCl. Toto plnivo obsahuje:

<u>Složka</u>	<u>Množství hm. %/hm</u>
Hydroxypropylcelulóza (KLUCEL HF; 1 150 000 MH)	1,5
Propylenglykol	5,5
PEG-400	91,5
Produkt loperamide HCl	1,5

Vzorky se připravily následujícím způsobem zahrnujícím:

- 1) Odvážení do kádinky PEGu 400, propylenglykolu a hydroxypropylcelulózy do kádinky.
- 2) Vysokorychlostní míchání na horké plotýnce nastavené přibližně na 120°C až do úplného rozpuštění polymeru.
- 3) Snížení teploty na přibližně 70°C, následné přidání produktu loperamide HCl a míchání do okamžiku rozpuštění tohoto produktu.

Získané formulace se nechaly ochladit na pokojovou teplotu a poskytly čirý polotuhý materiál.

Příklad 7

V tomto příkladu se připravil průsvitný polotuhý materiál podle vynálezu, obsahující přibližně 17 mg/ml produktu loperamide HCl. Toto plnivo obsahuje:

<u>Složka</u>	<u>Množství hm. %/hm</u>
Hydroxypropylcelulóza (KLUCEL MF; 850 000 MH)	2,7
Propylenglykol	5,5
PEG-400	90,3
Produkt loperamide HCl	1,5

Vzorky se připravily následujícím způsobem zahrnujícím:

- 1) Odvážení do kádinky PEGu 400, propylenglykolu a hydroxypropylcelulózy do kádinky.
- 2) Vysokorychlostní míchání na horké plotýnce nastavené přibližně na 120°C až do úplného rozpuštění polymeru.
- 3) Snížení teploty na přibližně 70°C, následné přidání produktu loperamide HCl a míchání do okamžiku rozpuštění tohoto produktu.

Získané formulace se nechaly ochladit na pokojovou teplotu a poskytly čirý polotuhý materiál.

Následující tabulka sumarizuje výsledky získané testováním vzorků z příkladu 1 a 3 až 7.

<u>Příklad</u>	<u>Plnitelnost do</u> <u>inj. stříkačky</u>	<u>Čistota</u>	<u>Viskozita</u>
	<u>g</u>	<u>(NTU)</u>	<u>(cP)</u>
1A	--	> 2 000	--
1B	--	> 2 000	--
3	--	14,6	--
4	0,06	--	69 810
5A	0,08	34	18 200
5B	0,06	21	87 870
6	0,32	5,5	78 070
7	0,23	10,2	156 900
Robitussin® Liqui-Gels®	1,6	--	--
Drixoral® Cough Liqui-Gels®	3,2	--	--
Voda	11,5	--	--

Příklad 8

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 9

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 10

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

Složka	Množství hm. %/hm.			
	A	B	C	D
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 11

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> <u>inj. stříkačky</u>	<u>Doba plnění</u>	<u>Viskozita</u>
	<u>g</u>	<u>(sekundy)</u>	<u>(cP)</u>
8A	0,047	11	3 009 000
8B	0,091	5	1 420 566
8C	0,180	9	331 700
8D	0,216	5	213 420
8E	0,300	8	9 069
9A	--	--	--
9B	0,054	6	2 856 000
9C	--	--	--
9D	--	--	--
10A	--	--	--
10B	0,039	10	301 000
10C	--	--	--
10D	0,165	7	116 350
11	0,347	6	1 025 633
Simethicone (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 12

Tento příklad se týká měkké želatinové kapsle plněné průhledným polotuhým plnivovým materiálem obsahujícím 17 mg/ml produktu loperamide HCl a neprůhledným polotuhým plnivovým materiálem obsahujícím 547 mg/ml produktu simethicone.

<u>Složka</u>	<u>Množství hm. %/hm</u>
Hydroxypropylcelulóza (KLUCEL MF; 850 000 MH)	2,7
Propylenglykol	5,5
PEG 400	90,3
Produkt loperamide HCl	1,5

Vzorky se připravily následujícím způsobem zahrnujícím:

- 1) Odvážení do kádinky PEGu 400, propylenglykolu a hydroxypropylcelulózy do kádinky.
- 2) Vysokorychlostní míchání na horké plotýnce nastavené přibližně na 120°C až do úplného rozpuštění polymeru.

3) Snížení teploty na přibližně 70°C, následné přidání produktu loperamide HCl a míchání do okamžiku rozpuštění tohoto produktu.

Výsledná formulace se nechala ochladit na pokojovou teplotu, čímž poskytla čirý polotuhý materiál mající turbiditu přibližně 7,0 NTU, rozpustnost produktu loperamide HCl v průběhu 30 min přibližně 95 % a plnitelnost do injekční stříkačky přibližně 0,40 g.

Příprava neprůhledné fáze

<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.

Příprava dvoufázové (průhledné/neprůhledné) měkké
želatinové kapsle

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^3 neprůhlednou 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) Naplnění druhého válce stříkačky o obsahu 10 cm^3 formulací produktu loperamide HCl.
- 5) Opatření injekční stříkačky jehlou č. 16 a zavedení této jehly do simethiconem plněné měkké želatinové kapsle.
- 6) Opatrné vstříknutí 2 mg dávky produktu loperamide HCl na simethiconovou vrstvu.
- 7) Utěsnění vrcholu kapsle horkým železem.

Výsledné měkké želatinové kapsle měly distinktní neprůhlednou bílou vrstvu (produkt simethicone) ležící vedle v podstatě průhledné vrstvy (produktu loperamide HCl).

Příklad 13

Tento příklad uvádí výsledky testu rozpustnosti a odpěnění prováděné na formulacích. připravených v příkladech 7 a 11 uspořádaných vedle sebe a na dvou kontrolních formulacích. Při všech testech se polotuhé materiály zavedly do testovacího zařízení bez želatinové kapslové skořápky.

S cílem simulovat multifázovou dávkovou formu podle vynálezu se do testovacího zařízení zavedly polotuhé látky z příkladu 7 a 11 tak, že se nacházely vedle sebe. Tyto dva polotuhé materiály byly ve vzájemném kontaktu alespoň v místě svého rozhraní, ale tyto dvě formulace nebyly promíseny. Polotuhý materiál z příkladu 7 byl přítomen v množství, které poskytlo 2 mg produktu loperamide HCl, zatímco polotuhý materiál z příkladu 11 byl přítomen v množství, které poskytlo 125 mg produktu simethicone.

Rovněž se připravily dva kontrolní vzorky. Kontrolní vzorek A se připravil smísením polotuhého materiálu z příkladu 7 s polotuhým materiálem z příkladu 11, přičemž polotuhý materiál z příkladu 7 byl přítomen v množství, které poskytlo 2 mg produktu loperamide HCl, zatímco polotuhý materiál z příkladu 11 byl přítomen v množství, které poskytlo 125 mg produktu simethicone. Tyto dva polotuhé materiály se následně důkladně promíchaly a výsledná směs se zavedla do testovacího zařízení. Směs, která se zavedla do zařízení, byla v podstatě homogenní a nevykazovala existenci žádných distiktních fází nebo vrstev polotuhých materiálů.

Kontrolní vzorek B se připravil smísením takového množství polotuhého materiálu z příkladu 7, které poskytlo

2 mg produktu loperamide HCl, se 125 mg simethiconového oleje. Výsledná směs se následně zavedla do testovacího zařízení. Výsledky testu odpěnění a rozpustnosti jsou uvedeny níže.

<u>Vzorek</u>	Procenta rozpuštění Produktu loperamide HCl		Doba <u>odpěnění</u>
	<u>15 minut</u>	<u>30 minut</u>	
Kontrolní vzorek A	59	85	16 sekund
Kontrolní vzorek B	3	3	> 1 minuta
Příklad 13	75	91	7 sekund

Jak ukazují výše uvedená data, použití polotuhých materiálů podle vynálezu uspořádaných vedle sebe poskytuje podstatné zlepšení rozpustnosti produktu loperamide HCl v porovnání s důkladně promíchanou směsí dvou formulací (kontrolní vzorek A) nebo v porovnání s formulací, ve které se simethiconový olej smísil s polotuhým materiálem obsahujícím produkt loperamide HCl (kontrolní vzorek B). Výše uvedené údaje rovněž ukazují, že doba odpěnění polotuhých materiálů podle vynálezu uspořádaných vedle sebe byla podstatně kratší, než u kontrolních vzorků. Tento příklad ukazuje, že formulace podle vynálezu uspořádané vedle sebe v podstatě eliminují nežádoucí účinky, které má simethiconový olej na rozpustnost produktu loperamide HCl.

2-276-97

č.j.	487:9
DOŠLO	
27. VI. 97	
URAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ	
Příl.	

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Farmaceutická dávková forma, v y z n a č e n á
t í m , že zahrnuje:

běžný obal z polymerního materiálu;

první fázi obsahující první polotuhý materiál;

druhou fázi obsahující druhý polotuhý materiál;
příčemž

alespoň jedna z těchto fází obsahuje účinnou složku a
první a druhá fáze, které se liší svým složením a z nichž
alespoň jedna má turbiditu nižší než 1 300 NTU, jsou
uspořádány v diskrétních oblastech uvedeného obalu a jsou
ve vzájemném kontaktu alespoň v místě svého rozhraní.

2. Farmaceutická dávková forma podle nároku 1, v y z n a -
č e n á t í m , že jak první, tak i druhá fáze
obsahují účinnou složku.

3. Farmaceutická dávková forma podle nároku 1, v y z n a -
č e n á t í m , že první fáze je v podstatě neprůhledná
a druhá fáze je v podstatě průhledná a má turbiditu nižší
než 1 300 NTU.

4. Farmaceutická dávková forma podle nároku 1, v y z n a-
č e n á t í m , že uvedená první a druhá účinná složka
jsou stejné.

5. Farmaceutická dávková forma podle nároku 1, v y z n a-
č e n á t í m , že uvedená první a druhá účinná složka
nejdou stejné.

6. Farmaceutická dávková forma podle nároku 1, v y z n a-
č e n á t í m , že první a druhá fáze jsou v uvedeném
obalu uspořádány vedle sebe.

7. Farmaceutická dávková forma podle nároku 1, v y z n a-
č e n á t í m , že první a druhá fáze jsou v uvedeném
obalu uspořádány nahodile.

8. Farmaceutická dávková forma podle nároku 1, v y z n a-
č e n á t í m , že uvedeným obalem je želatinová kapslová
skořápka.

9. Farmaceutická dávková forma podle nároku 7, v y z n a-
č e n á t í m , že uvedeným obalem je želatinová
kapslová skořápka.

10. Farmaceutická dávková forma podle nároku 1, v y z n a-
č e n á t í m , že účinnou složkou je léčivo.

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

želatinovou kapslovou skořápku;

první fázi obsahující první polotuhý materiál, který obsahuje polyalkylenglykol mající průměrnou molekulovou hmotnost přibližně 600 nebo nižší a éthercelulózy v množství účinném pro zahuštění polyalkylenglykolu, terapeuticky účinné množství prvního léčiva, rozpuštěného nebo suspendovaného v uvedené prvním polotuhém materiálu, přičemž uvedený první polotuhý materiál má turbiditu nižší než přibližně 1 300 NTU;

druhou fázi obsahující druhé polotuhé plnivo, které obsahuje polyalkylenglykol mající průměrnou molekulovou hmotnost přibližně 400 až 20 000 a terapeuticky účinné množství druhého léčiva, rozpuštěného v druhém uvedeném plnivu; přičemž první a druhá fáze jsou uspořádány v diskrétních oblastech uvedené skořápky a jsou ve vzájemném kontaktu alespoň v místě svého rozhraní.

12. Farmaceutická dávková forma podle nároku 11, v y - z n a ě n á t í m, že polyalkylenglykolem v uvedeném prvním polotuhém materiálu je polyethylenglykol.

13. Farmaceutická dávková forma podle nároku 11, v y - z n a ě n á t í m, že turbidita uvedeného prvního polotuhého materiálu je přibližně nižší než 200 NTU.

15. Farmaceutická dávková forma podle nároku 11, v y-
z n a č e n á t ě m , že uvedený první polotuhý materiál
obsahuje přibližně 35 až 99 hm.% polyalkylenglykolu;
0 až přibližně 10 % propylenglykolu;

a přibližně 0,01 až přibližně 10, % étherocelulózy.

16. Farmaceutická dávková forma podle nároku 15, v jejímž složení je uvedeno, že uvedený první polotuhý materiál obsahuje polyethylenglykol mající průměrnou molekulovou hmotnost přibližně od 200 do 600.

17. Farmaceutická dávková forma podle nároku 11, v y -
z n á ě n á t í m , že étherem celulózy ve zmíněném
prvním polotuhém materiálu je hydroxypropylcelulóza.

18. Farmaceutická dávková forma podle nároku 17, v y-
z n a č e n á t ě m , že étherem celulózy ve zmíněném
prvním polotuhém materiálu je hydroxypropylcelulóza mající
molekulovou hmotnost přibližně 80 000 až 1 150 000.

19. Farmaceutická dávková forma podle nároku 11, v y - z n a č e n á t í m , že se uvedené první léčivo zvolí ze skupiny zahrnující acetaminophen, famotidine, chrolpheniramine, pseudoephedrine, dextromethorphan, diphenhydramine, brompheniramine, clemastine, phenylpropanolamine, terfenadine, astemizole, loratardine, loperamide, loperamide-N-oxide, ranitidine, cimetidine, tramadol, cizapride, kyselina acetylsalicylová, doxylamine succinate, jejich farmaceuticky přijatelné soli a jejich směsi.

20. Farmaceutická dávková forma podle nároku 11, v y - z n a č e n á t í m , že uvedený první polotuhý materiál obsahuje polyethylenglykol mající průměrnou molekulovou hmotnost přibližně od 300 do 400 a hydroxypropylcelulózu.

21. Kompozice podle nároku 20, v y z n a č e n á t í m , že uvedený první polotuhý materiál obsahuje:

přibližně 85 až 99 hm.% polyethylenglykolu majícího průměrnou molekulovou hmotnost přibližně 300 až 400;

0 až 8 hm.% propylenglykolu; a

přibližně 0,25 až 3,5 hm.% hydroxypropylcelulózy mající průměrnou molekulovou hmotnost 300 000 až 1 200 000.

22. Kompozice podle nároku 21, v y z n a ě n á t í m , že uvedený první polotuhý materiál má viskozitu alespoň 30 000 cP při 25°C.

23. Kompozice podle nároku 22, v y z n a ě n á t í m , že uvedený první polotuhý materiál obsahuje:

přibližně 1 až 3 hm.% produktu loperamide HCl

přibližně 92 až 99 hm.% polyethylenglykolu majícího průměrnou molekulovou hmotnost přibližně 400;

0 až přibližně 8 hm.% vody;

0 až přibližně 8 hm.% propylenglykolu; a

přibližně 0,5 až 3 hm.% hydroxypropylcelulózy.

24. Farmaceutická dávková forma podle nároku 11, v y - z n a ě n á t í m , že polyalkylenglykolem v uvedeném druhém polotuhém materiálu je polyethylenglykol.

25. Farmaceutická dávková forma podle nároku 11, v y - z n a ě n á t í m , že uvedený druhý polotuhý materiál má viskozitu přibližně 10 000 až 2 500 000 cP při teplotě 25°C

26. Farmaceutická dávková forma podle nároku 11, v y - z n a ě n á t í m , že uvedený druhý polotuhý materiál dále obsahuje pomocná činidla tvořící polotuhý materiál,

zvolená ze skupiny zahrnující propylenglykol, polyglyceryl-6-distearát, glycerololeát a hydroxypropylcelulózu.

27. Farmaceutická dávková forma podle nároku 11, v y - z n a ě n á t í m , že uvedený druhý polotuhý materiál obsahuje:

přibližně 30 až 70 % polyethylenglykolu a

přibližně 30 až 70 % protinadýmáního činidla.

28. Farmaceutická dávková forma podle nároku 11, v y - z n a ě n á t í m , že uvedený druhý polotuhý materiál 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.

29. Farmaceutická dávková forma podle nároku 11, v y - z n a ě n á t í m , že uvedený druhý polotuhý materiál obsahuje protinadýmání činidlo a má dobu odpěnění kratší než přibližně 15 sekund.

30. Farmaceutická dávková forma podle nároku 11, v y - z n a ě n á t í m , že uvedený druhý polotuhý materiál má plnitelnost do injekční stříkačky nižší než přibližně 0,5 g.

31. Farmaceutická dávková forma podle nároku 11, v y - z n a č e n á t í m , že se léčivo v uvedeném druhém polotuhém materiálu zvolí ze skupiny zahrnující produkt simethicone a dimethicone.

32. Farmaceutická dávková forma podle nároku 11, v y - z n a č e n á t í m , že uvedený druhý polotuhý materiál obsahuje:

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

přibližně 40 až 60 % produktu simethicone.

33. Farmaceutická dávková forma podle nároku 32, v y - z n a č e n á t í m , že uvedený druhý polotuhý materiál má viskozitu přibližně 400 000 až 2 000 000 cP při 25°C.

34. Farmaceutická dávková forma podle nároku 11, v y - z n a č e n á t í m , že uvedený druhý polotuhý materiál 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.

35. Farmaceutická dávková forma podle nároku 34, v y -
z n a č e n á t í m , že uvedený druhý polotuhý materiál
má viskozitu přibližně 900 000 až 1 000 000 cP při 25°C,
dobu odpěnění přibližně kratší než 8 sekund a plnitelnost
do injekční stříkačky přibližně menší než 0,5 g.

Zastupuje: