

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

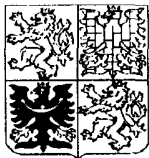
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2748-97

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **20. 12. 96**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **08.01.96**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **96/9600070**

(33) Země priority: **SE**

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

(86) PCT číslo: **PCT/SE96/01735**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 97/25064**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

A 61 K 45/06
A 61 K 31/44
A 61 K 31/19
A 61 K 31/54
A 61 K 9/26
A 61 K 9/54

(71) Přihlášovatel:

ASTRA AKTIEBOLAG, Södertälje, SE;

(72) Původce:

Depui Helene, Göteborg, SE;

Lundberg Per Johan, Mölndal, SE;

(74) Zástupce:

Koreček Ivan JUDr., Na baště sv. Jiří 9,
Praha 6, 16000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Orální farmaceutické lékové formy obsahující inhibitor protonové pumpy a NSAID

(57) Anotace:

Orální farmaceutická léková forma obsahující inhibitor protonové pumpy citlivý na kyselinu a jeden nebo více nesteroidních protizánětlivých prostředků ve formě pevného prostředku, kde inhibitor protonové pumpy je chráněn enterickou povrchovou vrstvou. Pevný prostředek je ve formě tablet pokrytých enterickou povrchovou vrstvou, kapsulí nebo vícesložkové tabletové lékové formy. Přednost se dává vícesložkové lékové formě. Nový pevný prostředek je zvláště vhodný pro léčení gastrointestinálních vedlejších účinků spojených s léčením nesteroidními protizánětlivými prostředky (NSAID).

CZ 2748-97 A3

Orální farmaceutické léčkové formy zahrnující inhibitor protonové pumpy a NSAID

Oblast techniky

Vynález se týká nových orálních farmaceutických přípravků pro použití v léčení a profylaxi gastrointestinálních nemocí spojených s použitím nesteroidních protizánětlivých prostředků (Non Steroidal Antiinflammatory Drugs, NSAIDs). Prostředek zahrnuje inhibitor protonové pumpy citlivý vůči kyselinám v kombinaci s jedním nebo více prostředky NSAID v nové pevné léčkové formě, zejména ve formě tablet. Dále vynález popisuje způsoby výroby těchto prostředků a jejich použití v medicíně.

Dosavadní stav techniky

Prostředky NSAID včetně kyseliny acetylsalicylové patří mezi nejčastěji předepisované a používané léky na světě. Nehledě na terapeutické výhody NSAID, je jejich užívání často omezováno zvyšujícím se nebezpečím gastrointestinálních vedlejších účinků, jako jsou tvorba peptidických vředů a dyspeptické symptomy.

Relativní nebezpečí vzniku gastrických vředů během léčby NSAID se vyjadřuje faktorem 40 - 50, relativní nebezpečí vzniku dvanácterníkových vředů se zvyšuje faktorem 8 - 10 (McCarty DM. Gastroenterology 1989, 96:662). Relativní nebezpečí vzniku vředových komplikací, jako je krvácení nebo perforace vředu se zvyšuje faktorem 1,5 - 5 (Hawkey C. BMJ 1990,300:278). Dyspeptické symptomy jsou pozorovány u 30 - 60 % pacientů léčených NSAID (Larkai EN.AmJGas 1987,82:1153).

Ve Velké Británii bylo odborníky zjištěno, že kolem 25 % všech negativních odpovědí na léky je způsobeno léčením NSAID, odpovídající hodnota v USA je 21 %. Z toho plyne potřeba nalézt terapii, která by odstranila vedlejší účinky léčení NSAID.

Pokusy modifikovat strukturu NSAID, aby se zabránilo vzniku vedlejších účinků, nebyly dosud příliš úspěšné. Nejslibnějším řešením problémů hlavních gastrointestinálních komplikací spojených s léčením a prevencí NSAID, jako jsou vředy a dyspeptické symptomy u pacientů s potřebou trvalé léčby NSAID, je v kombinaci léčení pomocí NSAID s užitím protivředových léčiv osvědčených pro léčení nebo profylaxi gastrointestinálních problémů spojených s NSAID, jako jsou analogy prostaglandinu, antagonisté H_2 -receptorů a inhibitory protonové pumpy.

Potvrzenými rizikovými faktory pro vytvoření hlavních gastrointestinálních vedlejších účinků a komplikací, spojených s užíváním NSAID, jsou vysoký věk, již existující peptický vřed a /nebo krvácení, vysoká dávka NSAID, současné léčení steroidy a současné léčení antikoagulanty. To znamená, že například citliví nebo starší pacienti, u nichž je možnost komplikací jako je krvácení nebo perforace vyšší, by měli být profylakticky léčení zároveň s léčením NSAID.

NSAID jsou hlavně používány pro léčení chronických nemocí jako jsou revmatická artritida a osteoartritida, které se nejčastěji vyskytují u starší populace. Společné léčení je zvláště důležité u starších a citlivých pacientů, u nichž je vyšší nebezpečí komplikací léčení NSAID, jako je krvácení nebo perforace. Je známo, že 50 % všech úmrtí na peptidické

vředy jsou zaznamenáno u pacientů užívajících NSAID a 68% z nich jsou starší 75 let (Catford:Health Trend 1986,18:38). To potvrzují závěry další studie, podle níž úmrtí spojená s NSAID se vyskytují především nad věkovou hranicí 75 let (Guess.J Clin Epidemiol 1988,41:35). Důležitost společného léčení je dále podporována zjištěním, že většina peptických vředů spojených s léčením NSAID je až do svého projevení bez příznaků.

Omeprazol jako velmi dobře známý inhibitor protonové pumpy, se ukázal schopným preventivně působit proti gastrické a duodenální erozi u dobrovolníků léčených kyselinou acetylsalicylovou. Klinické studie ukazují, že omeprazol léčí gastrické, stejně jako duodenální vředy, stejně rychle a efektivně u pacientů užívajících trvale NSAID i u pacientů, kteří NSAID neužívají (Walan A. N Engl j med 1989, 320:69). Tyto výsledky byly ve Velké Británii a Švédsku podkladem pro doporučení odpovědných orgánů užívat omeprazolu během kontinuálního léčení NSAID.

Současné studie potvrzují, že omeprazol významně snižuje nebezpečí vytvoření gastrických vředů, dvanácterníkových vředů a také dyspeptických symptomů u pacientů trvale léčených NSAID.

Patent EP 0 426 479 popisuje prostředek ve formě tablet obsahující NSAID, jako je ibuprofen, a léky inhibující žaludeční kyseliny, jako je cimetidin atd. Není zmíněna žádná zvláštní úprava pro zamezení degradace v případě, že inhibitor žaludečních kyselin je látka citlivá na kyseliny, jako je inhibitor protonové pumpy.

V navrhované terapii, zahrnující prostředky NSAID a ke

kyselinám citlivý inhibitor protonové pumpy, jsou různé aktivní látky podávány odděleně. Je dobře známo, že pacientovo pohodlí je jedním z hlavních faktorů pro zajištění dobrých výsledků léčení. Podávání dvou nebo i více různých tablet pacientovi není pohodlné nebo uspokojivé pro dosažení optimálních výsledků. Nová orální léková forma podle předkládaného vynálezu zahrnuje dvě nebo více rozdílných aktivních látek kombinovaných v jedné pevné lékové formě, s výhodou v tabletě.

Jak už bylo zmíněno, některé protivředové léky, jako jsou inhibitory protonové pumpy, jsou citlivé na rozložení nebo přeměnu vlivem reakce v kyselém nebo neutrálním prostředí. S ohledem na stabilitu prostředku je obvyklé, že jedna z aktivních látek, která je inhibitorem protonové pumpy, musí být chráněna před stykem s kyselou žaludeční šťávou enterickou povrchovou vrstvou. Podle dosavadního stavu techniky jsou popsány výroby inhibitorů protonové pumpy s obsahem omeprazolu, jež mají enterickou povrchovou vrstvu, viz například US-A 4, 786, 505 (AB Hässle).

Je problematické vyrobit pevnou lékovou formu zahrnující poměrně vysoké množství aktivních látek. Aktivní látky s různými fyzikálními vlastnostmi zkombinované v jednom prostředku způsobují další problémy. Při přípravě vícesložkových tabletovaných lékových forem vznikají specifické problémy, když pelety s enterickou povrchovou vrstvou obsahující inhibitor protonové pumpy citlivý na kyseliny, jsou lisovány do tablet. Pokud enterická povrchová vrstva neodolá slisování pelet do tablet, citlivá aktivní látka bude zničena při podání prostředku kyselou žaludeční šťávou, tj. odolnost enterické povrchové vrstvy pelet vůči kyselinám po slisování nebude dostatečná.

Podstata vynálezu

Předložený vynález popisuje orální pevné lékové formy, tj. vícesložkové tabletové pevné lékové formy, tablety pokryté enterickou povrchovou vrstvou, tablety nebo kapsule s více povrchovými vrstvami, plněné více než jednou farmaceuticky aktivní látkou. Aktivní látkou jsou výhodně inhibitory protonové pumpy citlivé na kyseliny v kombinaci s jedním nebo více prostředky NSAID, přičemž alespoň inhibitor protonové pumpy je chráněn enterickou povrchovou vrstvou. Tyto nové lékové formy zjednodušují užívání a zlepšují pohodlí pacienta.

Popis vyobrazení

Obr. 1. ukazuje řez vícesložkovou pevnou lékovou formou obsahující inhibitor protonové pumpy citlivý na kyselinu ve formě pelet (1) s enterickou povrchovou vrstvou jako příměs rychle rozpádnutelného granulátu obsahujícího NSAID (2). Tablety jsou pokryty povlakovou vrstvou (13).

Obr. 2 ukazuje řez vícesložkovou pevnou lékovou formou obsahující inhibitor protonové pumpy citlivý na kyselinu ve formě pelet (1) s enterickou povrchovou vrstvou a NSAID ve formě komplexu cyklodextrinu (3) v rychle rozpádnutelném granulátu (4). Tableta je pokryta povlakovou vrstvou (13).

Obr. 3. ukazuje řez tabletou se dvěma oddělenými

částmi, kde jedna část obsahuje inhibitor protonové pumpy citlivý na kyselinu ve formě pelet (1) s enterickou povrchovou vrstvou jako příměs excipientů (5), a další část zahrnuje NSAID (6) v gelové matrici umožňující prodloužené uvolňování. Obě části jsou výhodně odděleny separační vrstvou (12) a tableta je pokryta povlakovou vrstvou (13).

Obr. 4. ukazuje řez vícesložkovou pevnou lékovou formou zahrnující inhibitor protonové pumpy citlivý na kyselinu ve formě pelet (1) s enterickou povrchovou vrstvou a NSAID ve formě pelet s enterickou povrchovou vrstvou jako příměsí excipientů (5). Tableta je pokryta povlakovou vrstvou (13).

Obr. 5. ukazuje řez vícesložkovou pevnou lékovou formou zahrnující inhibitor protonové pumpy citlivý na kyselinu ve formě pelet s enterickou povrchovou vrstvou (8) jako příměs jednoho nebo více prostředků NSAID (9) a excipientů (5). Tableta je pokryta enterickou povrchovou vrstvou (11) a výhodně je separační vrstva (10) umístěna mezi povrch tablety a enterickou povrchovou vrstvou.

Obr. 6. ukazuje tabletu obsahující inhibitor protonové pumpy citlivý na kyselinu ve formě pelet (1) s enterickou povrchovou vrstvou jako příměs rychle rozpádnutelného granulátu (4), okolní povrchová vrstva obsahuje NSAID látky/granule (2). Tableta je pokryta zbarvenou povlakovou vrstvou (13).

Podrobný popis vynálezu

Jedním z cílů vynálezu je připravit orální

vícesložkovou pevnou lékovou formu ve formě tablety obsahující lék proti tvorbě žaludečních vředů, výhodně inhibitor protonové pumpy citlivý na kyseliny ve formě samostatných jednotek pokrytých enterickou povrchovou vrstvou, společně s jedním nebo více prostředky NSAID a tabletovým excipientem, slisovanými do tablety. Enterická povrchová vrstva (vrstvy) pokrývající samostatnou jednotku inhibitoru protonové pumpy citlivého na kyseliny, má takové vlastnosti, aby slisování jednotek do tablet neovlivnilo zdatelně odolnost vůči kyselině u samostatných jednotek pokrytých enterickou povrchovou vrstvou. Dalším cílem je, aby vícesložková tabletovaná léková forma vykazovala dobrou stabilitu aktivních látek během dlouhodobého skladování.

Alternativně mají připravované tablety separační vrstvy, jednu vrstvu obsahující inhibitor protonové pumpy citlivý na kyselinu ve formě slisovaných jednotek s enterickou povrchovou vrstvou a další vrstvou obsahující NSAID.

Nová pevná léková forma je výhodně ve formě vícesložkové lékové formy obsahující jednotky s látkou citlivou na kyseliny, pokryté enterickou povrchovou vrstvou a další aktivní látku (látky) v granulovaném materiálu vytvářejícím zbytek slisované tablety, jak je ukázáno v obr. 1.

Alternativně mohou být společně míchány různé aktivní látky a slisovány do běžných tablet pokrytých enterickou povrchovou vrstvou (viz obr. 5) nebo jsou obě aktivní látky ve formě pelet pokrytých enterickou povrchovou vrstvou slisovány do vícesložkové tabletové jednotky společně s výhodně rychle se rozpadajícími granulami neúčinného excipientu, jak je

ukázáno na obr. 4.

Dalšími alternativami jsou vícesložkové lékové formy, kde je inhibitor protonové pumpy ve formě samostatné jednotky pokryté enterickou povrchovou vrstvou a prostředek (prostředky) NSAID jsou ve formě

- a) komplexu zaručujícího zlepšenou biologickou dostupnost, viz obr 2, nebo
- b) ve formě gelující matrice, jejímž výsledkem je prostředek se prodlouženým uvolňováním NSAID, viz obr. 3. Další možností je léková forma s inhibitorem protonové pumpy ve formě samostatných jednotek pokrytých enterickou povrchovou vrstvou slisovaných do tablety. Poté se na tabletu rozprašováním aplikuje separační vrstva s obsahem prostředku (prostředků) NSAID. Tableta je pak pokryta zbarvenou povlakovou vrstvou pro ochranu NSAID (viz obr. 6.), neboť některé prostředky NSAID jsou citlivé na světlo a je nutné je pokrýt vrstvou chránící před světlem.

Podle další možnosti jsou různé aktivní látky smíchány za sucha a naplněny do kapsulí. Podle další varianty je inhibitor protonové pumpy citlivý na kyseliny ve formě jednotek pokrytých enterickou povrchovou vrstvou a prostředky (prostředek) NSAID je/ jsou ve formě granulí nebo alternativně ve formě jednotek s upravenou dobou uvolňování, jako jsou jednotky s enterickou povrchovou vrstvou nebo jednotky s vrstvou s řízeným uvolňováním.

Prostředky (prostředek) NSAID mohou být připraveny jako prostředky s rychlým uvolňováním, setrvalým uvolňováním nebo prodlouženým uvolňováním. Mohou být také vytvořeny jako prostředky rozpustné. Protože jsou některé prostředky NSAID citlivé na světlo, jsou chráněny zbarvenou povlakovou

vrstvou, jak je ukázáno v obr. 6. nebo pomocí přidání pigmentu do jedné z povrchových vrstev aplikovaných na tabletovou lékovou formu.

Dalším cílem vynálezu je vytvořit lékovou formu, který je dělitelná, jako jsou dělitelné tablety.

Dalším cílem vynálezu je vytvořit vícesložkovou tabletovou lékovou formu, která je dělitelná a jednoduchá k manipulaci. Některé vícesložkové lékové formy mohou být rozptýleny v lehce kyselém vodném roztoku a mohou být podávány pacientům s polykacími potížemi a v pediatrii. Tato suspenze rozptýlených jednotek/pelet odpovídající velikosti může být použita pro orální podávání a také pro podávání prostřednictvím naso-gastrické sondy.

Dále jsou popsány různé aktivní složky užití v popsanych lékových formách.

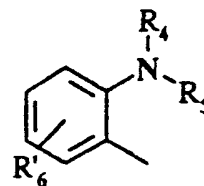
Aktivní látky

Prostředky pro léčení žaludečních vředů jsou výhodně inhibitory protonové pumpy citlivé na kyselinu. Těmito inhibitory protonové pumpy jsou například sloučeniny obecného vzorce I



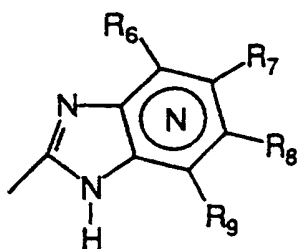
kde

Het₁ je

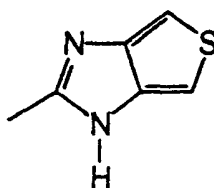


nebo

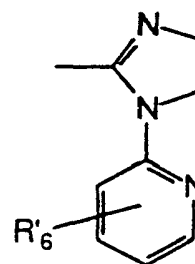
Het₂ je



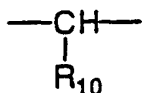
nebo



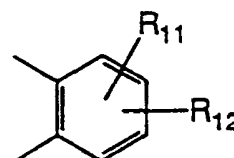
nebo



X =



nebo



kde

N v části benzimidazolu znamená, že atom uhlíku substituovaný R₆-R₉ případně může být zaměněn dusíkovým atomem bez jakýchkoliv substituentů,

R₁, R₂ a R₃ jsou stejné nebo rozdílné a jsou vybrány z vodíku, alkylskupiny, alkoxy skupiny případně substituovaných fluorem, alkylthioskupiny, alkoxyalkoxy skupiny, dialkylaminoskupiny, piperidinoskupiny, morfolinoskupiny, halogenové skupinou, fenylskupiny a fenylalkoxy skupiny,

R₄ a R₅ jsou stejné nebo rozdílné a vybrány z vodíku,

alkylskupiny a aralkylskupiny,

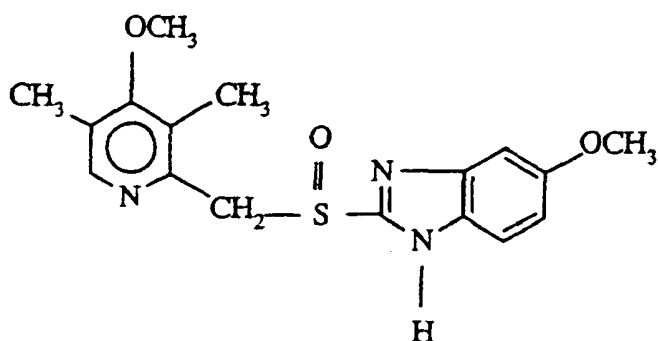
R₆ je vodík, halogen, trifluoromethylskupina, alkylskupina nebo alkoxykupina,

R₆-R₉ jsou stejné nebo rozdílné a jsou vybrány z vodíku, alkylskupiny, alkoxykupiny, halogenu, halogenalkoxykupiny, alkylkarbonylskupiny, alkoxykarbonylskupiny, oxazolylskupiny, trifluoroalkylskupiny, nebo sousední skupiny R₆-R₉ tvoří kruhové struktury a mohou být dále substituovány,

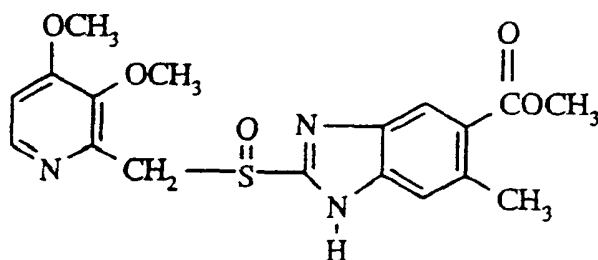
R₁₀ je vodík nebo tvoří alkylenový řetěz společně s R₃ a

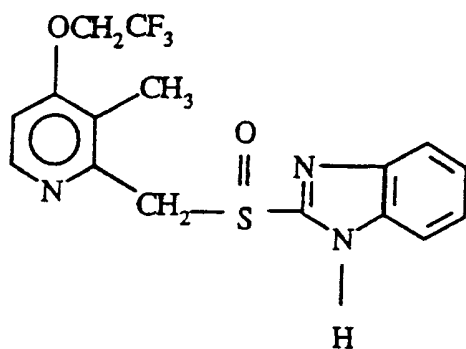
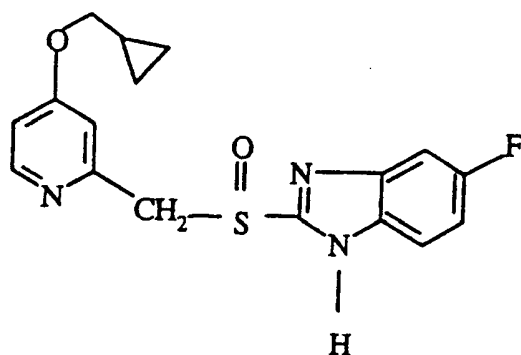
R₁₁ a R₁₂ jsou stejné nebo rozdílné a jsou vybrány z vodíku, halogenu nebo alkylskupiny, alkylových skupin, alkoxykupin a jejich částí, mohou být ve větvených nebo rovných C₁-C₉-řetězcích nebo zahrnují cyklické alkylové skupiny, jako jsou skupiny cykloalkyl-alkyl.

Příkladem inhibitoru protonové pumpy podle obecného vzorce I jsou

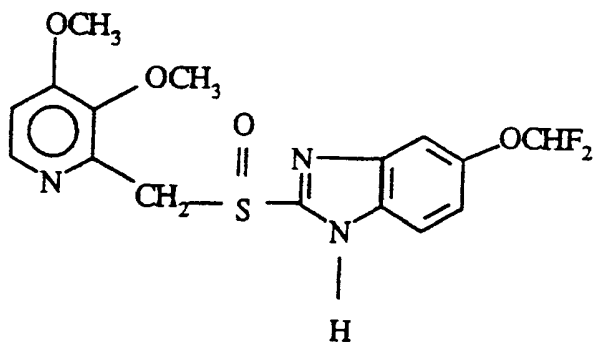


Omeprazol

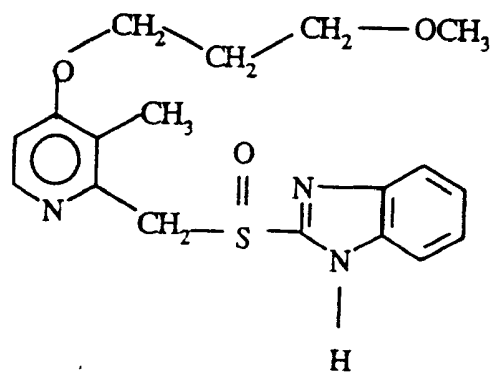




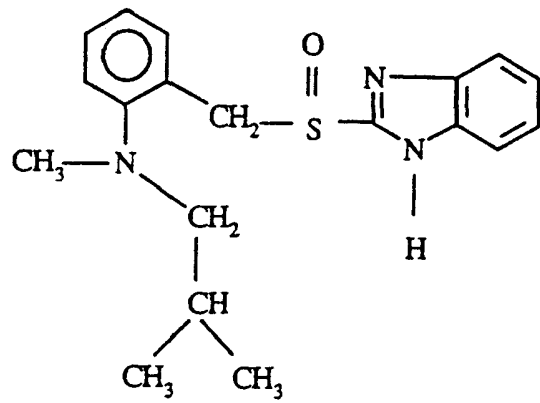
Lansoprazole



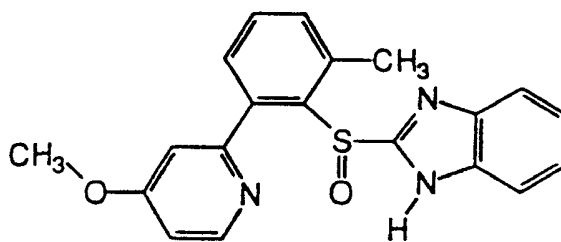
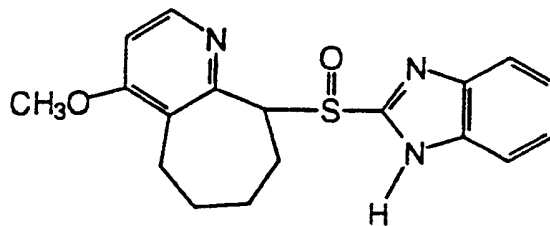
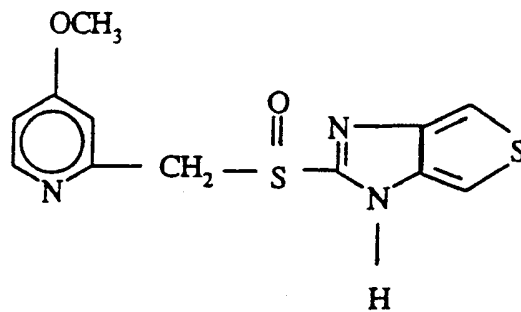
Pantoprazole

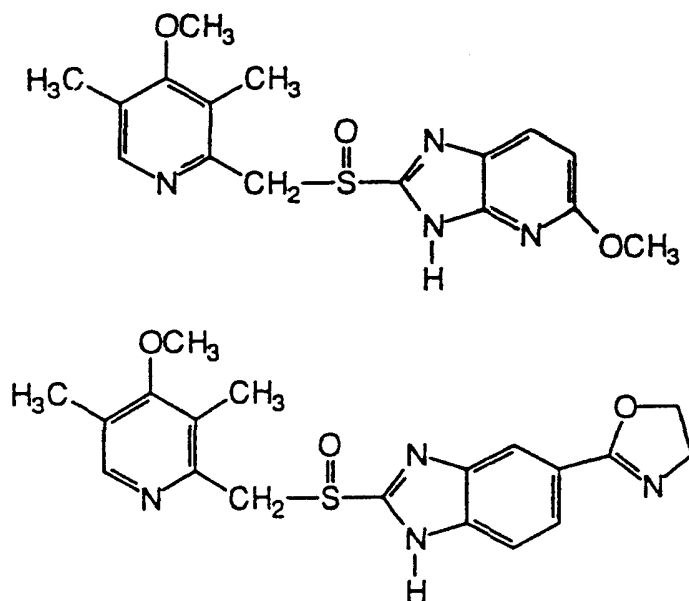


Pariprazole



Leminoprazol





Inhibitory protonové pumpy citlivé na kyselin v lékových formách podle vynálezu mohou být použity ve své neutrální formě nebo ve formě alkalické soli, jako jsou na příklad Mg^{2+} , Ca^{2+} , Na^+ , K^+ , Li^+ soli, výhodně Mg^{2+} soli. Dále mohou být látky uvedené nahoře použity v racemické formě nebo ve formě v podstatě svého čistého enantiomeru, nebo alkalických solí jednotlivých enantiomerů.

Vhodné inhibitory protonové pumpy jsou například popsány v EP-A-0005129, EP-A1-174 726. EP-A1-166 287, GB 2 163 747 a WO90/06925, WO91/19711, WO91/19712 a dále jsou vhodné látky popsány v WO95/01977 a WO94/27988.

V kombinaci s vhodným inhibitorem protonové pumpy může být použito širokého spektra NSAID a výhodně farmaceuticky

snášené excipienty v pevné lékové formě podle tohoto vynálezu. Tyto prostředky NSAID zahrnují například deriváty kyseliny propionové, oxicamy, kyselinu octovou a deriváty acetamidu, kyseliny salicylové a pyrazolidinu.

Rovněž mohou být použity další prostředky NSAID, jako jsou cyklooxygenázy (COX) 2 selektivní NSAID a NSAID uvolňující NO (viz de Soldato, No-releasing NSAIDs, A new class anti-inflammatory analgesic and anti-pyretic agents, The IV International meeting on side-effects of anti-inflammatory drugs, August 7 - 9, 1995).

V následujících příkladech jsou uvedeny některé vhodné prostředky NSAID: kyselina acetylsalicylová, indometacin, diclofenac, piroxicam, tenoxicam, ibuprofen, naproxen, ketoprofen, nabumeton, ketorolac, azapropazon, kyselina mefenamová, kyselina tolfenamová, silndac, diflunisal, kyselina tiaprofenová, deriváty podofyltoxinu, acemetacin, aceclofenac, droxicam, oxaprozin, floctafenin, fenylbutazon, proglumetacin, flurbiprofen, tolmetin a fenbufen.

Aktivní prostředky NSAID mohou být ve svých standardních formách nebo ve formě solí, hydrátů, esterů atd. Rovněž může být použita kombinace dvou i více shora uvedených látek. Pro nové pevné lékové formy je dáována přednost těmto prostředkům NSAID: diclofenac, ibuprofen, naproxen a piroxicam.

Výhodná vícesložková tabletová pevná léková forma obsahuje inhibitor protonové pumpy (ve formě racemátu, alkalické soli nebo jednoho z jejích enantiomerů) a jeden nebo více prostředků NSAID, charakterizovaných dále.

Samostatné jednotky pokryté enterickou povrchovou vrstvou (malá zrnka, granule nebo pelety) obsahující inhibitor protonové pumpy a případně alkalické reaktivní látky, se smísí s prostředky (prostředkem) NSAID a běžným tabletovým excipientem. Výhodně jsou NSAID a tabletový excipient ve formě granulí. Suchá směs jednotek pokrytých enterickou povrchovou vrstvou, granule NSAID a případně excipient jsou slisovány do vícesložkové tabletové lékové formy. Termínem "samostatné jednotky" se míní malá zrnka, granule nebo pelety. Tento termín se v dalším textu vztahuje k peletám inhibitoru protonové pumpy citlivému na kyselinu.

V procesu lisování (tlaku) pro vytvoření vícesložkové tabletové lékové formy nesmí být u pelet pokrytých enterickou povrchovou vrstvou, obsahující inhibitor protonové pumpy citlivý na kyselinu, znatelně ovlivněna rezistence vůči kyselinám. Jinými slovy, mechanické vlastnosti, jako je pružnost nebo tuhost, stejně jako tloušťka enterické povrchové vrstvy musí vyhovět požadavkům kladeným na výrobky pokryté enterickou povrchovou vrstvou podle United State Pharmacopeia tak, aby se rezistence vůči kyselinám nesnížila o více než 10 % během lisování pelet do tablet.

Rezistence vůči kyselinám je definována jako množství inhibitoru protonové pumpy v tabletě nebo peletě vystavených simulované žaludeční tekutině USP nebo 0,1 M HCl (vodné), vztaženo na množství inhibitoru u palet nebo tablet nevystavených působení tekutiny. Test je proveden dále. Samostatné tablety nebo pelety jsou vystaveny simulované žaludeční tekutině při 37⁰C. Tablety se rychle rozpadají a uvolňují pelety pokryté enterickou povrchovou vrstvou do média. Po dvou hodinách se z media pelety pokryté enterickou povrchovou vrstvou odstraní a obsah se analyzuje na obsah

inhibitoru protonové pumpy za použití HPLC (High Performance Liquid Chromatography).

Další konkrétní složky, které mohou být použity v pevné lékové formě podle vynálezu jsou popsány dále.

Vnitřní materiál - pro pelety/jednotky pokryté enterickou povrchovou vrstvou

Vnitřní materiál pro samostatné pelety pokryté enterickou povrchovou vrstvou musí být vytvořen na základě rozdílných zásad. V dalších procesech může být použito jako vnitřního materiálu zrn pokrytých inhibitorem protonové pumpy, případně smíšených s alkalickou látkou.

Zrna, jež mají být pokryta inhibitorem protonové pumpy, mohou být ve vodě nerozpustné látky zahrnující různé oxidy, celulozu, organické polymery a další materiály, samotné nebo ve směsích nebo jsou to ve vodě rozpustná zrna obsahující různé anorganické soli, cukry, neupravené částice a další materiály, samotné nebo ve směsích. Dále mohou zrna zahrnovat inhibitor protonové pumpy ve formě krystalu, aglomerátu, kompaktní atd. Velikost zrn není pro tento vynález podstatná, ale může se pohybovat mezi 0,1 a 2 mm. Zrna pokrytá inhibitorem protonové pumpy mohou být vyrobena také tvorbou vrstvy prostřednictvím prášku nebo systému roztok/suspence za použití například granulace nebo zařízení pro sprejovou tvorbu povrchové vrstvy.

Předtím, než jsou zrna pokryta, může být inhibitor protonové pumpy fixován dalšími složkami. Těmito složkami mohou být pojiva, povrchová plnidla, činidla pro

dezintegraci, alkalická aditiva nebo další farmaceuticky přijatelné složky samotné nebo ve směsích. Vázací činidla jsou například polymery jako je hydroxypropylmethylceluloza (HPMC), hydroxypropylceluloza (HPC), karboxymethylcelulosa sodná, polyvinylpyrrolidon (PVP), nebo cukry, škroby a další farmaceuticky přijatelné látky s kohezními vlastnostmi. Vhodná povrchová činidla nacházíme ve skupině farmaceuticky přijatelných neionogenních a ionogenních tenzidů, jako je například laurylsulfát sodný.

Inhibitor protonové pumpy smíchaný s alkalickými látkami a dále smíchaný s vhodnými složkami může vytvořit vnitřní materiál. Tento vnitřní materiál může být vyroben extruzí/sferonizací, zkulatěním nebo lisováním za použití běžných procesních zařízení. Velikost částic vnitřního materiálu se pohybuje přibližně mezi 0,1 až 4 mm a výhodně mezi 0,1 až 2 mm. Vyrobený vnitřní materiál může být dále pokryt dalšími příměsemi obsahujícími inhibitor protonové pumpy a/nebo může být použit pro další výrobu.

Inhibitor protonové pumpy je dále mísen s farmaceutickými složkami pro získání výhodných manipulačních a provozních vlastností a vhodné koncentrace inhibitoru protonové pumpy v konečném výrobku. Mohou být použity farmaceutické složky jako jsou plnidla, vázací činidla, lubrikanty, činidla pro rozpadavost, povrchová činidla a další farmaceuticky akceptovaná aditiva.

Inhibitor protonové pumpy může být dále smísen s alkalickou farmaceuticky přijatelnou sloučeninou (nebo sloučeninami). Tyto látky mohou být vybrány (nejsou však na tento výběr striktně omezeny) mezi sodíkem, solemi sodíku, draslíku, hořčíku, vápníku a hliníku nebo kyselinami

fosforečnou, uhličitou, citronovou a dalšími slabými anorganickými nebo organickými kyselinami. Dále lze použít sraženiny hydroxidu hlinitého a uhličitanu sodného, sloučeniny běžně používané v antacidových prostředcích, jako jsou hydroxidy hliníku, vápníku a hořčíku, dále oxidy Mg (hořčíku) a kompozitní sloučeniny, jako jsou $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 6\text{MgO} \cdot \text{CO}_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$, $(\text{Mg}_6\text{Al}_2(\text{OH})_{16}\text{CO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O})$, $\text{MgO} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ nebo podobné sloučeniny, organické udržující pH látky jako je trihydroxymethylaminometan, základní aminokyseliny a jejich soli nebo jiné podobné, farmaceuticky přijímané pH udržující sloučeniny.

Dříve zmíněný vnitřní materiál může být také připraven sprejovým sušením nebo užitím sprejové vymrazovací techniky.

Enterická povrchová vrstva (vrstvy)

Před aplikací enterické povrchové vrstvy na vnitřní materiál ve formě samostatných pelet, mohou být pelety výhodně pokryty jednou nebo více separačními vrstvami obsahujícími farmaceutické excipienty případně včetně alkalických sloučenin jako jsou pufrы udržující pH. Tato separační vrstva (vrstvy) oddělují vnitřní materiál do vnějších vrstev, které jsou enterickými povrchovými vrstvami. Tato separační vrstva (vrstvy) chrání vnitřní materiál obsahující inhibitor protonové pumpy, aby se nerozpouštěl ve vodě nebo se v ní rychle nerozpadal.

Separací vrstva (vrstvy) může být aplikována na vnitřní materiál povlékacími nebo vrstvicími postupy ve vhodném zařízení, jako je povlékací pánev, povlékací granulátor nebo přístroj s fluidním ložem využívající pro

povlékací proces vodní nebo organická rozpouštědla. Alternativně může být separační vrstva aplikována na vnitřní materiál pomocí techniky pro práškové povlékání. Látkami pro vytvoření separační vrstvy jsou farmaceuticky přijatelné sloučeniny, jako jsou například cukr, polyethyleglykol, polyvinylpyrrolidon, polyvinylalkohol, polyvinylacetát, hydroxypropylceluloza, methylceluloza, ethylceluloza, hydroxypropylmethylceluloza, sodní sůl karboxymethylcelulozy, ve vodě rozpustné soli polymerů enterické povrchové vrstvy a jiné látky, použité samostatně nebo ve směsi. Do separační vrstvy mohou být přidány další aditiva, jako jsou plastifikační činidla, barviva, pigmenty, plnidla, protishlukovací a antistatická činidla, jako jsou například stearát hořečnatý, oxid titaničitý, mastek a další aditiva.

Separací vrstva, případně aplikovaná na vnitřní materiál, vytváří vrstvu různé tloušťky. Maximální tloušťka separační vrstvy (vrstev) je běžně určována jen podmínkami procesu. Separací vrstva také může sloužit jako difuzní bariéra a jako zóna pufrující pH. Pufrovací vlastnosti separační vrstvy (vrstev) mohou být dále zesíleny zavedením látek, vybraných ze skupiny látek, obvykle používaných v antacidových prostředcích, jako jsou například oxid, hydroxid nebo uhličitán hořečnatý, hydroxid, uhličitán nebo křemičitán hlinitý nebo vápenatý, kompozitní sloučeniny hliníku a hořčíku, jako jsou například $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 6\text{MgO} \cdot \text{CO}_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$, $(\text{Mg}_6\text{Al}_2(\text{OH})_{16}\text{CO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O})$, $\text{MgO} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$, společná sraženina hydroxidu hlinitého a hydrogenuhličitánu sodného nebo podobných sloučenin. Rovněž je možno použít jiné farmaceuticky přijatelné sloučeniny s vlastnosti pufru, jako jsou například sodné, draselné, vápenaté, hořečnaté a hlinité soli kyseliny fosforečné, uhličitě, citronové nebo jiných vhodných slabých, organických nebo anorganických kyselin

a jejich solí. Pro zvětšení tloušťky vrstvy (vrstev) a tedy zesílení difuzní bariéry je možno přidat mastek nebo jiné látky. Případně aplikovaná separační vrstva (vrstvy) není pro vynález podstatná. Může ovšem zvýšit chemickou stabilitu aktivní látky a/nebo fyzikální vlastnosti nové vícesložkové tabletové lékové formy.

Separální vrstva může být případně vytvořena in situ reakcí mezi enterickým povrchovým polymerem aplikovaným na vnitřní materiál a alkalicky reagující látkou ve vnitřním materiálu. Takto vytvořená separační vrstva zahrnuje ve vodě rozpustnou sůl vytvořenou mezi polymerem (polymery) enterické povrchové vrstvy a alkalicky reagující látky, která je schopna vytvořit sůl.

Na vnitřní materiály nebo na vnitřní materiál pokrytý separační vrstvou jsou aplikovány jedna nebo více enterických povrchových vrstev prostřednictvím vhodné povlékací techniky. Materiál pro tvorbu enterické povrchové vrstvy může být dispergován nebo rozpuštěn buď ve vodě nebo ve vhodném organickém rozpouštědle. Je možno použít jeden nebo více polymerů pro tvorbu enterické povrchové vrstvy, samostatně nebo v kombinaci. Mohou být použity například roztoky nebo disperze kopolymerů kyseliny metakrylové, prostředky NSAID, případně je připravený vnitřní materiál tablety pokryt jednou z uvedených separačních vrstev pro oddělení vnitřního materiálu od enterické povrchové vrstvy.

Překryvná vrstva

Pelety pokryté enterickou povrchovou vrstvou nebo vrstvami mohou být dále pokryty jednou nebo více překryvnými vrstvami. Tato vrstva (vrstvy) by měly být ve vodě rozpustné

nebo se ve vodě rychle rozpadat. Překryvná vrstva (vrstvy) může být aplikována na enterickou povrchovou vrstvu vrstvicími nebo povlékacími postupy ve vhodném zařízení, jako je povlékací pánev, povlékací granulátor nebo přístroj s fluidním ložem využívající pro povlékací proces vodní nebo organická rozpouštědla. Látkami pro vytvoření překryvné vrstvy jsou vybrány mezi farmaceuticky přijatelnými sloučeninami, jako jsou například cukr, polyethyleglykol, polyvinylpyrrolidon, polyvinylalkohol, polyvinylacetát, hydroxypropylceluloza, methylceluloza, ethylceluloza, hydroxypropylmethylceluloza, sodná sůl karboxymethylcelulozy a jiné látky, použité samostatně nebo ve směsi. Do překryvné vrstvy mohou být přidána další aditiva, jako jsou plastifikační činidla, barviva, pigmenty, plnidla, protishlukovací a antistatická činidla, jako jsou například stearát hořečnatý, oxid titaničitý, mastek a další aditiva. Uvedená překryvná vrstva může dále bránit, aby se pelety pokryté enterickou povrchovou vrstvou neaglomerovaly. Dále je chrání před praskáním během lisovacího procesu a zlepšuje proces vytváření tablet. Maximální tloušťka aplikované překryvné vrstvy (vrstev) je obvykle určována výrobními podmínkami a požadovaným postupem rozpuštění. Překryvná vrstva může být rovněž použita jako povlaková.

Výroba NSAID

Aktivní látka (látky) ve formě jednoho nebo více prostředků NSAID se smísí za sucha s inertními excipienty, přičemž jeden nebo více z nich je případně desintegrant. Směs se promísí s granulační tekutinou. Vlhká hmota se usuší výhodně tak, aby ztráty sušením byly menší než 3 % hmotnosti. Poté se usušená hmota mele na vhodnou velikost granulí,

menších než 4 mm a výhodně menších než 1 mm. Vhodným inertním excipientem pro granulaci NSAID je například škrobový sodný glykolát, obilný škrob, zesíťovaný polyvinylpyrrolidon, málo substituovaná hydroxypropylceluloza, mikrokystalická celuloza, manitol a koloidní anhydrid oxidu křemičitého (Aerosil^R) a podobné. Suchá směs obsahující NSAID se smísí s vhodnou granulační tekutinou, jako je například polyvinylpyrrolidon, hydroxypropylceluloza, polyethylenglykol, hydroxypropylceluloza a výhodně se zvlhčujícími činidly, jako jsou laurylsulfát sodný, rozpuštěný v destilované vodě nebo vhodném alkoholu nebo jejich směsi.

V některých případech se používá mechanické úpravy za účelem vzniku komplexu mezi prostředkem (prostředky) NSAID a komplexotvorným činidlem, jako je beta-hydroxypropylcyklodextrin v příkladě 3, uvedeném dále. Cyklodextrinové komplexy s NSAID vykazují zlepšenou bio-dostupnost NSAID, viz například Drug Dev. Inmd. Pharm. 19(7), 843-852, (1993).

Prostředky NSAID mohou být míseny během granulace s gelujícími činidly, jako jsou hydrofilní polymery. Vhodnými hydrofilními polymery jsou například hydroxypropylmethylceluloza, polyoxyethylen (polyethylenglykol), hydroxypropylceluloza, hydroxyethylceluloza a xantan. Granule mohou rovněž obsahovat pufrovací látky. Viz příklad 4, uvedený dále. Některé NSAID dráždí žaludeční sliznici. Ochrana povrchovou enterickou vrstvou je pro ně výhodou a mohou být vyrobeny jako pelety pokryté enterickou povrchovou vrstvou.

Vícesložkové tablety

Pelety pokryté enterickou povrchovou vrstvou obsahující inhibitor protonové pumpy se smísí s granulemi obsahujícími NSAID a tabletovým excipientem. Směs se lisuje do vícesložkové tabletové lékové formy. Slisované tablety jsou případně pokryty povlékacím činidlem pro získání příjemného povrchu tablety a zvýšení její stability během balení a transportu. Tato povlékací vrstva může zahrnovat další aditiva, jako jsou protishlukovací činidla, barviva, pigmenty a jiná aditiva pro získání dobrého vzhledu tablety a ochranu před světlem u látek na světlo citlivých.

Pelety s enterickou povrchovou vrstvou, pokryté překryvnou vrstvou nebo bez ní, a granule NSAID se smísí s tabletovými excipienty jako jsou plnidla, pojiva, dezintegrační činidla, lubrikanty a další farmaceuticky přijatelná aditiva, a slisují se do tablet. Vhodnými lubrikanty pro výrobu tablet jsou například stearyl fumarát sodný, stearát hořečnatý a mastek.

Prostředek (prostředky) NSAID může být smísen s enterickou povrchovou vrstvou pokrytými peletami s obsahem inhibitoru protonové pumpy případně také s inertním excipientem a slisovány do tablet (přímé slisování) nebo mohou být různé aktivní látky v různých vrstvách, případně NSAID prostředek (prostředky) ve formě vrstvy s k řízeným uvolňováním.

Dále mohou být jak prostředek (prostředky NSAID, tak i inhibitor protonové pumpy ve formě pelet s enterickou povrchovou vrstvou smíseny s inertním tabletovým excipientem a slisovány do tablet. Slisované tablety jsou případně pokryty povlakovou vrstvou, aby byly získány tablety s dobrým

vzhledem.

Další alternativou vícesložkových tabletových lékových forem je inhibitor protonové pumpy sprejově pokrytý suspenzí nebo roztokem zahrnujícím prostředek (prostředky) NSAID. vyrobená tableta se poté pokryje pigmentovaným povlakem.

Frakce pelet s enterickou povrchovou vrstvou představuje méně než 75 % hmotnostních celkové hmotnosti tablet a výhodně méně než 60 %. Zvýšením podílu granulí s prostředkem (prostředky) NSAID může být podíl frakce s inhibitorem protonové pumpy v peletách s enterickou povrchovou vrstvou ve vícesložkové lékové formě snížen. Volbou malých pelet s enterickou povrchovou vrstvou v přípravku podle vynálezu se počet pelet v každé tabletě zvýší což umožní tabletu dělit při dodržení přesnosti dávkování. Přednost se dává složení vícesložkových tablet zahrnujících pelety s enterickou povrchovou vrstvou obsahující jednu aktivní sloučeninu ve formě inhibitoru protonové pumpy citlivého na kyselinu, případně smíchanou s alkalicky reagující sloučeninou (sloučeninami), slisované do tablety s granulemi obsahujícími prostředek (prostředky) NSAID a případně tabletový excipient. Přídavek alkalicky reagujícího materiálu do inhibitoru protonové pumpy není nezbytný, tato látka však může dále zvýšit stabilitu inhibitoru protonové pumpy nebo některé alkalicky reagující materiály reagují in situ s materiálem enterické povrchové vrstvy a vytvářejí tak separační vrstvu. Enterická povrchová vrstva (vrstvy) činí pelety lékové formy nerozpustné v kyselém prostředí, ale je žádoucí rozpad/rozpuštění v téměř neutrálním nebo alkalické prostředí, jako je například tekutina nacházející se v proximální části tenkého střeva, kde je rozpuštění inhibitoru protonové pumpy žádoucí.

Prostředek (prostředky) NSAID mohou být uvolňovány v žaludku. Pelety s enterickou povrchovou vrstvou mohou být dále pokryty překryvnou vrstvou před tím, než jsou zakomponovány do tablet a mohou rovněž obsahovat jednu nebo více separačních vrstev mezi vnitřním materiálem a enterickou povrchovou vrstvou.

Postup

Postup výroby lékové formy je dalším aspektem vynálezu. Po vytvoření pelet sprejovým povlékáním nebo vrstvením inhibitoru protonové pumpy na zrna, nebo extruzí/sferonizací nebo granulací, např. rotační granulací homogenních pelet, jsou pelety nejdříve případně pokryty separační vrstvou (vrstvami) a potom enterickou povrchovou vrstvou nebo se separační vrstva spontánně vytváří in situ mezi alkalickým vnitřním materiálem a enterickým povrchovým materiálem. Povlékání je prováděno postupy, popsánymi dříve nebo v následujících příkladech. příprava granulí obsahujících prostředek (prostředky) NSAID a NSAID pelet pokrytých enterickou povrchovou vrstvou jsou rovněž popsány dříve nebo v dalších příkladech. Farmaceutické postupy jsou výhodně prováděny ve vodném prostředí. Pelety pokryté enterickou povrchovou vrstvou, s nebo bez překryvné vrstvy, jsou smíchány s připravenými granulemi, tabletovým excipientem a dalšími farmaceuticky přijatelnými aditivami a slisovány do tablet. Případně mohou být smíchány za sucha s tabletovým excipientem různé další aktivní látky ve formě prášku, směs se pak promíchá za vlhka a slisuje do běžných tablet před tím, než je na ně nanesena případně separační vrstva a enterická povrchová vrstva. Prostředek (prostředky) NSAID mohou být rovněž zapracovány do povlakové vrstvy aplikované na vícesložkovou lékovou formu obsahující

inhibitor protonové pumpy, nebo jsou prostředky NSAID a inhibitor protonové pumpy ve formě pelet se enterickou povrchovou vrstvou smíseny s inertním tabletovým excipientem a slisovány do vícesložkové lékové formy.

Různé aktivní látky mohou být rovněž v rozdílných vrstvách, přičemž vrstva obsahující prostředek (prostředky) NSAID může být ve formě prostředku s řízeným uvolňováním. Podle dalšího alternativního způsobu se inhibitor protonové pumpy citlivý na kyselinu ve formě pelet s enterickou povrchovou vrstvou naplní do kapsule s prostředek (prostředky) NSAID ve formě granulí nebo pelet s enterickou povrchovou vrstvou, a případně smísí s farmaceutickým excipientem.

Užití prostředku

Léková forma podle vynálezu je zvláště výhodná při léčení gastrointestinálních vedlejších účinků způsobených prostředkem (prostředky) NSAID, jež se objevují při trvalé léčbě pomocí NSAID. Nová léková forma se podává jednou až několikrát denně, výhodně jednou až dvakrát denně. Obvyklá denní dávka aktivní látky se liší a závisí na různých faktorech, jako jsou individuální potřeby pacienta, způsob podávání a choroba. Obecně každá léková forma obsahuje 0,1 - 200 mg inhibitoru protonové pumpy a 0,1 až 1 000 mg prostředku NSAID. Výhodně každá léková forma obsahuje 10 - 80 mg inhibitoru protonové pumpy a 10 - 800 mg NSAID a výhodněji obsahuje 10 - 40 mg inhibitoru protonové pumpy a 10 - 500 mg NSAID. Zvláště preferované kombinace obsahují například 10 mg omeprazolu společně s 50 mg diclofenacu, 10

mg omeprazolu a 250 mg naproxenu, 10 mg omeprazolu a 10 mg piroxicamu nebo 10 mg omeprazolu a 400 mg ibuprofenu. Přípravek ve formě vícesložkových tablet může být rovněž vhodný pro dispergování ve vodném roztoku s lehce kyselým pH před podáváním orálně nebo přes naso-gastrickou sondu.

Vynález je detailněji popsán v následujících příkladech.

Příklady

Příklad 1

Rychle se rozpadající vícesložková tableta obsahující hořečnatá sůl omeprazolu a ibuprofen

Vnitřní materiál

Hořečnatá sůl omeprazolu	12,00 kg
Neupravené částice	12,00 kg
Hydroxypropylmethylceluloza	1,8 kg
Destilovaná voda	35,4 kg

Separáční vrstva

Vnitřní materiál (viz nahoře)	23,50 kg
Hydroxypropylceluloza	2,35 kg
Mastek	4,03 kg
Stearát hořečnatý	0,34 kg
Destilovaná voda	48,00 kg

Enterická povrchová vrstva

Pelety se separáční vrstvou (viz nahoře)	29,00 kg
Kopolymer kyseliny methakrylové (30% suspenze)	38,70 kg
Triethylcitrát	3,48 kg

Mono- a diglyceridy (NF)	0,58 kg
Polysorbát 80	0,06 kg
Destilovaná voda	22,68 kg

Překryvná vrstva

Pelety s enterickou povrchní vrstvou (viz nahoře)	44,7 kg
Hydroxypropylmethylceluloza	0,58 kg
Stearát hořečnatý	0,017 kg
Destilovaná voda	11,6 kg

Tablety

	mg/tabletu
Pelety s překryvnou vrstvou obs. omeprazol	47,85
Ibuprofen	400
Mikrokrystalická celuloza (MCC)	273,6
Polyvinylpyrrolidon zesíťovaný	100,4
Polyvinylpyrrolidon K-25	33,3
Laurylsulfát sodný	26,7
Destilovaná voda	297
Stearyl fumarát sodný	4,0

Suspenní povlékání bylo provedeno v zařízení s fluidním ložem. Hořečnatá sůl omeprazolu byl sprejován na neupravené částice z vodní suspenze obsahující rozpuštěné pojivo.

Připravený vnitřní materiál byl povlečen separační vrstvou v zařízení s fluidním ložem s roztokem hydroxypropylmethylcelulozy obsahujícím mastek a stearát hořečnatý. Enterická povrchová vrstva obsahující kopolymer kyseliny methakrylové, triethylcitrát, mono- a diglyceridy a polysorbát 80 byla na pelety (pokryté separační vrstvou) sprejována v zařízení s fluidním ložem. Ve stejném typu zařízení byly pelety pokryty suspenzí hydroxypropylmethylcelulozy a stearylhořečnatého. Získané

pelety byl rozděleny proséváním.

Tekutina pro granulaci tablet byla připravena rozpuštěním 26,7 dílů laurylsulfátu sodného a 33,3 dílů polyvinylpyrrolidonu K-25 ve 267 dílech destilované vody. 400 dílů ibuprofenu, 226 dílů MCC a 10,4 dílů zesíťovaného polyvinylpyrrolidonu bylo za sucha smícháno. K suché směsi byla přidána granulační tekutina a směs byla za vlhka promíchána. 30 dílů vody bylo přidáno jako quantum satis.

Vlhká hmota byla sušena v peci při 60⁰C po dobu přibližně 6 hodin. Suché granule byly rozemlety, aby prošly sítem s oky 8 mm.

Pelety omeprazolu s enterickou povrchovou vrstvou, mleté granule ibuprofenu, 47,6 dílů MCC, 4,0 dílů stearylfumarátu sodného a 90 dílů zesíťovaného polyvinylpyrrolidonu bylo smícháno a slisováno do tablet v tabletovacím zařízení vybaveném formami o průměru 15 mm. Tvrdost 886 mg tablet byla zkoušena v Schleunigerově aparátu a pohybovala se mezi 5,3 až 5,0 N. Doba rozpadu byla testována v umělé žaludeční šťávě (USP, bez enzymů) a byla 49 - 52 vteřin (n=2).

Příklad 2

Rychle se rozpadající tabletová léková forma obsahující hořečnatou sůl S-omeprazolu a naproxen.

Vnitřní materiál

Hořečnatá sůl S -omeprazolu	120 g
Neupravené částice	150 g
Polysorbát 80	2,4 g

Hydroxypropylmethylceluloza	18 g
Destilovaná voda	562 g

Separáčn1 vrstva

Vnitřn1 materiál (viz nahoře)	200 g
Hydroxypropylceluloza	30 g
Mastek	51,4 g
Stearát hořečnatý	4,3 g
Destilovaná voda	600 g

Enterická povrchová vrstva

Pelety se separáčn1 vrstvou (viz nahoře)	250 g
Kopolymer kyseliny methakrylové (30% suspenze)	333,7 g
Triethylcitrát	30 g
Mono- a diglyceridy (NF)	5,0 g
Polysorbát 80 (=Tween 80)	0,5 g
Destilovaná voda	195,8 g

Překryvná vrstva

Pelety s enterickou povrch. vrstvou (viz nahoře)	371 g
Karboxymethylceluloza sodná	5,0 g
Destilovaná voda	191 g

Tablety

	mg/tabletu
Pelety s překryvnou vrstvou obsahující hořečnatou sůl S-omeprazolu	
S-omeprazolu	55
Naproxen	250
Mikrokrystalická celuloza (MCC)	150
Hydroxypropylceluloza, málo substituovaná	40
Polyvinylpyrrolidon K-90	5,0
Destilovaná voda	250

Suspenzn1 povlákání bylo provedeno v zařizen1 s fluidn1m ložem. Hořečnatá sůl S-omeprazolu byla sprejována

na inertní cukrová zrna (neupravené částice) s vodní suspenze obsahující pojivo a polysorbát 80.

Připravený vnitřní materiál byl povlečen separační vrstvou v zařízení s fluidním ložem s roztokem hydroxypropylcelulozy obsahujícím mastek a stearát hořečnatý. Enterická povrchová vrstva obsahující kopolymer kyseliny methakrylové, triethylcitrát, mono- a diglyceridy a polysorbát byla na pelety (pokryté separační vrstvou) sprejována v zařízení s fluidním ložem. Ve stejném typu zařízení byly pelety pokryty roztokem sodná sůl karboxymethylcelulozy. Získané pelety byl rozděleny proséváním.

5 dílů polyvinylpyrrolidonu K-90 bylo rozpuštěno v 150 dílech destilované vody. Naproxen, MCC a málo substituovaná hydroxypropylceluloza byly za sucha smíchány. K suché směsi byla přidána granulační tekutina a směs byla za vlhka promíchána. 100 dílů vody bylo přidáno jako quantum satis.

Vlhká hmota byla sušena v peci při 60⁰C po dobu přibližně 5 - 6 hodin. Suché granule byly rozemlety, aby prošly sítem s oky 1,0 mm.

Pelety s enterickou povrchovou vrstvou a mleté granule byly smíchány a slisovány do tablet v tabletovacím zařízení vybaveném formami o rozměrech 18 x 8,5 mm. Průměrná tvrdost 500 mg tablet byla zkoušena (po delší ose) v Schleunigerově aparátu a byla 92,2 N. Doba rozpadu byla testována v destilované vodě při 37⁰C a byla 15 - 30 vteřin (n=2).

Příklad 3

Rychle se rozpadající vícesložková tabletovaná léková forma obsahující pantoprazol a piroxicam- β -hydroxypropyl-cyklodextrin.

Vnitřní materiál

Pantoprazol	100 g
Neupravené částice	200 g
Hydroxypropylmethylceluloza LF	25 g
Destilovaná voda	607 g

Separáční vrstva

Vnitřní materiál (viz nahoře)	200 g
Hydroxypropylceluloza LF	20 g
Mastek	34,3 g
Stearát hořečnatý	2,9 g
Destilovaná voda	400 g

Enterická povrchová vrstva

Pelety se separáční vrstvou (viz nahoře)	200 g
Kopolymer kyseliny methakrylové (30% suspenze)	333 g
Triethylcitrát	30 g
Mono- a diglyceridy (NF)	5 g
Polysorbát 80	0,5 g
Destilovaná voda	281,5 g

Tablety

	mg/tabletu
Pelety obsahující pantoprazol	133
Piroxicam	20
β -hydroxypropyl-cyklodextrin (90 %)	72
Mikrokrystalická celuloza (MCC)	276
Polyvinylpyrrolidon zesíťovaný	36,8

Destilovaná voda	< 2
Stearylfumarát sodný	3,9

Suspenzní povlékání bylo provedeno v zařízení s fluidním ložem. Pantoprazol byl sprejován na inertní cukrová zrna (neupravené částice) z vodní suspenze obsahující rozpuštěné pojivo.

Připravený vnitřní materiál byl povlečen separační vrstvou v zařízení s fluidním ložem s roztokem hydroxypropylcelulózy obsahujícím mastek a stearát hořečnatý. Enterická povrchová vrstva obsahující kopolymer kyseliny methakrylové, triethylcitrát, mono- a diglyceridy a polysorbát 80 byla na pelety (pokryté separační vrstvou) sprejována v zařízení s fluidním ložem. Získané pelety byly rozděleny proséváním.

Piroxicam byl přidán k β -hydroxypropyl-cyklodextrinu během mechanické úpravy a zvlhčování vodou. Hmota byla sušena v peci při 50⁰C a poté rozemleta, aby prošla sítím s oky 8 mm.

Piroxicam- β -hydroxypropyl-cyklodextrin, MCC, zesíťovaný polyvinylpyrrolidon a SSF byly smíchány za sucha a poté byla směs smíchána s peletami pantoprazolu.

Lisování tablet bylo provedeno v tabletovacím zařízení vybaveném formami rozměrech 18 x 8,5 mm. Průměrná tvrdost 577 mg tablet byla zkoušena v Schleunigerově aparátu. Byla stanovena na 163,8 N a pohybovala se v intervalu 145,2 N až 183,4 N, měření bylo prováděno po delší ose. Doba rozpadu ve vodě byla přibližně 4 minuty.

Příklad 4

Tabletová léková forma s dvěma vrstvami. Jedna vrstva je rychle se rozpadající a obsahuje 20 mg lansoprazolu ve formě pelet s enterickou povrchovou vrstvou. Druhá vrstva je hydrofilní gelová matrice s prodlouženým uvolňováním a obsahuje 250 mg naproxenu.

Vnitřní materiál

Lansoprazol	400 g
Neupravené částice	400 g
Hydroxypropylmethylceluloza	80 g
Laurylsulfát sodný	3 g
Destilovaná voda	1360 g

Sub-vrstva

Vnitřní materiál (viz nahoře)	100 g
Hydroxypropylceluloza	9 g
Polyethyleglykol	1 g
Mastek	18 g
Ethanol 95 %	250 g
Destilovaná voda	250 g

Enterická povrchová vrstva

Pelety se sub-vrstvou (viz nahoře)	100 g
Ftalát hydroxypropylmethylcelulozy	9 g
Acetyltributylcitrát	8 g
Cetanol	2,1 g
Ethanol 95 %	162 g
Aceton	378 g

Suspenzní povlékání bylo provedeno v zařízení s fluidním ložem. Lansoprazol byl sprejován na neupravené

částice z vodní suspenze obsahující rozpuštěné pojivo a zvlhčující činidlo.

Připravený vnitřní materiál byl pokryt sub-vrstvou ve Wursterově zařízení s fluidním ložem vybaveným pomocí mastku suspendovaného v roztoku HPMC/PEG. PEG rovněž působil jako plastifikátor pro HPMC.

Enterická povrchová vrstva byla vytvořena ve stejném zařízení s roztokem látek tvořících enterickou vrstvu v organickém rozpouštědle.

<u>Tablety</u>	mg/tabletu
Pelety obsahující lansoprazol	94
Mikrokrystalická celuloza (MCC)	181,8
Polyvinylpyrrolidon zesíťovaný	18,2
Naproxen	250
Polyoxyethylen (molekular. hm. přibl.4 000000)	200
Křemičitan sodnohlinitý	50
L-arginin	190
Ethanol 95 % (g/100 ml) přibližně	280

Naproxen, Polyox WSR 301^R, L-arginin a křemičitan sodnohlinitý byly za sucha smíchány. Granulační tekutina, ethanol, byla přidána do suché směsi a směs byla za vlhka promíchána. Vlhká hmota byla sušena v peci při 60⁰C po dobu přibližně 8 hodin. Suché granule byly rozemlety, aby prošly sítím s oky 1,0 mm.

Lisování tablet bylo provedeno nejprve prvním lisováním 690 mg granulí s obsahem naproxenu. Poté bylo nahoru umístěno 281 mg směsi obsahující 81 mg lansoprazolových pelet a 181,8

mg MCC a 18,2 zesíťovaného polyvinylpyrrolidonu na jednu tabletu. Tento materiál byl poté slisován dohromady do dvojvrstvé tablety v tabletovacím zařízení Diaf vybaveném formou velikosti 9 x 20 mm. Tvrdost tablet byla zkoušena v Schleunigerově aparátu v podélné ose a byla 137.3 N.

Rozpuštění naproxenu bylo testováno ve fosfátovém pufru pH 6,8. Získané výsledky:

1 hodina	14 % rozpuštěno
3 hodiny	34 % rozpuštěno
5 hodin	58 % rozpuštěno
7 hodin	79 % rozpuštěno
24 hodin	102 % rozpuštěno

Příklad 5

Rychle se rozpadající vícesložková tableta obsahující hořečnatou sůl omeprazolu a piroxicam

Vnitřní materiál (omeprazol)

Hořečnatá sůl omeprazolu	5,00 kg
Neupravené částice	10,00 kg
Hydroxypropylmethylceluloza	0,75 kg
Destilovaná voda	19,65 kg

Separáční vrstva (omeprazol)

Vnitřní materiál (viz nahoře)	14,60 kg
Hydroxypropylceluloza	1,46 kg
Mastek	2,50 kg
Stearát hořečnatý	0,21 kg
Destilovaná voda	29,20 kg

Enterická povrchová vrstva (omeprazol)

Pelety se separační vrstvou (viz nahoře)	9,00 kg
Kopolymer kyseliny methakrylové (30% suspenze)	15,00 kg
Triethylcitrát	1,35 kg
Mono- a diglyceridy (NF)	0,22 kg
Polysorbát 80	0,02 kg
Destilovaná voda	8,80 kg

Překryvná vrstva (omeprazol)

Pelety s enterickou povrch. vrstvou (viz nahoře)	9,0 kg
Hydroxypropylmethylceluloza	0,18 kg
Stearát hořečnatý	0,005 kg
Destilovaná voda	3,6 kg

Suspenzní povlékání bylo provedeno v zařízení s fluidním ložem. Hořečnatá sůl omeprazolu byl sprejován inertní zrna cukru (neupravené částice) z vodní suspenze obsahující rozpuštěné pojivo.

Připravený vnitřní materiál byl povlečen separační vrstvou v zařízení s fluidním ložem s roztokem hydroxypropylcelulozy obsahujícím mastek a stearát hořečnatý. Enterická povrchová vrstva obsahující kopolymer kyseliny methakrylové, triethylcitrát, mono- a diglyceridy a polysorbát 80 byla na pelety pokryté sub-vrstvou sprejována v zařízení s fluidním ložem. Ve stejném typu zařízení byly pelety pokryty suspenzí hydroxypropylmethylcelulozy a stearátu hořečnatého. Pelety s překryvnou vrstvou byly rozděleny proséváním.

Vnitřní materiál (piroxicam)

Piroxicam mikronizovaný	35 g
-------------------------	------

Zrna cukru	100 g
Hydroxypropylmethylceluloza 6cps	25 g
Destilovaná voda	250 g
Ethanol 99 % (g/100ml)	250 g

Enterická povrchová vrstva (omeprazol)

Pelety s piroxicamem (viz nahoře)	100 g
-----------------------------------	-------

byly pokryty suspenzí následujícího složení tak, aby vznikl produkt s obsahem 163 mg/g:

Acetátosukcinát hydroxypropylmethylcelulozy LF	14,38 dílů
Triethylcitrát	2,87 dílů
Laurylsulfát sodný	0,43 dílů
Mastek	4,32 dílů
Destilovaná voda	183,3 dílů

Suspenzní povlékání bylo provedeno v zařízení s fluidním ložem. Mikronizovaný piroxicam byl sprejován na inertní neupravené částice z vodní suspenze obsahující rozpuštěné pojivo.

Enterická povrchová vrstva obsahující acetátosukcinát hydroxypropylmethylcelulozy, triethylcitrát, laurylsulfát sodný a mastek byla sprejována na pelety s piroxicamem v zařízení s fluidním ložem.

Tablety (1000 kusů)

Pelety obsahující omeprazol	95,7 g
Pelety obsahující piroxicam	122,7 g
Mikrokryсталická celuloza (MCC)	240 g

Polyvinylpyrrolidon zesíťovaný (PVP-XL)	20 g
Hydroxypropylceluloza, málo substituovaná (L-HPC)	40 g
Stearylfumarát sodný (SSF)	4,6 g

MCC, L-HPC a PVP-XL byly smíseny až vznikla homogenní směs. Poté byly přimíšeny dva druhy pelet s enterickou povrchovou vrstvou. Poté byl přimíchán lubrikant SSF a tato směs byla slisována do tablet v tabletovacích zařízeních s formami velikosti 8,5 x 16 mm. Tvrdost 523 mg tablet byla zkoušena v Schleunigerově aparátu a pohybovala se mezi 78,5 až 88,3 N. Doba rozpadu ve vodě o teplotě 37⁰C byla menší než 1 minuta.

Tablety byly pokryty pigmentovanou disperzí podobně jako v příkladu 7.

Příklad 6

Rychle se rozpadající vícesložková tableta obsahující hořečnatou sůl omeprazolu a diclofenac.

Tablety (2000 kusů)

Hořečnatá sůl omeprazolu (odp. 20 mg omeprazolu)	45,0 g
Sodná sůl diclofenacu (odp. 20 mg. diclofenac)	43,2 g
Mikrokrytalická celuloza (MCC)	110 g
Polyvinyl pyrrolidon zesíťovaný (PVP-XL)	50 g
Hydroxypropylceluloza, málo substituovaná(L-HPC)	50 g
Stearylfumarát sodný	8,6 g
Destilovaná voda přibl.	170 g

Omeprazol, diclofenac, MCC, L-HPC, 30 gramů PVP-XL a 5,6 gramů SSF byly smíchány a poté byla během kontinuálního

míchání přidána voda. Granule byly sušeny v peci při 60⁰C po dobu přibližně 1,5 hodin. Suché granule byly rozemlety, aby prošly sítím s oky 1,0 mm.

Mleté granule byly smíchány s 20 gramy PVP-XL a 3,0 gramy SSF. Tato směs byla slisována do tablety 153 mg v tabletovacím zařízení s použitím formy o průměru 7 mm. Průměrná tvrdost tablety byla 72,6 N (n=6). Rychlost rozpadu ve vodě o teplotě 37⁰C byla 1 minuta 20 vteřin (n=1).

Tablety byly pokryty povlakem separační vrstvy obsahující hydroxypropylmethylcelulozu (HMPC) a mastek ve Wursterově zařízení s fluidním ložem.

Aplikace separační vrstvy

Tablety 7 mm	100,1 g
povlékací disperze:	
HPMC 6 cps	5,5 g
Mastek	1,15 g
EtOH 99 % (g/100 ml)	46,7 g
Destilovaná voda	46,7 g

Získané tablety s povlakem byly ve stejném zařízení dále pokryty enterickou povrchovou vrstvou.

Aplikace enterické povrchové vrstvy

Tablety se separační vrstvou 100 g

povlékací disperze:

Kopolymer kyseliny metakrylové jako 30 % suspenze (7,92 g suchého materiálu)	26,4 g
Polyethylenglykol 400	0,9 g
Oxid titaničitý	0,83 g
Oxid železa červenohnědý	0,28 g
Destilovaná voda	55,1 g

Během vytváření enterické povrchové vrstvy se hmotnost tablety zvýšila přibližně o 11 mg/tabletu, což odpovídá přibližně 7 % hmotnosti odpovídající tablety.

Pigment v enterické povrchové vrstvě zajišťuje ochranu proti světlu.

Příklad 7

Rychle se rozpadající vícesložkové tabletové lékové formy obsahující hořečnatou sůl omeprazolu a vnitřní povlakovou vrstvu obsahující sodnou sůl diclofenacu a vnější pigmentovanou vrstvu zajišťující ochranu proti světlu.

Pelety s hořečnatou solí omeprazolu a enterickou povrchovou vrstvou podle příkladu 5.

<u>Tablety</u>	mg/tableta
Pelety obsahující omeprazol	83,3
Mikrokryсталická celuloza (MCC)	181,4
Polyvinylpyrrolidon zesíťovaný	3,7
Stearyl fumarát sodný	0,4

Pelety byly připraveny jako v příkladu 5.

MCC, polyvinylpyrrolidon zesíťovaný a pelety obsahující omeprazol byly smíchány za sucha. Poté byl přidán SSF.

Směs byla slisována do tablet v tabletovacím zařízení s použitím formy o průměru 9 mm. Průměrná tvrdost tablety 269 mg testovaná na Schleunigerově aparátu se pohybovala mezi 78,5 N a 88,3 N.

Tablety byly pokryty ve fluidním loži roztokem popsáním dále, až průměrná hmotnost tablety dosáhla 298 mg.

Sodná sůl diclofenacu	20,0 dílů hm.
HPMC 6cps	11,4 dílů hm.
EtOH 99 % (g/100 ml)	113,6 dílů hm.
Destilovaná voda	113,6 dílů hm.

Nakonec byly tablety pokryty ve stejném zařízení pigmentovanou suspenzí. Složení povlékací suspenze bylo následující:

HPMC 6cps	10,0 dílů hm.
Polyethylenglykol mol. hm. 6000	2,5 dílů hm.
TiO ₂	1,83 dílů hm.
Oxid železitý žlutý	0,40 dílů hm.
EtOH 99 % (g/100 ml)	85 dílů hm.
Destilovaná voda	85 dílů hm.

Získané tablety měly průměrnou hmotnost 303 mg. Doby rozpadu byla testována ve vodě o teplotě 37⁰C a byla menší než 4 minuty (n=4).

Příklad 8

Prostředek ve formě kapsule obsahující hořečnatou sůl omeprazolu a piroxicam.

Kapsule

Pelety s omeprazolem pokryté enterickou povrchovou vrstvou
(výroba a složení podle příkladu 5) 95,7 mg/kapsuli

Pelety s piroxicamem pokryté enterickou povrchovou vrstvou
(výroba a složení podle příkladu 5) 122,7 mg/kapsuli

Připravené pelety byl naplněny do tvrdých želatinových kapsulí velikosti 3. Případně bylo před plněním kapsulí přidáno malé množství lubrikantu. Množství omeprazolu v jedné kapsuli je přibližně 20 mg a množství piroxicamu je přibližně 20 mg.

Příklad 9

Prostředek ve formě kapsule obsahující hořečnatou sůl S-omeprazolu a naproxen a piroxicam.

Kapsule

Pelety pokryté enterickou povrchovou vrstvou
(výroba a složení podle příkladu 2) 55,2 mg/kapsuli

Granule naproxenu
(výroba a složení podle příkladu 2) 445 mg/kapsuli

Připravené granule a pelety s enterickou povrchovou vrstvou byly naplněny do tvrdých želatinových kapsulí velikosti 00. Případně bylo před plněním kapsulí přidáno malé

množství lubrikantu. Množství S-omeprazolu v jedné kapsuli bylo přibližně 10 mg a množství naproxenu bylo přibližně 250 mg.

Příklad 10

Rychle se rozpadající vícesložková tableta obsahující hořečnatou sůl omeprazolu a diclofenac-Na

Vnitřní materiál

Hořečantou sůl omeprazolu	5 kg
Zrna cukru kulovitá	10 kg
Hydroxypropylmethylceluloza	0,75 kg
Destilovaná voda	19,7 kg

Separáčn1 vrstva

Vnitřní materiál	10,2 kg
Hydroxypropylceluloza	1,02 kg
Mastek	1,75 kg
Stearát hořečnatý	0,146 kg
Destilovaná voda	21,4 kg

Enterická povrchová vrstva

Pelety se separáčn1 vrstvou	11,9 kg
Kopolymer kyseliny methakrylové (30% suspenze)	19,8 kg
Triethylcitrát	1,79 kg
Mono- a diglyceridy (NF)	0,297 kg
Polysorbát 80	0,03 kg
Destilovaná voda	11,64 kg

Překryvná vrstva

Pelety s enterickou povrch. vrstvou	20,0 kg
-------------------------------------	---------

Hydroxypropylmethylceluloza	0,238 kg
Stearát hořečnatý	0,007 kg
Destilovaná voda	6,56 kg

<u>Tablety</u>	mg/tabletu
Pelety s překryvnou vrstvou obs. omeprazol	82,4
Diclofenac-Na	50,0
Mikrokrystalická celuloza (MCC)	261
Polyvinylpyrrolidon zesíťovaný	5,6
Stearylfulmarát sodný	0,56

Suspennzí povlékání bylo provedeno v zařízení s fluidním ložem. Hořečnatá sůl omeprazolu byla sprejován na kulová zrna cukru z vodní suspenze obsahující rozpuštěné pojivo. Velikost cukrových zrn se pohybovala mezi 0,25 až 0,35 mm.

Připravený vnitřní materiál byl povlečen roztokem hydroxypropylcelulozy obsahujícím mastek a stearát hořečnatý. Enterická povrchová vrstva obsahující kopolymer kyseliny methakrylové, triethylcitrát, mono- a diglyceridy a polysorbát byla na pelety pokryté separační vrstvou sprejována v zařízení s fluidním ložem. Ve stejném typu zařízení byly pelety s enterickou povrchovou vrstvou povlečeny roztokem hydroxypropylmethylcelulozy s obsahem stearátu hořečnatého. Získané pelety s překryvnou vrstvou byly rozděleny proséváním.

Pelety s enterickou povrchovou vrstvou, diclofenac-Na, MCC, zesíťovaný polyvinylpyrrolidon a stearylfulmarát sodný byly smíchány a slisovány do tablet v tabletovacím zařízení vybaveném formami o průměru 11 mm. V každé tabletě bylo přibližně 10 mg omeprazolu a 50 mg diclofenac-Na. Tvrdost tablet byla změřena na 80 N.

Příklad 11

Rychle se rozpadající vícesložková tableta obsahující
hořečnatou sůl omeprazolu a piroxicam

Vnitřní materiál

Hořečnatá sůl omeprazolu	10,0 kg
Zrna cukru kulovitá	10,0 kg
Hydroxypropylmethylceluloza	1,5 kg
Destilovaná voda	29,9 kg

Separáční vrstva

Vnitřní materiál	20,0 kg
Hydroxypropylceluloza	2,0 kg
Mastek	3,43 kg
Stearát hořečnatý	0,287 kg
Destilovaná voda	41,0 kg

Enterická povrchová vrstva

Pelety se separáční vrstvou	24,5 kg
Kopolymer kyseliny methakrylové (30% suspenze)	32,7 kg
Triethylcitrát	2,94 kg
Mono- a diglyceridy (NF)	0,49 kg
Polysorbát 80	0,049 kg
Destilovaná voda	19,19 kg

Překryvná vrstva

Pelety s enterickou povrch. vrstvou	37,8 kg
Hydroxypropylmethylceluloza	0,49 kg
Stearát hořečnatý	0,0245 kg
Destilovaná voda	11,6 kg

<u>Tablety</u>	mg/tabletu
Pelety s překryvnou vrstvou obs. omeprazol	94,9
Piroxicam	20,0
Mikrokrytalická celuloza (MCC)	280
Polyvinylpyrrolidon zesíťovaný	5,6
Stearyl fumarát sodný	0,56

Pelety s obsahem hořčnaté soli omeprazolu pokryté enterickou povrchovou vrstvou a s překryvnou vrstvou byly připraveny postupem jako v příkladu 10.

Pelety s enterickou povrchovou vrstvou a překryvnou vrstvou, piroxicam, MCC, zesíťovaný polyvinylpyrrolidon a stearyl fumarát sodný byly smíchány za sucha a slisovány do tablet v excentrickém tabletovacím zařízení vybaveném formami o průměru 11 mm. V každé tabletě bylo přibližně 20 mg omeprazolu a 20 mg piroxicamu. Tvrdost tablet byla změřena na 110 N.

Výsledky

"Odolnost vůči kyselinám"

tj. % tablety, jež zůstanou po expozici 0,1 N HCl po dobu 2 hodin.

	Tableta
Příklad 1	95 %
Příklad 2	95 %
Příklad 3	99 %
Příklad 4	91 %
Příklad 5	92 %
Příklad 6	96 %
Příklad 7	93 %
Příklad 10	91 %
Příklad 11	91 %

Nejlepším způsobem realizace předkládaného vynálezu jsou typy lékových forem popsaných v příkladech 5, 7 a 10.

Pelety pokryté enterickou povrchovou vrstvou obsahující inhibitor protonové pumpy mohou být rovněž připraveny postupem popsaným v následujících příkladech.

Příklad 12

Výroba pelet pokrytých enterickou povrchovou vrstvou

Vnitřní materiál

Hořečnatá sůl omeprazolu	10,0 kg
Zrna cukru kulovitá	10,0 kg
Hydroxypropylmethylceluloza	1,5 kg
Destilovaná voda	29,9 kg

Separáční vrstva

Vnitřní materiál	20,0 kg
Hydroxypropylceluloza	2,0 kg
Mastek	3,43 kg
Stearát hořečnatý	0,287 kg
Destilovaná voda	41,0 kg

Enterická povrchová vrstva

Pelety se separáční vrstvou	24,5 kg
Kopolymer kyseliny methakrylové (30% suspenze)	32,7 kg
Triethylcitrát	2,94 kg
Mono- a diglyceridy (NF)	0,49 kg
Polysorbát 80	0,049 kg
Destilovaná voda	19,19 kg

Překryvná vrstva

Pelety s enterickou povrch. vrstvou	37,8 kg
Hydroxypropylmethylceluloza	0,49 kg
Stearát hořečnatý	0,0245 kg
Destilovaná voda	11,6 kg

Tablety

	mg/tabletu
Pelety s překryvnou vrstvou obs. omeprazol	94,9
Piroxicam	20,0
Mikrokryсталická celuloza (MCC)	280
Polyvinylpyrrolidon zesíťovaný	5,6
Stearyl fumarát sodný	0,56

Pelety s obsahem hořečnaté soli omeprazolu pokryté enterickou povrchovou vrstvou a s překryvnou vrstvou byly připraveny postupem jako v příkladu 10.

Pelety s enterickou povrchovou vrstvou a překryvnou vrstvou, piroxicam, MCC, zesíťovaný polyvinylpyrrolidon a stearyl fumarát sodný byly smíchány za sucha a slisovány do tablet v excentrickém tabletovacím zařízení vybaveném formami o průměru 11 mm. V každé tabletě bylo přibližně 20 mg omeprazolu a 20 mg piroxicamu. Tvrdost tablet byla změřena na 110 N.

Příklad 13

Výroba pelet pokrytých enterickou povrchovou vrstvou pomocí práškového povlékání kulovitých cukrových zrn.

Vnitřní materiál

Hořečnatá sůl omeprazolu	1500 g
Zrna cukru kulovitá	1500 g
Hydroxypropylmethylceluloza	420 g

Aerosil R	8 g
Destilovaná voda	4 230 g

Separáční vrstva

Vnitřní materiál (viz nahoře)	500 g
Hydroxypropylceluloza	40 g
Mastek	67 g
Stearát hořečnat�	6 g
Destilovaná voda	800 g

Enterick  povrchov  vrstva

Pelety se separační vrstvou (viz nahoře)	500 g
Kopolymer kyseliny methakrylové	200 g
Triethylcitrát	60 g
Destilovaná voda	392 g

Hořečnat  s l omeprazolu, část hydroxypropylmethylcelulozy a Aerosil R byly za sucha smíseny za vzniku prášku. Kulovit  zrna cukru (0,25 - 0,40 mm) byla pokryta práškem v centrifugálním fluidním povl kac m granulátoru za současného sprejování roztokem hydroxypropylmethylcelulozy (6 %, g/100 ml).

Připraven  vnitřní materiál byl vysušen a pokryt separační vrstvou centrifugálním fluidním povl kac m granulátoru. Pro povl čení enterickou vrstvou bylo pouzito fluidního zařízení.

Příklad 14

Výroba pelet pokrytých enterickou povrchovou vrstvou s vnitřním materiálem ze zrn oxidu křemičitého.

Vnitřní materiál

Hořčnatá sůl omeprazolu	8,00 kg
Oxid křemičitý	8,00 kg
Hydroxypropylmethylceluloza	1,41 kg
Laurylsulfát sodíku	0,08 kg
Destilovaná voda	28,00 kg

Separáční vrstva

Vnitřní materiál (viz nahoře)	10,00 kg
Hydroxypropylceluloza	0,80 kg
Destilovaná voda	10,00 kg

Enterická povrchová vrstva

Pelety se separáční vrstvou (viz nahoře)	300 g
Kopolymer kyseliny methakrylové	124 g
Polyethylenglykol 400	25 g
Mono- a diglyceridy (NF)	3 g
Polysorbát 80	1 g
Destilovaná voda	463 g

Suspenzní povlékání bylo provedeno v zařízení s fluidním ložem. Hořčnatá sůl omeprazolu byla prejována na zrna oxidu křemičitého z vodní suspenze obsahující rozpuštěné pojivo a povrchově aktivní přísadu.

Připravený vnitřní materiál byl pokryt separáční vrstvou v zařízení s fluidním ložem s roztokem hydroxypropylmethylcelulozy. Enterická povrchová vrstva obsahující kopolymer kyseliny methakrylové, polyethylenglykol 400, mono- a diglyceridy (NF) a polysorbát byla na pelety se separáční vrstvou sprejována v zařízení s fluidním ložem.

Příklad 15

Výroba pelet pokrytých enterickou povrchovou vrstvou

Enterická povrchová vrstva

Pelety se separační vrstvou (výroba a složení jako v příkladu 12)

	500 g
Kopolymer kyseliny methakrylové	250 g
Polyethylenglykol 6000	75 g
Mono- a diglyceridy (NF)	12,5 g
Polysorbát 80	1,2 g
Destilovaná voda	490 g

Příklad 16

Výroba pelet pokrytých enterickou povrchovou vrstvou.

Enterická povrchová vrstva

Pelety se separační vrstvou (výroba a složení jako v příkladu 1)

	500 g
Ftalát hydroxypropylmethylcelulozy	250 g
Cetanol	50 g
Ethanol (95 %)	1000 g
Aceton	2500 g

Příklad 17

Výroba pelet pokrytých enterickou povrchovou vrstvou

Vnitřní materiál

Omeprazol	225 g
-----------	-------

Manitol	1425 g
Hydroxypropylceluloza	60 g
Mikrokrystalická celuloza	40 g
Laktoza anhydrid	80 g
Laurylsulfát sodíku	5 g
Hydrogenfosfát sodný, dihydrát	8 g
Destilovaná voda	350 g

Separáční vrstva

Vnitřní materiál (viz nahoře)	300 g
Hydroxypropylceluloza	30 g
Mastek	51 g
Stearát hořčíku	4 g

Enterická povrchová vrstva

Pelety se separáční vrstvou (viz nahoře)	300 g
Kopolymer kyseliny methakrylové	140 g
Triethylcitrát	42 g
Mono- a diglyceridy (NF)	7 g
Polysorbát 80	0,7 g

Suché složky pro výrobu vnitřního materiálu byly dobře promíchány v mixeru. Po přidavku granulační tekutiny byla směs míchána a granulována až do dosažení správné konzistence. Vlhká hmota byla protlačena extruderem a granule byly upraveny do kulovité formy ve sferonizeru. Vnitřní materiál byl vysušen v zařízení s fluidním ložem a roztrženy na částice vhodných rozměrů, např. 0,5 - 1,0 mm. Připravený vnitřní materiál byl pokryt separáční vrstvou a enterickou povrchovou vrstvou, jak bylo popsáno v předchozích příkladech.

Výroba aktivní látky.

Hořečnatá sůl omeprazolu použitá v některých příkladech je připravována postupem popsaným v WO/95/01977, samostatné enantiomery solí omeprazolu jsou připravovány postupem podle WO/94/27988, a omeprazol je připravován podle postupu popsaného v EP-A1 0005129. Tyto dokumenty jsou proto připojeny vcelku jako odkazy.

JUDr. Ivan KOREČEK
Advokátní a patentová kancelář
160 00 Praha 6, Na baště sv. Jiří 9
P.O. BOX 275, 160 41 Praha 6
Česká republika

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Orální farmaceutická léková forma obsahující inhibitor protonové pumpy citlivý na kyselinu společně s alespoň jedním nesteroidním protizánětlivým prostředkem (Non Steroidal Antiinflammatory Drug, NSAID) a případně s farmaceuticky přijatelným excipientem
v y z n a č u j í c í s e t í m, že léková forma je ve formě pevné lékové formy zahrnující alespoň dvě farmaceuticky aktivní složky, a kde je alespoň inhibitor protonové pumpy chráněn enterickou povrchovou vrstvou.

2. Léková forma podle nároku 1
v y z n a č u j í c í s e t í m, že léková forma je ve formě tablet.

3. Léková forma podle nároku 1
v y z n a č u j í c í s e t í m, že léková forma je ve formě kapsule.

4. Léková forma podle nároku 1
v y z n a č u j í c í s e t í m, že inhibitor protonové pumpy je chráněn dvěma vrstvami, a to enterickou povrchovou vrstvou a separační vrstvou, jež odděluje enterickou vrstvu od inhibitoru protonové pumpy.

- 5 Léková forma podle nároku 1
v y z n a č u j í c í s e t í m, že léková forma obsahuje inhibitor protonové pumpy a jeden nesteroidní

protizánětlivý prostředek (NSAID).

6. Léková forma podle nároku 1
v y z n a ě u j í c í s e t í m, že inhibitor protonové
pumpy je omeprazol, jeho alkalická sůl, jeden z jeho
samostatným enantiomerů nebo alkalická sůl enantiomeru.

7. Léková forma podle nároku 6
v y z n a ě u j í c í s e t í m, že inhibitorem
protonové pumpy je hořečnatá sůl S-omeprazolu.

8. Léková forma podle nároku 1
v y z n a ě u j í c í s e t í m, že inhibitorem
protonové pumpy je lansoprazol nebo jeden z jeho samostatných
enantiomerů nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

9. Léková forma podle nároku 1
v y z n a ě u j í c í s e t í m, že inhibitorem
protonové pumpy je pantoprazol nebo jeden z jeho samostatných
enantiomerů nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

10. Léková forma podle jednoho z nároků 6 - 9
v y z n a ě u j í c í s e t í m, že nesteroidním
protizánětlivým prostředkem (NSAID) je ibuprofen, diclofenac,
piroxicam nebo naproxen nebo jejich farmaceuticky přijatelné
soli.

11. Léková forma podle jednoho z nároků 6 - 9
v y z n a ě u j í c í s e t í m, že nesteroidním
protizánětlivým prostředkem (NSAID) je diclofenac nebo
piroxicam nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

12. Léková forma podle nároku 1

v y z n a č u j í c í s e t í m, že množství inhibitoru protonové pumpy se pohybuje v rozmezí 10 - 80 mg a množství nesteroidního protizánětlivého prostředku (nesteroidních protizánětlivých prostředků) se pohybuje v rozmezí 10 - 800 mg.

13. Léková forma podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m, že množství inhibitoru protonové pumpy se pohybuje v rozmezí 10 - 40 mg a množství nesteroidního protizánětlivého prostředku (nesteroidních protizánětlivých prostředků) se pohybuje v rozmezí 10 - 500 mg.

14. Tabletovaná léková forma podle nároku 2 v y z n a č u j í c í s e t í m, že tableta obsahuje dvě separační vrstvy, přičemž jedna vrstva obsahuje inhibitor protonové pumpy a další vrstva obsahuje jeden nebo více nesteroidních protizánětlivých prostředků.

15. Tabletovaná léková forma podle nároku 2 v y z n a č u j í c í s e t í m, že tabletovým přípravkem je vícesložková tabletová léková forma zahrnující inhibitor protonové pumpy ve formě samostatných pelet pokrytých enterickou povrchovou vrstvou, slisovaných s nesteroidním protizánětlivým prostředkem (NSAID) ve formě granulí do společné tablety, přičemž enterická povrchová vrstva pokrývající samostatné pelety má takové mechanické vlastnosti, že lisování pelet společně s granulemi obsahujícími nesteroidní protizánětlivý prostředek a případně farmaceuticky přijatelný excipient nemá znatelný vliv na odolnost pelet s enterickou povrchovou vrstvou vůči kyselinám.

16. Tabletovaná léková forma podle nároku 15 v y z n a č u j í c í s e t í m, že odolnost pelet s enterickou povrchovou vrstvou vůči kyselinám je v souladu s požadavky na výrobky s enterickou povrchovou vrstvou, definovanými v United States Pharmacopeia.

17. Tabletovaná léková forma podle nároku 15 v y z n a č u j í c í s e t í m, že odolnost pelet s enterickou povrchovou vrstvou vůči kyselinám se nesníží o více než 10 % během lisování pelet do vícesložkové tabletované lékové formy.

18. Tabletovaná léková forma podle nároku 15 v y z n a č u j í c í s e t í m, že enterický povlak jednotlivých pelet obsahuje plastický enterický povrchový materiál.

19. Tabletovaná léková forma podle nároku 15 v y z n a č u j í c í s e t í m, že pelety s enterickou povrchovou vrstvou jdou dále pokryty překryvnou vrstvou obsahující farmaceuticky přijatelné excipienty.

20. Tabletovaná léková forma podle nároku 15 v y z n a č u j í c í s e t í m, že tableta je dělitelná.

21. Tabletovaná léková forma podle nároku 20 v y z n a č u j í c í s e t í m, že tabletu je možno rozptýlit do vodné suspenze obsahující nesteroidní protizánětlivý prostředek (prostředky) a pelety s enterickou povrchovou vrstvou obsahující inhibitor protonové pumpy.

22. Tabletovaná léková forma podle nároku 20

v y z n a č u j í c í s e t í m, že tableta obsahuje dvě separační vrstvy, přičemž jedna obsahuje inhibitor protonové pumpy ve formě pelet pokrytých enterickou povrchovou vrstvou slisovaných s tabletovým excipientem do vrstvy, a další vrstva umožňuje prodloužené uvolňování obsažených nesteroidních protizánětlivých prostředků (NSAID).

23. Tabletovaná léková forma podle nároku 22 v y z n a č u j í c í s e t í m, že vrstva obsahující nesteroidní protizánětlivý prostředek (prostředky) je gelující matrice umožňující prodloužené uvolňování.

24. Tabletovaná léková forma podle nároku 2 v y z n a č u j í c í s e t í m, že tableta je pokryta enterickou povrchovou vrstvou zahrnující směs inhibitoru protonové pumpy a granulí obsahujících nesteroidní protizánětlivý prostředek (prostředky), případně obsahující ve vodě rozpustnou nebo ve vodě se rychle rozpadající separační vrstvu mezi vnitřním materiálem tablety a enterickou povrchovou vrstvou.

25. Tabletovaná léková forma podle nároku 2 v y z n a č u j í c í s e t í m, že tableta obsahující pelety pokryté enterickou povrchovou vrstvou s obsahem inhibitoru protonové pumpy slisované do tablety, přičemž tableta je pokryta separační vrstvou obsahující nesteroidní protizánětlivý prostředek (prostředky).

26. Tabletovaná léková forma podle nároku 25 v y z n a č u j í c í s e t í m, že tableta je pokryta pigmentovanou povlakovou vrstvou.

27. Tabletovaná léková forma podle nároku 2

v y z n a č u j í c í s e t í m, že tableta sestává ze dvou druhů pelet s enterickou povrchovou vrstvou, přičemž jeden typ obsahuje inhibitor protonové pumpy a druhý typ obsahuje nesteroidní protizánětlivý prostředek (prostředky) a společně s tabletovým excipientem jsou slisovány do tablet.

28. Tabletovaná léková forma podle nároku 2 v y z n a č u j í c í s e t í m, že tableta sestává z pelet s enterickou povrchovou vrstvou obsahující inhibitor protonové pumpy a z pelet obsahujících nesteroidní protizánětlivý prostředek (prostředky) pokrytých vrstvou s prodlouženým uvolňováním, a tyto pelety s povrchovou vrstvou jsou s tabletovým excipientem slisovány do tablet.

29. Způsob výroby pevné lékové formy zahrnující inhibitor protonové pumpy a jeden nebo více nesteroidních protizánětlivých prostředků v kapsuli v y z n a č u j í c í s e t í m, že inhibitor protonové pumpy je připraven ve formě pelet s enterickou povrchovou vrstvou a tyto pelety jsou naplněny do kapsule společně s připravenými granulemi obsahujícími nesteroidní protizánětlivý prostředek nebo s peletami s enterickou povrchovou vrstvou obsahujícími nesteroidní protizánětlivý prostředek nebo s peletami obsahujícími nesteroidní protizánětlivý prostředek pokrytými enterickou vrstvou s prodlouženým uvolňováním, případně je směs pelet nebo granulí smíšena s farmaceuticky přijatelnými excipienty a naplněna do kapsule.

30. Způsob výroby pevné lékové formy zahrnující inhibitor protonové pumpy a jeden nebo více nesteroidních protizánětlivých prostředků ve vícesložkové tabletované lékové formě v y z n a č u j í c í s e t í m, že

inhibitor protonové pumpy je připraven ve formě pelet s enterickou povrchovou vrstvou a tyto pelety smíchány s připravenými granulemi obsahujícími nesteroidní protizánětlivý prostředek a případně s farmaceuticky přijatelnými excipienty, načež je suchá směs slisována do vícesložkové tablety aniž by byla zřejmá znatelná změna odolnosti enterické povrchové vrstvy vůči kyselině.

31. Způsob výroby pevné lékové formy zahrnující inhibitor protonové pumpy a jeden nebo více nesteroidních protizánětlivých prostředků ve vícesložkové tabletované lékové formě v y z n a č u j í c í s e t í m, že inhibitor protonové pumpy je připraven ve formě pelet s enterickou povrchovou vrstvou a nesteroidních protizánětlivých prostředků ve formě pelet s povlakovou vrstvou, přičemž povlaková vrstva má prodloužené uvolňování nebo je to enterická povrchová vrstva, a připravené pelety jsou smíchány s tabletovým excipientem a slisovány do tablet.

32. Způsob výroby pevné lékové formy zahrnující inhibitor protonové pumpy a jeden nebo více nesteroidních protizánětlivých prostředků ve vícesložkové tabletované lékové formě v y z n a č u j í c í s e t í m, že inhibitor protonové pumpy se smíchá s nesteroidním protizánětlivým prostředkem (prostředky) a farmaceuticky přijatelnými excipienty, načež se směs slisuje do tablet, a tablety se pokryjí enterickou povrchovou vrstvou a případně se pokryjí separační vrstvou před tím, než je nanesena enterická povrchová vrstva.

33. Způsob léčení gastrointestinálních vedlejších účinků spojených s užíváním nesteroidních protizánětlivých prostředků (NSAID) u savců a lidí prostřednictvím podávání

velkých dávek těchto prostředků při potřebě jejich terapeuticky účinné dávky ve formě vícesložkové tabletové lékové formy podle kteréhokoliv z nároků 1 až 28.

34. Způsob podle nároku 33
v y z n a č u j í c í s e t í m, že potížení jsou poruchy horního zažívacího traktu spojené s podáváním nesteroidních protizánětlivých prostředků.

35. Užití lékové formy podle kteréhokoliv z nároků 1 až 28 pro výrobu léku pro léčení nebo prevenci gastrointestinálních vedlejších účinků spojených s léčením nesteroidními protizánětlivými prostředky.

36. Užití podle nároku 35
v y z n a č u j í c í s e t í m, že potížení jsou poruchy horního zažívacího traktu spojené s léčením nesteroidními protizánětlivými prostředky.

JUDr. Ivan KOREČEK
Advokátní a patentový kancelář
160 00 Praha 6, Na Basty sv. Jiří 9
P.O. BOX 275, 160 41 Praha 6
Česká republika

Fig. 1

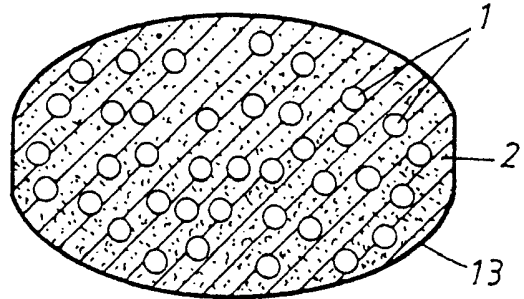


Fig. 2

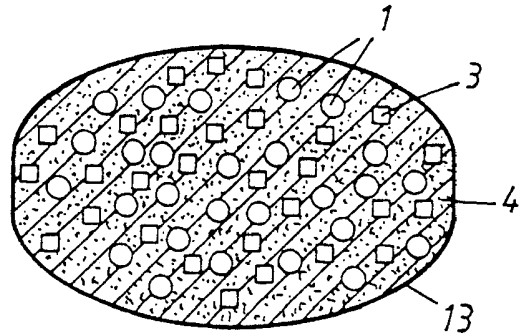


Fig. 3

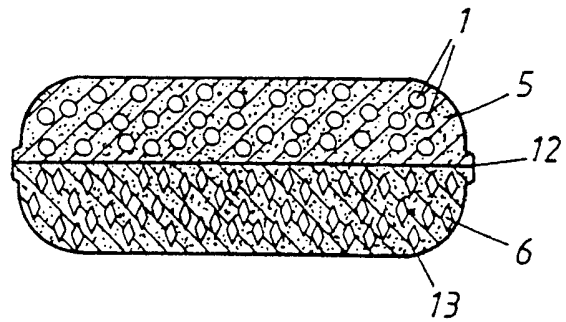


Fig. 4

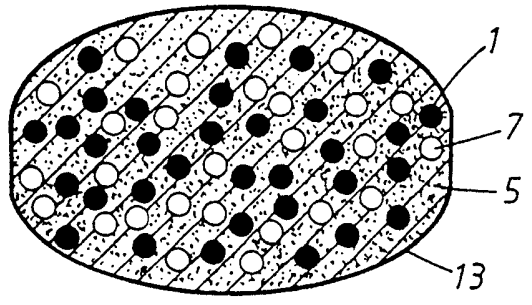


Fig. 5

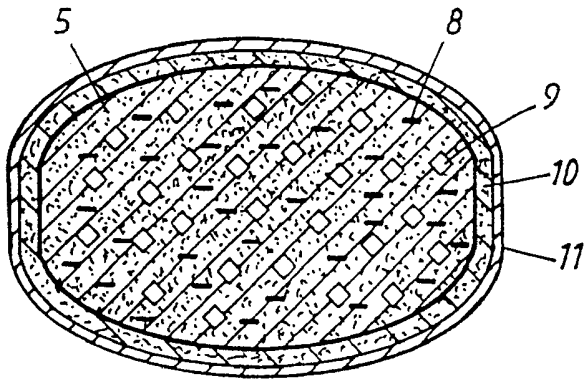


Fig. 6

