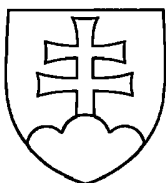


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

- (22) Dátum podania prihlášky: **29. 4. 1999**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **198 20 801.4**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **9. 5. 1998**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **DE**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **10. 5. 2001**
Vestník ÚPV SR č.: **05/2001**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/EP99/02893**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO99/58129**

(21) Číslo dokumentu:

1677-2000

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷.

A61K 31/47

A61K 9/16

A61K 9/20

- (71) Prihlasovateľ: **GRÜNENTHAL GMBH, Aachen, DE;**
(72) Pôvodca. **Bartholomäus Johannes, Aachen, DE;**
Betzing Jürgen, Bonn, DE;
(74) Zástupca: **Hörmannová Zuzana, Ing., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Orálne liekové formy s reprodukovateľným uvoľňovaním účinných látok gatifloxacinu alebo jeho farmaceuticky prijateľných solí alebo hydrátov**

- (57) Anotácia.
Opisuje sa pevná lieková forma s viacfázovou stavbou na orálnu aplikáciu obsahujúcu gatifloxacin alebo jeho farmaceuticky použiteľné soli alebo hydráty a pomocné látky zo skupiny zahŕňajúcej plnivá, spojivá, mazivá a látky podporujúce rozpádanie alebo ich zmesi, pričom vnútorná fáza obsahuje účinnú látku gatifloxacin alebo jeho farmaceuticky použiteľné soli alebo hydráty spoločne s pomocnými látkami zo skupiny plnív, spojív, látok podporujúcich rozpádanie alebo ich zmesi a obsahuje aspoň jednu vnútornú fázu pozostávajúcu nutne z aspoň jednej látky podporujúcej rozpádanie a ďalších pomocných látok zo skupiny zahŕňajúcej aspoň jedno mazivo, prípadne plnivá a/alebo prípadne spojivá, ako i spôsob ich výroby.

SK 1677-2000 A3

ORÁLNE LIEKOVÉ FORMY S REPRODUKOVATEĽNÝM UVOĽŇOVANÍM ÚČINNÝCH LÁTKO GATIFLOXACÍNU ALEBO JEHO FARMACEUTICKY PRIJATEĽNÝCH SOLÍ ALEBO HYDRÁTOV

Oblasť techniky

Vynález sa týka orálnych liekových foriem s reprodukovateľnou dobou rozpadu a uvoľňovaním účinnej látky, pričom účinnou látkou je gatifloxacin, totiž kyselina 1-cyklopropyl-6-fluór-1,4-dihydro-8-metoxi-7-(3-metyl-1-piperaziny)-4-oxo-3-chinolín-karboxylová alebo jej farmaceuticky použiteľné soli alebo hydráty, ako i spôsob ich výroby.

Doterajší stav techniky

Prípravky vo forme pevných jednorazových liekových foriem, ako sú napríklad tablety, sa vyrábajú lisovaním. Tablety predstavujú najčastejšiu a najdôležitejšiu pevnú liekovú formu v medicínskom ošetrovaní. Napríklad je tu možné uviesť sublinguálne tablety, tablety určené na aplikáciu vypitím, tablety určené na aplikáciu do tkaniva tváre, šumivé tablety, očné tablety, rýchlo uvoľňujúce tablety alebo poťahované tablety. Tieto sa vyrábajú z jemne kryštalických, rozomletých alebo granulovaných liečivých látok spravidla za prídavku pomocných látok lisovaním.

Fyzikálne a chemické vlastnosti jednotlivých účinných látok sú na výrobu tabliet rozhodujúce. Pri tom je možné menovať hustotu, podiel vody, kryštalickú formu, povrchovú štruktúru, veľkosť častí, rozpustnosť, vlastnosti pri tečení, hygroskopiu a stupeň kvality zodpovedajúci účinnej látke. Veľký vplyv na spôsob výroby farmaceutických vysoko hodnotných tabliet (D. Chulia, M. Deleuil; Powder technology and pharmaceutical process, 1994) majú predovšetkým podiel vody, veľkosť častí, kryštalická forma a rozpustnosť daných účinných látok.

Výroba tabliet sa uskutočňuje lisovaním práškových alebo granulovaných látok. Pod granulovaním sa rozumie prevedenie malých práškových častíc na väčšie aglomeráty, prípadne zrná aglomerátu. Z granulátov vyrobené tablety majú v mnohých prípadoch väčšiu mechanickú pevnosť ako komprimáty prášku. Toto je vyvolané nerovným a drsným povrchom zŕn granulátu, ktoré majú väčšie styčné plochy, čím je vyvolané zvýšenie adhézných síl. Pri granulácii za vlhka sa zrná granulátu vyrobia z primárnych čiastočiek pomocou kvapaliny. Kvapalina, ktorá môže byť zvolená zo skupiny zahrňujúcej vodu, alkoholy alebo polárne alebo nepolárne uhľovodíkové zlúčeniny, obsahuje v mnohých prípadoch väčšinou ešte takzvané spojivo, napríklad polyvinylpyrrolidón, predželatínovaný škrob alebo hydroxypropylcelulózu.

Keď tablety pozostávajú z granulátov, tak sa pri tomto druhu formulácie odlišujú medzi vnútornou a aspoň jednou vonkajšou fázou. Vo vnútornej fáze sa nachádza väčšinou účinná látka a iné pomocné látky. Táto časť sa granuluje postupom za vlhka alebo za sucha a označuje sa ako vnútorná fáza neskoršieho lisovaného materiálu. Pri postupe granulácie za vlhka sa do zmesi látok privedie definované množstvo kvapaliny a granuluje sa. Pomocné látky zo skupiny spojív, látok podporujúcich rozpad, mazív a/alebo plnív sú obsahové látky takzvané vonkajšej fázy. Obe fázy sa zmiešajú, načo sa zlisujú na pevnú liekovú formu.

Čas rozpadu tabliet a s tým spojené uvoľnenie účinnej látky sú dôležité ukazovatele pre bioprijateľnosť v ľudskom tele.

Rozpad tabliet je skúšobná metóda, ktorá môže podávať výpoveď o správne definovanej liekovej forme. Na stanovenie rozpadu sa tablety umiestnia do aparatury. Hlavná časť aparatury pozostáva všeobecne z pevného rámu so sieťovým dnom, ktoré napríklad obsahuje 6 cylindrických skúšobných trubičiek definovaných rozmerov. Každá trubička môže byť vybavená doskou z priehľadného plastového materiálu alebo porovnateľného materiálu, ktoré majú určité otvory a vruby v tvare V. Skúšobné trubičky sa upevnia kolmo pomocou hornej a spodnej dosky, ktoré môžu byť z plastickej hmoty. Na spodnej strane sa nachádza sieť z nehrdzavejúceho oceľového

drôtu s veľkosťou ϕ 2 mm. Aparatúra sa pohybuje pomocou motora rovnomerne 28 krát až 32 krát za minútu vpred a vzad. Aparatúra sa zavesí do nádoby, ktorá obsahuje vhodnú kvapalinu. V nádobe by malo byť toľko kvapaliny, aby drôtená sieť bola v najhornejšom bode svojej dráhy ešte ponorená pod povrchom kvapaliny a v najspodnejšom bode svojej dráhy ešte vzdialená odo dna a aby otvory trubičiek zostávali ešte nad povrchom kvapaliny. Kvapalina má byť udržiavaná pri teplote v rozmedzí 36 °C až 38 °C. Požiadavky sú splnené, keď po definovanom časovom intervale prebehne rozpadnutie (Europäisches Arzneibuch, Ph. Eur.). Ako kvapalné médium môže slúžiť napríklad voda alebo umelá tráviaca šťava, ktoré majú vyššie uvedenú teplotu (Europäisches Arzneibuch, Ph. Eur.).

Skúšky uvoľňovania účinnej látky slúžia na stanovenie rýchlosti rozpustenia účinných látok z pevných orálnych liečivých látok, ako sú tablety alebo kapsuly, pretože iba rozpustená liečivá látka môže byť resorbovaná v žalúdočnom a črevnom trakte. Tieto skúšky sa uskutočňujú za podmienok *in vitro*, napríklad vo vode, umelej žalúdočnej šťave s hodnotou pH napríklad 1,2 alebo v umelej črevnej šťave s hodnotou pH napríklad 6,8, pri teplote 37 °C v definovanom časovom intervale (Europäisches Arzneibuch, Ph. Eur.). Používajú sa aparatúry s listovým miešadlom alebo s otáčavými košíčkami. Obe aparatúry pozostávajú z nádoby, miešadla a termostatizovaného kúpeľa. Nádoba je zakrytá vekom vo forme príruby, aby sa zabránilo odparovaniu skúšobnej kvapaliny. Nádoba je vybavená otvorom na odber vzoriek, aby sa mohla stanovovať koncentrácia liečiva počas doby skúšky.

Prípravky pevných liekových foriem s účinnou látkou gatifloxacinom alebo jeho farmaceuticky použiteľnými soľami alebo hydrátmi boli už opísané v EP-B 0 230 295. Ukázalo sa, že je možné ťažko zaistiť reprodukovateľné časy rozpadu a uvoľňovania účinnej látky pri známych tabletových prípravkoch (pozri tiež tabuľka 1, príklad 1 až 6), lebo čas rozpadu týchto pevných prípravkov sa pohybuje v rozmedzí 3 minút až 600 minút.

Úloha predloženého vynálezu teda spočíva v tom, pripraviť pevné liekové formy, ktoré by mali reprodukovateľné časy rozpadu a uvoľňovania účinnej látky

a ktoré by ako účinnú látku obsahovali gatifloxacín alebo jeho farmaceuticky použiteľné soli alebo hydráty a pomocné látky, ako i vypracovať spôsob ich výroby.

Podstata vynálezu

Bolo zistené, že požiadavky, kladené na liekové formy s reprodukovateľným časom rozpadu a uvoľňovaním účinnej látky, ktoré obsahujú ako účinnú látku gatifloxacín, teda kyselinu 1-cyklopropyl-6-fluór-1,4-dihydro-8-metoxi-7-(3-metyl-1-piperaziny)-4-oxo-3-chinolínkarboxylovú, alebo jeho farmaceuticky použiteľné soli alebo hydráty, sú splnené pomocou liekovej formy podľa predloženého vynálezu, ktorá je vyrobená pomocou granulácie a má jednu vnútornú fázu a aspoň jednu vonkajšiu fázu.

Predmetom predloženého vynálezu teda je pevná lieková forma s viacfázovou stavbou na orálnu aplikáciu, ktorá pozostáva z vnútornej fázy s účinnou látkou gatifloxacinom, teda kyselinou 1-cyklopropyl-6-fluór-1,4-dihydro-8-metoxi-7-(3-metyl-1-piperaziny)-4-oxo-3-chinolínkarboxylovou, alebo jeho farmaceuticky použiteľnými soľami alebo hydrátmi a pomocnými látkami zo skupiny plnív, spojív, látok podporujúcich rozpad alebo ich zmesi a z vonkajšej fázy, pozostávajúcej z nutne aspoň jednej látky podporujúcej rozpad a ďalších pomocných látok zo skupiny aspoň jedného maziva, prípadne plnív a/alebo prípadne spojív.

Ako pevné liekové formy je možné napríklad uviesť pelety, kapsuly, tablety alebo dražé. Ako výhodné pevné liekové formy sa používajú tablety.

Granuláty, získané z účinnej látky gatifloxacínu alebo jeho farmaceuticky použiteľných solí alebo hydrátov a pomocných látok, tvoria vnútornú fázu. Na vnútornej fáze použité farmaceutické pomocné látky pochádzajú zo skupiny plnív, spojív, látok podporujúcich rozpad alebo ich zmesi.

Pevné prípravky pre účinnú látku gatifloxacín alebo jeho farmaceuticky použiteľné soli alebo hydráty, ktoré sa úplne rozpadnú v časovom intervale 6

minút až 30 minút za súčasného uvoľnenia účinnej látky cez 80 % v priebehu tohto intervalu, nie sú známe.

Podiel gatifloxacínu alebo jeho farmaceuticky použiteľných solí alebo hydrátov je v rozmedzí 20 % hmotnostných až 80 % hmotnostných, vzťahnuté na celkovú hmotnosť orálnej pevnej liekovej formy. Výhodné je rozmedzie 50 % hmotnostných až 80 % hmotnostných, vzťahnuté na celkovú hmotnosť orálnej pevnej liekovej formy.

Pod pojmom „plnivá“ sa rozumejú okrem iných laktóza, škrob, difosforečnan vápenatý, mirokryštalická celulóza, dextróza, manitol alebo ich zmesi.

Ako spojivá sa môžu použiť hydroxypropylmetylcelulózy, polyvinylpyrrolidóny, hydroxypropylcelulózy, škrobové lepidlá alebo ich zmesi.

Do skupiny látok podporujúcich rozpad patria v rámci predloženého vynálezu nízko substituované hydroxypropylcelulózy, krospovidón, kroskarmelóza, škroby, pektíny, algináty, tenzidy alebo ich zmesi. Obzvlášť výhodné sú celulózy zo skupiny mikrokryštalických celulóz, hydroxypropylcelulózy, nízko substituovaných hydroxypropylcelulózy alebo ich zmesi.

Ako súčasť vonkajšej fázy slúži nevyhnutne aspoň jedna látka podporujúca rozpad a ďalšie farmaceutické pomocné látky zo skupiny zahrňujúcej aspoň jedno mazivo, prípadne spojivá a/alebo prípadne plnivá.

Ku skupine mazív, ktoré sa používajú vo vnútornej fáze, je možné napríklad uviesť stearát horečnatý, kyselinu steárovú, stearát vápenatý, masťné alkoholy alebo ich zmesi. Vo vonkajšej fáze sa nutne používa okrem aspoň jednej látky podporujúcej rozpadanie aspoň jedno mazivo, prípadne spojivo a/alebo prípadne jedno plnivo.

Ďalej je predmetom predloženého vynálezu spôsob výroby pevných viacfázových liekových foriem na orálnu aplikáciu, ktoré ako účinnú látku obsahujú gatifloxacín alebo jeho farmaceuticky použiteľné soli alebo hydráty a pomocné látky zo skupiny zahrňujúcej spojivá, mazivá, plnivá a/alebo látky

podporujúce rozpadanie. Vnútoraná fáza pozostáva z gatifloxacinu, jeho farmaceuticky použiteľných solí alebo hydrátov a pomocných látok zo skupiny zahrňujúcej spojivá, plnivá a/alebo látky podporujúce rozpadanie, alebo ich zmesi, ktoré sa v miešacom prístroji zo skupiny miešačov alebo hnetačov prevedie pri počte otáčok 20 až 500 min⁻¹ za prítomnosti podielu granulačnej kvapaliny v množstve 20 % hmotnostných až 80 % hmotnostných, vzťahnuté na celkové použité množstvo komponentov vnútornej fázy v priebehu 0,5 minút až 20 minút na granulát. Potom sa granulát usuší, preoseje a zmieša sa s pomocnými látkami pre aspoň jednu vnútornú fázu, pozostávajúcu nevyhnutne aspoň z jednej látky podporujúcej rozpadanie a ďalších pomocných látok zo skupiny aspoň jedného maziva, prípadne spojív a/alebo prípadne plnív, ktoré neboli spoločne granulované vo vnútornej fáze a prevedie sa na pevnú liekovú formu. Ako pevná lieková forma sú výhodné tablety.

Výhodný je spôsob, pri ktorom sa použijú pre vnútornú fázu pevné liekové formy v priebehu 0,5 minút až 10 minút podiel granulačnej kvapaliny 20 % hmotnostných až 70 % hmotnostných, vzťahnuté na celkové použité množstvo komponentov vnútornej fázy a počet otáčok miešača 20 až 450 min⁻¹.

Obzvlášť výhodný je spôsob, pri ktorom sa použijú pre vnútornú fázu pevné liekové formy v priebehu 1 minúty až 7 minút podiel granulačnej kvapaliny 20 % hmotnostných až 60 % hmotnostných, vzťahnuté na celkové použité množstvo komponentov vnútornej fázy a počet otáčok miešača 20 až 400 min⁻¹.

Tablety, vyrobené z granulátu podľa predloženého vynálezu sa vyznačujú tým, že pozostávajú aspoň z 3 % hmotnostných a maximálne až z 20 % hmotnostných, z jednej alebo viacerých vnútorných fáz, ktoré obsahujú aspoň jedno mazivo, aspoň jednu látku podporujúcu rozpadanie, aspoň jedno spojivo a/alebo prípadne plnivá. Výhodný je podiel, ktorý leží nad 5 % hmotnostnými.

Miešacie prístroje, použité na spôsob podľa predloženého vynálezu, patria k skupine miešačov a hnetačov. Napríklad je možné uviesť miešač

Flugschar alebo menšie miešače a hnetače Lödig, Nitro-Fielder alebo Baker-Perkins.

Časy rozpadu referenčných príkladov 1 až 6 sa pohybujú v rozmedzí 3 minút až 10 hodín, ako je zrejmé z tabuľky 1. Liekové formy podľa predloženého vynálezu podľa príkladov 7 až 14, podľa tabuľky 2, vykazujú naproti tomu interval rozpadu 6,5 minút až 25 minút, čím môže byť zaručená reprodukovateľnosť a terapeutická bezpečnosť.

Tabuľka 1

Pr.	tvrdosť (N)	Čas rozpadu tvarových telies (min)
1	140-150	≈ 600,0
2	140-150	3,0
3	140-150	180,0
4	140-150	6,0
5	140-150	150,0
6	140-150	146,0

Krivky uvoľňovania podľa príkladov 1 až 4 prebiehajú s veľmi rozdielnym profilom uvoľňovania účinnej látky. V krivkách uvoľňovania podľa príkladov 1 a 3 je v priebehu prvej hodiny k dispozícii iba asi 50 % účinnej látky. Príklady 2 a 4 vykazujú naproti tomu úplné uvoľnenie účinnej látky napriek použitiu rovnakého prípravku a rovnakých súčastí tvarového telesa. Reprodukovateľnosť uvoľňovania účinnej látky nie je v známych prípravkoch zaručená, takže tak môže dochádzať k nízkemu stupňu uvoľňovania v tele nežiaducim spôsobom dlhý časový interval.

Tabuľka 2

Pr.	tvrdosť (N)	Čas rozpadu tvarových telies (min)
7	140-150	6,5
8	140-150	8,8
9	140-150	7,5
10	140-150	16,5
11	140-150	9,5
12	140-150	18,5
13	140-150	20,5
14	140-150	25,0

Liekové formy podľa predloženého vynálezu podľa príkladov 7 až 14 sa rozpadajú úplne v časovom intervale 6,5 minút až 25 minút. Pri sledovaní profilu uvoľňovania bolo pozorované v priebehu prvých 30 minút uvoľnenie účinnej látky aspoň 80 % a úplné uvoľnenie účinnej látky bolo pozorované po 60 minútach.

Pomocou pevných liekových foriem podľa predloženého vynálezu sa zaručí farmaceuticko-technologická kvalita pre dosiaľ nereprodukovateľné časy rozpadávania a uvoľňovania účinnej látky, ako i s tým spojená terapeutická bezpečnosť.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Granulácia sa uskutočňuje v rýchlomiešači Lödige FMS a výroba tabliet pomocou excentrického lisu Fette. Veľkosť vsádzky je vždy 800 g.

Príklad 1

Preoseje sa 110,47 g mikrokryštalickej celulózy a 81 g L-HPC (hydroxypropylcelulóza) cez sito s veľkosťou ôk 0,8 mm a potom sa obe látky miešajú s 586,13 g gatifloxacinu (obsah vody 7,87 % hmotnostných)

v rýchlomiešači počas 5 minút. Zmes sa potom so 700 ml vodného roztoku hydroxypropylcelulózy granuluje počas 5 minút pri počte otáčok lopatkového miešadla 385 min^{-1} . Vlhký granulát sa potom preoseje na site s veľkosťou ôk 3 mm a suší sa počas asi 17 hodín pri teplote $50 \text{ }^{\circ}\text{C}$. Po novom preosiatí vysušeného granulátu sa pridá 16,20 g stearátu horečnatého a uskutoční sa zlisovanie na tablety s tvrdosťou 140 až 150 N.

Príklad 2

Preoseje sa 110,47 g mikrokryštalickej celulózy a 81 g L-HPC (hydroxypropylcelulóza) cez sito s veľkosťou ôk 0,8 mm a potom sa obe látky miešajú s 586,13 g gatifloxacínu (obsah vody 7,87 % hmotnostných) v rýchlomiešači počas 5 minút. Zmes sa potom s 500 ml vodného roztoku hydroxypropylcelulózy granuluje počas 1 minúty pri počte otáčok lopatkového miešadla 215 min^{-1} . Vlhký granulát sa potom preoseje na site s veľkosťou ôk 3 mm a suší sa počas asi 17 hodín pri teplote $50 \text{ }^{\circ}\text{C}$. Po novom preosiatí vysušeného granulátu sa pridá 16,20 g stearátu horečnatého a uskutoční sa zlisovanie na tablety s tvrdosťou 140 až 150 N.

Príklad 3

Preoseje sa 110,47 g mikrokryštalickej celulózy a 81 g L-HPC (hydroxypropylcelulóza) cez sito s veľkosťou ôk 0,8 mm a potom sa obe látky miešajú s 586,13 g gatifloxacínu (obsah vody 7,87 % hmotnostných) v rýchlomiešači počas 5 minút. Zmes sa potom so 700 ml vodného roztoku hydroxypropylcelulózy granuluje počas 5 minút pri počte otáčok lopatkového miešadla 215 min^{-1} . Vlhký granulát sa potom preoseje na site s veľkosťou ôk 3 mm a suší sa počas asi 17 hodín pri teplote $50 \text{ }^{\circ}\text{C}$. Po novom preosiatí vysušeného granulátu sa pridá 16,20 g stearátu horečnatého a uskutoční sa zlisovanie na tablety s tvrdosťou 140 až 150 N.

Príklad 4

Preoseje sa 110,47 g mikrokryštalickej celulózy a 81 g L-HPC (hydroxypropylcelulóza) cez sito s veľkosťou ôk 0,8 mm a potom sa obe látky miešajú s 586,13 g gatifloxacínu (obsah vody 7,87 % hmotnostných) v rýchlomiešači počas 5 minút. Zmes sa potom so 500 ml vodného roztoku hydroxypropylcelulózy granuluje počas 1 minúty pri počte otáčok lopatkového miešadla 385 min⁻¹. Vlhký granulát sa potom preoseje na site s veľkosťou ôk 3 mm a suší sa počas asi 17 hodín pri teplote 50 °C. Po novom preosiati vysušeného granulátu sa pridá 16,20 g stearátu horečnatého a uskutoční sa zlisovanie na tablety s tvrdosťou 140 až 150 N.

Príklad 5

Preoseje sa 110,47 g mikrokryštalickej celulózy a 81 g L-HPC (hydroxypropylcelulóza) cez sito s veľkosťou ôk 0,8 mm a potom sa obe látky miešajú s 586,13 g gatifloxacínu (obsah vody 7,87 % hmotnostných) v rýchlomiešači počas 5 minút. Zmes sa potom s 500 ml vodného roztoku hydroxypropylcelulózy granuluje počas 5 minút pri počte otáčok lopatkového miešadla 385 min⁻¹. Vlhký granulát sa potom preoseje na site s veľkosťou ôk 3 mm a suší sa počas asi 17 hodín pri teplote 50 °C. Po novom preosiati vysušeného granulátu sa pridá 16,20 g stearátu horečnatého a uskutoční sa zlisovanie na tablety s tvrdosťou 140 až 150 N.

Príklad 6

Preoseje sa 110,47 g mikrokryštalickej celulózy a 81 g L-HPC (hydroxypropylcelulóza) cez sito s veľkosťou ôk 0,8 mm a potom sa obe látky miešajú s 586,13 g gatifloxacínu (obsah vody 7,87 % hmotnostných) v rýchlomiešači počas 5 minút. Zmes sa potom s 500 ml vodného roztoku hydroxypropylcelulózy granuluje počas 1 minúty pri počte otáčok lopatkového miešadla 215 min⁻¹. Vlhký granulát sa potom preoseje na site s veľkosťou ôk 3 mm a suší sa počas asi 17 hodín pri teplote 50 °C. Po novom preosiati

vysušeného granulátu sa pridá 16,20 g stearátu horečnatého a uskutoční sa zlisovanie na tablety s tvrdosťou 140 až 150 N.

V nasledujúcich príkladoch 7 až 14 majú tablety zloženie podľa predloženého vynálezu.

Príklad 7

Preoseje sa 102,668 g mikrokryštalickej celulózy a 40,50 g L-HPC (hydroxypropylcelulóza) cez sito s veľkosťou ôk 0,8 mm a potom sa obe látky miešajú s 582,53 g gatifloxacinu (obsah vody 7,30 % hmotnostných) v rýchlomiešači počas 5 minút. Zmes sa potom s 300 ml vodného roztoku hydroxypropylcelulózy (16,20 g) granuluje počas 1 minúty pri počte otáčok lopatkového miešadla 215 min^{-1} . Vlhký granulát sa potom preoseje na site s veľkosťou ôk 3 mm a suší sa počas asi 17 hodín pri teplote 50°C . Po novom preosiati vysušeného granulátu sa pridá 11,408 g mikrokryštalickej celulózy, 40,50 g L-HPC a 16,20 g stearátu horečnatého a uskutoční sa zlisovanie na tablety s tvrdosťou 140 až 150 N.

Príklad 8

Preoseje sa 102,668 g mikrokryštalickej celulózy a 40,50 g L-HPC (hydroxypropylcelulóza) cez sito s veľkosťou ôk 0,8 mm a potom sa obe látky miešajú s 582,53 g gatifloxacinu (obsah vody 7,30 % hmotnostných) v rýchlomiešači počas 5 minút. Zmes sa potom so 400 ml vodného roztoku hydroxypropylcelulózy (16,20 g) granuluje počas 1 minúty pri počte otáčok lopatkového miešadla 215 min^{-1} . Vlhký granulát sa potom preoseje na site s veľkosťou ôk 3 mm a suší sa počas asi 17 hodín pri teplote 50°C . Po novom preosiati vysušeného granulátu sa pridá 11,408 g mikrokryštalickej celulózy, 40,50 g L-HPC a 16,20 g stearátu horečnatého a uskutoční sa zlisovanie na tablety s tvrdosťou 140 až 150 N.

Príklad 9

Preoseje sa 102,668 g mikrokryštalickej celulózy a 40,50 g L-HPC (hydroxypropylcelulóza) cez sito s veľkosťou ôk 0,8 mm a potom sa obe látky miešajú s 582,53 g gatifloxacínu (obsah vody 7,30 % hmotnostných) v rýchlomiešači počas 5 minút. Zmes sa potom s 300 ml vodného roztoku hydroxypropylcelulózy (16,20 g) granuluje počas 5 minút pri počte otáčok lopatkového miešadla 215 min^{-1} . Vlhký granulát sa potom preoseje na site s veľkosťou ôk 3 mm a suší sa počas asi 17 hodín pri teplote 50°C . Po novom preosiatí vysušeného granulátu sa pridá 11,408 g mikrokryštalickej celulózy, 40,50 g L-HPC a 16,20 g stearátu horečnatého a uskutoční sa zlisovanie na tablety s tvrdosťou 140 až 150 N.

Príklad 10

Preoseje sa 102,668 g mikrokryštalickej celulózy a 40,50 g L-HPC (hydroxypropylcelulóza) cez sito s veľkosťou ôk 0,8 mm a potom sa obe látky miešajú s 582,53 g gatifloxacínu (obsah vody 7,30 % hmotnostných) v rýchlomiešači počas 5 minút. Zmes sa potom s 400 ml vodného roztoku hydroxypropylcelulózy (16,20 g) granuluje počas 5 minút pri počte otáčok lopatkového miešadla 215 min^{-1} . Vlhký granulát sa potom preoseje na site s veľkosťou ôk 3 mm a suší sa počas asi 17 hodín pri teplote 50°C . Po novom preosiatí vysušeného granulátu sa pridá 11,408 g mikrokryštalickej celulózy, 40,50 g L-HPC a 16,20 g stearátu horečnatého a uskutoční sa zlisovanie na tablety s tvrdosťou 140 až 150 N.

Príklad 11

Preoseje sa 102,668 g mikrokryštalickej celulózy a 40,50 g L-HPC (hydroxypropylcelulóza) cez sito s veľkosťou ôk 0,8 mm a potom sa obe látky miešajú s 582,53 g gatifloxacínu (obsah vody 7,30 % hmotnostných) v rýchlomiešači počas 5 minút. Zmes sa potom s 300 ml vodného roztoku hydroxypropylcelulózy (16,20 g) granuluje počas 1 minúty pri počte otáčok

lopatkového miešadla 385 min^{-1} . Vlhký granulát sa potom preoseje na site s veľkosťou ôk 3 mm a suší sa počas asi 17 hodín pri teplote 50°C . Po novom preosiatí vysušeného granulátu sa pridá 11,408 g mikrokryštalickej celulózy, 40,50 g L-HPC a 16,20 g stearátu horečnatého a uskutoční sa zlisovanie na tablety s tvrdosťou 140 až 150 N.

Príklad 12

Preoseje sa 102,668 g mikrokryštalickej celulózy a 40,50 g L-HPC (hydroxypropylcelulóza) cez sito s veľkosťou ôk 0,8 mm a potom sa obe látky miešajú s 582,53 g gatifloxacínu (obsah vody 7,30 % hmotnostných) v rýchlomiešači počas 5 minút. Zmes sa potom so 400 ml vodného roztoku hydroxypropylcelulózy (16,20 g) granuluje počas 1 minúty pri počte otáčok lopatkového miešadla 385 min^{-1} . Vlhký granulát sa potom preoseje na site s veľkosťou ôk 3 mm a suší sa počas asi 17 hodín pri teplote 50°C . Po novom preosiatí vysušeného granulátu sa pridá 11,408 g mikrokryštalickej celulózy, 40,50 g L-HPC a 16,20 g stearátu horečnatého a uskutoční sa zlisovanie na tablety s tvrdosťou 140 až 150 N.

Príklad 13

Preoseje sa 102,668 g mikrokryštalickej celulózy a 40,50 g L-HPC (hydroxypropylcelulóza) cez sito s veľkosťou ôk 0,8 mm a potom sa obe látky miešajú s 582,53 g gatifloxacínu (obsah vody 7,30 % hmotnostných) v rýchlomiešači počas 5 minút. Zmes sa potom s 300 ml vodného roztoku hydroxypropylcelulózy (16,20 g) granuluje počas 5 minút pri počte otáčok lopatkového miešadla 385 min^{-1} . Vlhký granulát sa potom preoseje na site s veľkosťou ôk 3 mm a suší sa počas asi 17 hodín pri teplote 50°C . Po novom preosiatí vysušeného granulátu sa pridá 11,408 g mikrokryštalickej celulózy, 40,50 g L-HPC a 16,20 g stearátu horečnatého a uskutoční sa zlisovanie na tablety s tvrdosťou 140 až 150 N.

Příklad 14

Preoseje sa 102,668 g mikrokryštalickej celulózy a 40,50 g L-HPC (hydroxypropylcelulóza) cez sito s veľkosťou ôk 0,8 mm a potom sa obe látky miešajú s 582,53 g gatifloxacínu (obsah vody 7,30 % hmotnostných) v rýchlomiešači počas 5 minút. Zmes sa potom so 400 ml vodného roztoku hydroxypropylcelulózy (16,20 g) granuluje počas 5 minút pri počte otáčok lopatkového miešadla 385 min^{-1} . Vlhký granulát sa potom preoseje na site s veľkosťou ôk 3 mm a suší sa počas asi 17 hodín pri teplote 50°C . Po novom preosiatí vysušeného granulátu sa pridá 11,408 g mikrokryštalickej celulózy, 40,50 g L-HPC a 16,20 g stearátu horečnatého a uskutoční sa zlisovanie na tablety s tvrdosťou 140 až 150 N.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Pevná lieková forma s viacfázovou stavbou na orálnu aplikáciu, obsahujúca gatifloxacín alebo jeho farmaceuticky použiteľné soli alebo hydráty a pomocné látky zo skupiny zahrňujúcej plnivá, spojivá, mazivá a látky podporujúce rozpadanie alebo ich zmesi, **vyznačujúce sa tým**, že vnútorná fáza obsahuje účinnú látku gatifloxacín alebo jeho farmaceuticky použiteľné soli alebo hydráty spoločne s pomocnými látkami zo skupiny plnív, spojív, látok podporujúcich rozpadanie alebo ich zmesi a že obsahuje aspoň jednu vonkajšiu fázu, pozostávajúcu nutne z aspoň jednej látky podporujúcej rozpadanie a ďalších pomocných látok zo skupiny zahrňujúcej aspoň jedno mazivo, prípadne plnivá a/alebo prípadne spojivá.

2. Lieková forma podľa nároku 1, **vyznačujúca sa tým**, že podiel gatifloxacínu alebo jeho farmaceuticky použiteľných solí alebo hydrátov je v rozmedzí 20 % hmotnostných až 80 % hmotnostných, vzťahnuté na celkovú hmotnosť orálnej pevnej liekovej formy.

3. Lieková forma podľa nároku 1, **vyznačujúca sa tým**, že podiel gatifloxacínu alebo jeho farmaceuticky použiteľných solí alebo hydrátov je výhodne v rozmedzí 50 % hmotnostných až 80 % hmotnostných, vzťahnuté na celkovú hmotnosť orálnej pevnej liekovej formy.

4. Lieková forma podľa nároku 1, **vyznačujúca sa tým**, že podiel jednej alebo viac vonkajších fáz na celkovú hmotnosť pevnej orálnej liekovej formy je aspoň 3 % hmotnostné.

5. Lieková forma podľa nároku 1, **vyznačujúca sa tým**, že obsahuje plnivá zo skupiny zahrňujúcej laktózu, škrob, difosforečnan vápenatý, mikrokryštalickú celulózu, manitol, dextrózu alebo ich zmesi.

6. Lieková forma podľa nároku 1, **vyznačujúca sa tým**, že obsahuje spojivá zo skupiny zahrňujúcej hydroxymetylcelulózy, polyvinylpyrolidóny, hydroxypropylcelulózy, škrobové lepidlá alebo ich zmesi.

7. Lieková forma podľa nároku 1, **vyznačujúca sa tým**, že obsahuje látky podporujúce rozpadanie zo skupiny zahrňujúcej nízko substituované hydroxypropylcelulózy, krospovidóny, kroskarmelózy, škroby, pektíny, algináty, tenzidy alebo ich zmesi.

8. Lieková forma podľa nároku 1, **vyznačujúca sa tým**, že obsahuje mazivá zo skupiny zahrňujúcej stearát horečnatý, kyselinu steárovú, stearát vápenatý, mastné alkoholy alebo ich zmesi.

9. Spôsob výroby pevnej liekovej formy s viacfázovou stavbou na orálnu aplikáciu, obsahujúcu gatifloxacín alebo jeho farmaceuticky použiteľné soli alebo hydráty a pomocné látky zo skupiny zahrňujúcej spojivá, mazivá, plnivá, látky podporujúce rozpadávanie alebo ich zmesi, **vyznačujúci sa tým**, že sa vnútorná fáza, obsahujúca gatifloxacín alebo jeho farmaceuticky použiteľné soli alebo hydráty s pomocnými látkami zo skupiny zahrňujúcej plnivá, spojivá, látky podporujúce rozpadávanie alebo ich zmesi a podiel granulačnej kvapaliny 20 % hmotnostných až 80 % hmotnostných, vzťahnuté na použité celkové množstvo komponentov vnútornej fázy, prevedie v priebehu 0,5 minút až 20 minút na granulát, tento sa usuší, preoseje a získaná vnútorná fáza sa zmieša nutne s aspoň jednou látkou podporujúcou rozpadanie a ďalšími pomocnými látkami zo skupiny zahrňujúcej aspoň jedno mazivo, prípadne spojivo a/alebo prípadne plnivo, pre aspoň jednu vnútornú fázu a prevedie sa na pevnú liekovú formu.

10. Spôsob podľa nároku 9, **vyznačujúci sa tým**, že sa vnútorná fáza pevnej liekovej formy vyrobí výhodne v priebehu 0,5 minút až 10 minút s podielom granulačnej kvapaliny 20 % hmotnostných až 70 % hmotnostných, vzťahnuté na použité celkové množstvo komponentov vnútornej fázy.

11. Spôsob podľa nároku 9 a 10, **vyznačujúci sa tým**, že sa vnútorná fáza pevnej liekovej formy vyrobí v priebehu 1 minúty až 7 minút s podielom granulačnej kvapaliny 20 % hmotnostných až 60 % hmotnostných, vzťahnuté na použité celkové množstvo komponentov vnútornej fázy.