

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

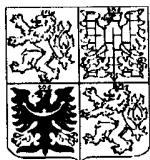
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2747-97

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **20. 12. 96**

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

(31) Číslo prioritní přihlášky: **96/9600071**

(33) Země priority: **SE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **18. 03. 98**
(Věstník č. 3/98)

(86) PCT číslo: **PCT/SE96/01737**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 97/25066**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

A 61 K 45/06
A 61 K 31/44
A 61 K 33/08
A 61 K 33/10
A 61 K 9/20
A 61 K 9/26

(71) Přihlášovatel:

ASTRA AKTIEBOLAG, Södertälje, SE;

(72) Původce:

Depui Helene, Göteborg, SE;

Hallgren Agneta, 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 antacidové činidlo nebo alginát

(57) Anotace:

Orální farmaceutická léková forma zahrnující inhibitor protonové pumpy citlivý na kyselinu a jeden nebo více antacidových prostředků nebo alginát v pevném prostředku, kde je inhibitor protonové pumpy chráněn enterickou povrchovou vrstvou a případně separační vrstvou mezi inhibitorem protonové pumpy a enterickou povrchovou vrstvou. Pevný prostředek ve formě tablety s více vrstvami, sáčku nebo vícesložkové tabletové lékové formy. Přednost se dává vícesložkové tabletové lékové formě. Nový pevný prostředek je zvláště vhodný pro léčení potíží spojených s dyspepsií, jako je pálení žáhy.

CZ 2747-97 A3

Orální farmaceutické lékové formy zahrnující inhibitor protonové pumpy a antacidové činidlo nebo alginát

Oblast techniky

Vynález se týká nových orálních farmaceutických přípravků zejména pro použití při prevenci a léčení dyspeptických příznaků jako jsou bolesti či nepříjemné pocity v horních oblastech zažívacího traktu a pálení žáhy. Prostředek zahrnuje kombinaci různých činidel potlačujících žaludeční kyselost, jako je inhibitor protonové pumpy citlivý vůči kyselinám a antacidové činidlo a/nebo alginát v nové pevné lékové formě, zejména ve formě tablet. Dále předkládaný vynález popisuje způsoby výroby těchto prostředků a jejich použití v medicíně, zejména při léčení dyspeptických příznaků.

Dosavadní stav techniky

Dyspepsie patří k rozšířeným potížím a pacienti kvůli ní bývají v péči gastroenterologů nebo praktických lékařů. Symptodem dyspepsie je pálení žáhy a odhaduje se, že 44 % Američanů trpí pálením žáhy alespoň jednou za měsíc a někteří z nich by kvůli tomuto problému měli kontaktovat lékaře, ale jen asi 25 % pacientů to skutečně udělá. Příznaky spojené s dyspepsií jsou například bolesti či nepříjemné pocity v horních oblastech zažívacího traktu a pálení žáhy, poruchy trávení, kyselost žaludku a další gastrintestinální poruchy včetně gastroesofageálního refluxu (zpětné proudění žaludeční kyseliny do jícnu). Velká různorodost symptomů a vážnost choroby způsobovaná oesofageálním refluxem vede k nutnosti použít více individualizované léčebné strategie.

Terapeutické prostředky účinné při léčení dyspepsie

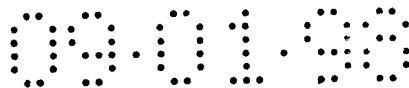
včetně činidel potlačujících žaludečních kyselin, jako jsou antagoinisté H_2 receptorů, inhibitory protonové pumpy, dalšími činidly jsou antacidy/algináty a prokinetická činidla. Tato činidla mohou být dále rozdělována podle jejich mechanismů působení, profilu bezpečnosti, farmakokinetiky a použití.

WO 95/017080 popisuje prostředek pro léčení například pálení žáhy obsahující antagonisty H_2 receptorů, jako je famotidin, a alginát a případně simethicon.

Antacidová činidla a algináty mohou být používány při léčení pálení žáhy samostatně. Působí krátkou dobu, ale jsou levné a bezpečné. Antacidové činidlo působí lokálně prostřednictvím neutralizace žaludeční kyseliny. Algináty dodávají navíc mechanickou ochranu proti zpětnému proudění žaludeční kyseliny do jícnu. Hlavní výhodou antacidových činidel a alginátů je, že poskytují rychlou úlevu od obtíží. Hlavní nevýhodou antacidových činidel a alginátů je, že dávkování musí být opakováno často aby byl pacient udržen bez potíží, antacidy také v mnoha případech neodstraňují symptomy, tj. kompletní zbavení symptomů.

Antagoinisté H_2 receptorů jsou široce předepisovány pro systematické snižování sekrece žaludečních kyselin. Inhibitory protonové pumpy, jako je omeprazol, rychle zaujmají místo antagonistů H_2 receptorů. Omeprazol poskytuje zřetelnou výhodu oproti antagonistům H_2 receptorů v oblastech odstranění symptomů, léčení a prevence dalšího onemocnění. Inhibitory protonové pumpy odstraňují symptomy, ale ne okamžitě.

Klinické studie potvrdily, že inhibitory protonové pumpy jsou velmi účinné při odstraňování symptomů (obvykle na dobu 24 - 48 hodin) u pacientů s dyspepsií spojenou s žaludečními vředy, dvanácterníkovými vředy, s reflux



oesophagitis a gastrooesophagealním refluxem bez oesophagitis. Bylo například potvrzeno, že omeprazol je lepší než antagonisté H_2 receptorů při léčbě poškození zažívacího traktu a jícnu, stejně jako při odstranění dyspeptických symptomů při těchto potížích, viz Eriksson S., Euro Journ of Gastroenterology and Hepatology 1995, 7:465.

EP 338861 popisuje pevný farmaceutický prostředek s antacidovými excipienty. Bylo navrženo užít tento prostředek v kombinaci s inhibítorem protonové pumpy nebo jakoukoliv jinou látkou pro zabránění sekrece žaludeční kyseliny. Nebyl nalezen žádný návrh pro kombinaci těchto látek v jedné pevné lékové formě.

US 244 670 popisuje vstřebatelný farmaceutický prostředek obsahující látky vybrané ze skupiny zahrnující antacidová činidla, činidla zabraňující sekreci žaludečních kyselin, činidla s obsahem vizmutu a jejich směsi a excipient 3-1-methoxypropan-1,2-diol. V žádném z odkazů nejsou diskutovány specifické úpravy řešící problém vznikající, když je jedna ze složek inhibítorem protonové pumpy citlivým na kyselinu.

Léčení pomocí kombinace inhibítoru protonové pumpy a antacidu nebo alginátu může zajistit okamžité odstranění symptomů prostřednictvím místního působení antacidového činidla nebo alginátu, kombinovaného s dlouhotrvajícím odstraněním symptomů, které je způsobeno systematickým působením inhibítoru protonové pumpy. Tato kombinace je ideální pro léčení dyspepsie "na povel" stejně jako odstranění symptomů. Kombinovaná terapie zahrnující činidlo potlačující kyselinu, například inhibitor protonové pumpy, společně s antacidovým činidlem nebo alginátem mohou také působit jako alternativa každého z nich v případě potíží.

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.

Některá činidla potlačující žaludeční kyselinu 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 tabletované 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 a antacidová činidla. V některých prostředcích mohou být případně antacidová činidla zaměněna alginátem. Tyto nové lékové formy zjednodušují užívání a zlepšují pohodlí pacienta.

Popis vyobrazení

Obr. 1. ukazuje řez vícesložkovou pevnou lékovou formou obsahujícího inhibitor protonové pumpy citlivý na kyselinu ve formě pelet (1) s enterickou povrchovou vrstvou ve směsi s antacidovým činidlem (činidly) a farmaceutickými excipienty (2). Případně jsou tablety jsou pokryty povlakovou vrstvou, tj. povlakem (7).

Obr. 2 ukazuje řez tabletou se dvěma separačními vrstvami, přičemž jedna zahrnuje inhibitor protonové pumpy citlivý na kyselinu ve formě pelet (1) ve směsi s excipienty (3), další vrstva zahrnuje směs farmaceutických excipientů s antacidovým činidlem (činidly) nebo alginátem (2). Případně jsou vrstvy odděleny vrstvou zabraňující slepování. Tablety jsou dále pokryty povlakovou vrstvou. (7).

Obr. 3. ukazuje řez tabletou zahrnující směs farmaceutických excipientů a inhibitoru protonové pumpy citlivý na kyselinu v jádru tablety (5) obklopenou enterickou povrchovou vrstvou (8) případně se separační vrstvou nanesenou mezi jádro tablety a enterickou povrchovou vrstvou,

dále je nad enterickou povrchovou vrstvou je umístěna vrstva antacidového činidla (činidel) ve směsi s farmaceutickými excipienty (6). Případně je tableta pokryta povlakovou vrstvou (7).

Podrobný popis vynálezu

Jedním z cílů vynálezu je připravit orální vícesložkovou pevnou lékovou formu ve formě tablety obsahující inhibitor protonové pumpy citlivý na kyselinu ve formě samostatných pelet pokrytých enterickou povrchovou vrstvou, společně s jedním nebo více antacidovými činidly ve formě prášku nebo granulí, 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.

Dalším cílem vynálezu je vytvořit vícesložkovou tabletovou lékovou formu, která je dělitelná a jednoduchá k manipulaci. Tato vícesložková tabletová léková forma zahrnuje pelety s enterickou povrchovou vrstvou obsahující inhibitor protonové pumpy a antacidové činidlo (činidla) a může být rozptýlena v lehce kyselém vodném roztoku a podávána 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.

Dalším cílem vynálezu je vytvořit tabletový prostředek obsahující inhibitor protonové pumpy ve směsi

s tabletovým excipientem v jádru tablety a separační vrstvou kolem jádra tablety, přičemž separační vrstva obsahuje jeden nebo více antacidových činidel ve směsi s farmaceutickým excipientem a tato směs je slisována okolo jádra tablety. Před nanesením této separační vrstvy s obsahem antacidu je jádro tablety ještě pokryto enterickou povrchovou vrstvou. Případně je jádro tablety pokryto separační vrstvou před tím, než je nanesena enterická povrchová vrstva.

Je rovněž možno připravit tabletu se separačními vrstvami, kde každá z nich obsahuje různé aktivní látky. Jedna z vrstev obsahuje inhibitor protonové pumpy ve formě pelet s enterickou povrchovou vrstvou ve směsi s farmaceutickými excipienty. Další vrstva(vrstvy) obsahuje antacidové činidlo (činidla nebo alginát, případně je směsí s farmaceutickým excipientem. Obě vrstvy jdou případně odděleny další vrstvou, která má zabránit slepování jednotlivých vrstev.

Nová pevná léková forma zahrnuje jako aktivní látky činidla potlačující žaludeční kyselinu, jako jsou například inhibitory protonové pumpy citlivé na kyselinu, a antacidová činidla/alginát. Případně může být inhibitor protonové pumpy ve formě pelet pokrytých enterickou povrchovou vrstvou smísen s alginátem a případně farmaceutickým excipientem, aby mohl být podáván balený do sáčků určených pro orální užití po rozpuštění v mírně kyselém vodném roztoku. Nová pevná léková forma je výhodně ve formě vícesložkové tabletované lékové formy obsahující jednotky pokryté enterickou povrchovou vrstvou s aktivní látkou, jíž je inhibitor protonové pumpy citlivý na kyselinu a granule obsahující další aktivní látku (látky), tzn. antacidové činidlo (činidla) jak je ukázáno na obr. 1.

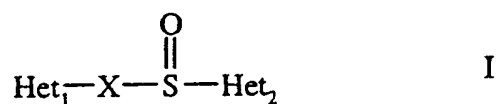
Antacidové činidlo (činidla) mohou být výhodně

v prostředcích určených pro přímé požití. Případně mohou být složky podávány ve formě rozpustného prostředku.

Různé terapeuticky aktivní složky užití v lékové formě jsou popsány dále.

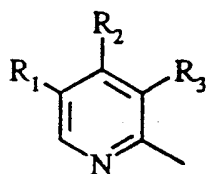
Aktivní látky

Činidla pro potlačování žaludeční kyseliny jsou výhodně inhibitory protonové pumpy. Těmito inhibitory protonové pumpy jsou například sloučeniny obecného vzorce I

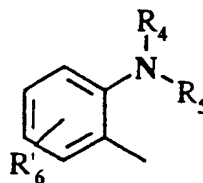


kde

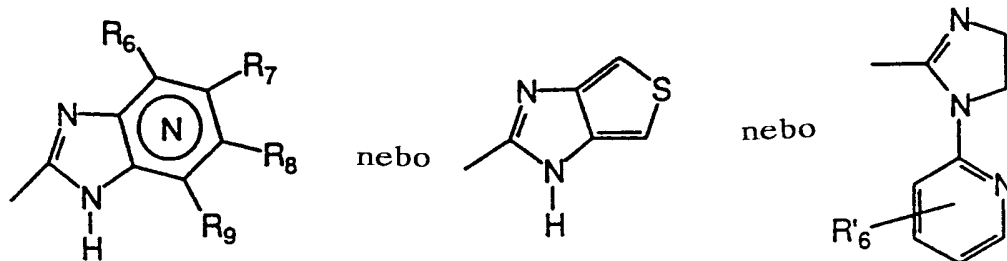
Het₁ je



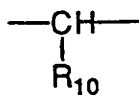
nebo



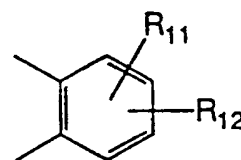
Het₂ je



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 skupiny, fenylskupiny a fenylalkoxy skupiny,

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

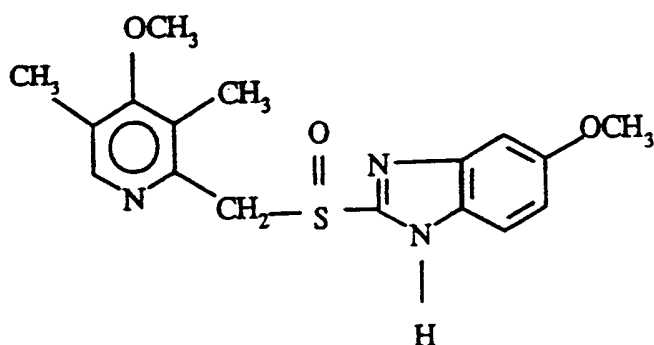
R₆ je vodík, halogen, trifluoromethylskupina, alkylskupina nebo alkoxy skupina,

R_6 - R_9 jsou stejné nebo rozdílné a jsou vybrány z vodíku, alkylskupiny, alkoxy skupiny, halogenu, halogenalkoxy skupiny, alkylkarbonylskupiny, alkoxykarbonylskupiny, oxazolylskupiny, trifluoroalkylskupiny, nebo sousední skupiny R_6 - R_9 tvoří kruhové struktury a mohou být dále substituovány,

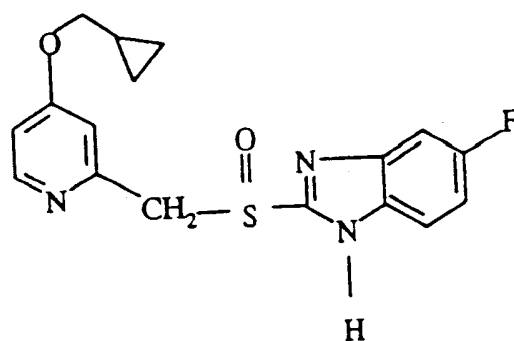
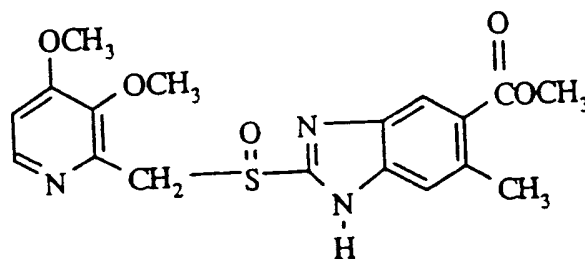
R_{10} je vodík nebo tvoří alkylenový řetěz společně s R_3 a

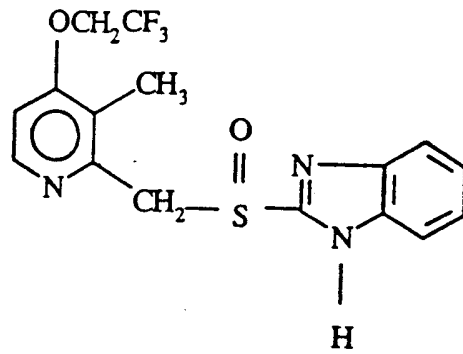
R_{11} a R_{12} jsou stejné nebo rozdílné a jsou vybrány z vodíku, halogenu nebo alkylskupiny, alkylových skupin, alkoxy skupin a jejich částí, mohou být ve větvených nebo rovných C_1 - C_9 -řetězcích nebo zahrnují cyklické alkylové skupiny, jako jsou skupiny cykloalkyl-alkyl.

Příkladem inhibitoru protonové pumpy podle obecného vzorce I jsou

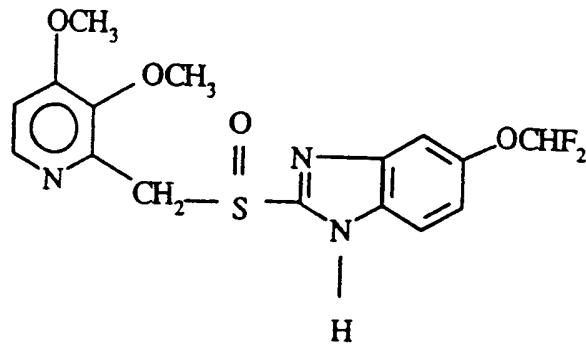


Omeprazol

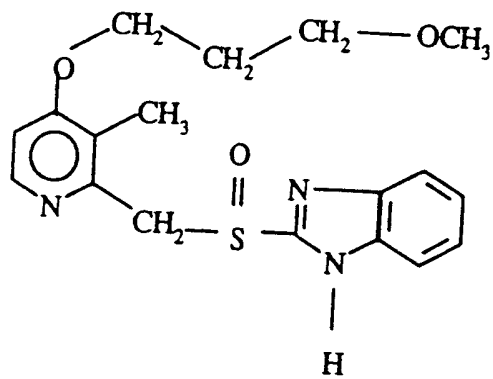




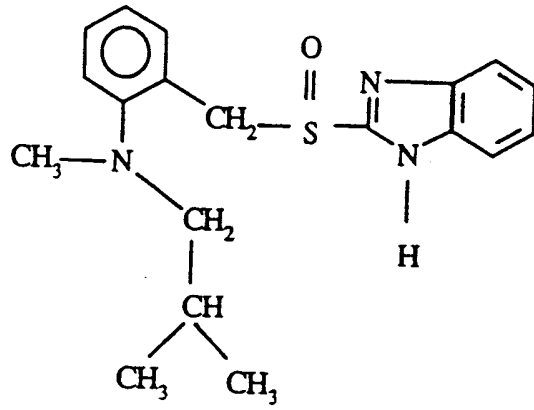
Lansoprazol



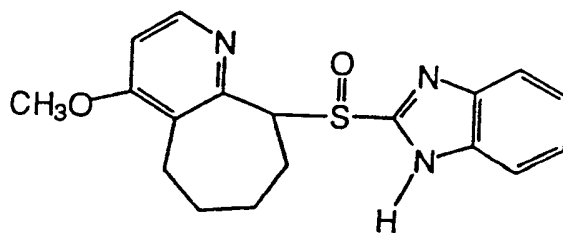
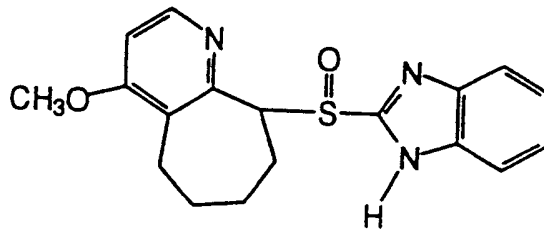
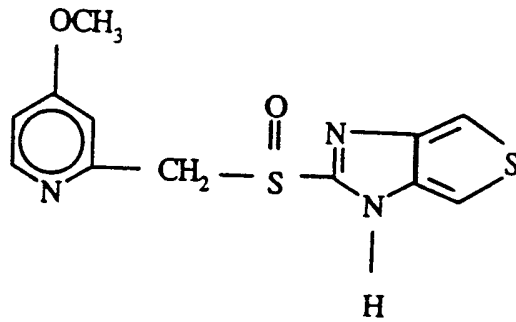
Pantoprazol

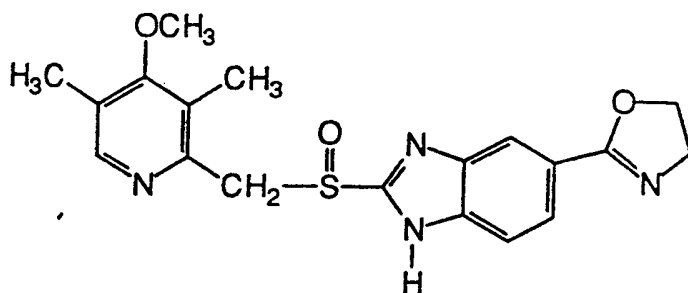
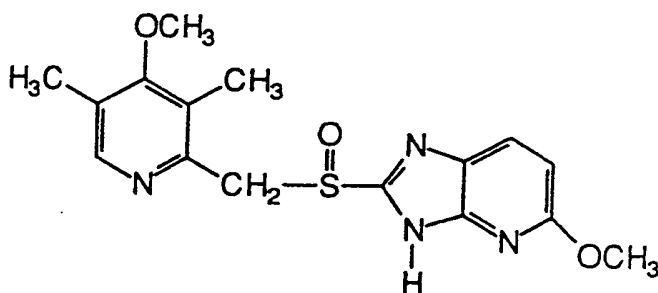
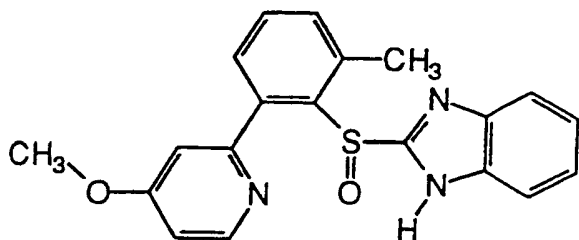


Pariprazol



Leminoprazol





Inhibitory protonové pumpy citlivé na kyselinu 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

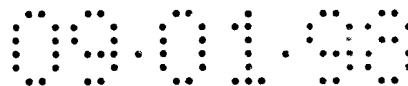


vhodné látky popsány v W095/01977 a W094/27988.

Činidla potlačující žaludeční kyselinu jsou výhodně inhibitory protonové pumpy, ale antagonisté H_2 receptorů jako jsou ranitidin, cimetidin a famotidin mohou být použity v farmaceutických přípravcích s alginátem, jak je navrženo ve W0 95/017080 nebo společně s antacidovým činidlem (činidly).

V pevné lékové formě podle předkládaného vynálezu je možno použít v kombinaci s vhodným inhibitorem protonové pumpy širokého spektra antacidových činidel/alginátů. tato antacidová činidla zahrnují například hydroxid hlinitý, uhličitan vápenatý, hydroxid hořečnatý, uhličitan hořečnatý a zásaditý uhličitan hlinitohořečnatý (hydrotalcit), používané samostatně nebo v kombinacích. Algináty mohou být vybrány ze skupiny zahrnující kyselinu alginovou nebo alginát sodíku nebo jiné farmaceuticky přijatelné soli, hydráty estery alginátu. Zvláště se dává přednost antacidovým činidlům založeným na hořčíku a vápníku a komplexům hydroxid hlinitý/uhličitan hořečnatý. Vhodná antacidová činidla jsou popsána například US 409 709.

Vícesložková tabletová pevná léková forma, které se dává přednost, obsahuje inhibitor protonové pumpy ve formě racemátu, alkalické soli nebo jednoho z jejích enantiomerů v kombinaci s antacidovým činidlem (činidly) a je charakterizována dále. Samostatné jednotky pokryté enterickou povrchovou vrstvou (malá zrnka, granule nebo pelety) obsahující inhibitor protonové pumpy a případně alkalicky reagující látky, se smísí s antacidovým činidlem (činidly) a běžnými tabletovými excipienty. Výhodně jsou NSAID a tabletový excipient ve formě granulí. Antacid (antacidy) a tabletové excipienty mohou být za sucha nebo za mokra smíchány a mohou z nich být připraveny granule. Směs jednotek pokrytých enterickou povrchovou vrstvou, antacidového činidla



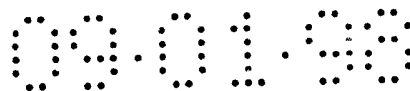
(činidel) a případně excipienty jsou slisovány do vícesložkové tabletové lékové formy. Termínem "samostatné jednotky" se míní malá zrnka, granule nebo pelety. Tento termín se v dalším textu vztahuje k peletám inhibitoru protonové pumpy citlivému na kyselinu.

V procesu lisování (tlaku) pro vytvoření vícesložkové tabletové lékové formy nesmí být u pelet pokrytých enterickou povrchovou vrstvou, obsahujících 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 (vrstev) 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 pelet nebo tablet nevystavených. Test je popsán 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 obsahující inhibitor protonové pumpy pokryté enterickou povrchovou vrstvou

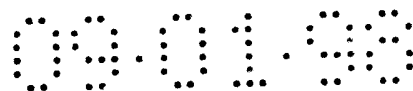


Vnitřní materiál pro samostatné pelety pokryté enterickou povrchovou vrstvou musí být vytvořen na základě rozdílných zásad. V dalších procesech může být použito jako vnitřního materiálu zrn pokrytých inhibitorem protonové pumpy, případně smísených s alkalickou látkou.

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 ve vodě rozpustných zrn 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, v kompaktní formě 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/suspenze za použití například granulace nebo zařízení pro sprejovou tvorbu povrchové vrstvy.

Předtím, než jsou zrna pokryta, může být inhibitor protonové pumpy smísen s 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

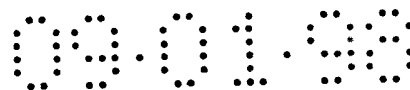


látkami a dále smíchaný s vhodnými složkami může vytvořit vnitřní materiál. Tento vnitřní materiál může být vyroben extruzí/sferonizací, zkulatěním nebo lisováním za použití běžných procesních zařízení. Velikost částic vnitřního materiálu se pohybuje přibližně mezi 0,1 až 4 mm a výhodně mezi 0,1 až 2 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 je dále smísen s farmaceuticky přijatelnými sloučeninami za účelem získání žádaných manipulačních a výrobních vlastností a vhodné koncentrace látky v konečném směsi. Farmaceutické složky, jako jsou plnidla, pojiva, lubrikanty, činidla zajišťující rozpadání tablety, povrchově aktivní látky a další farmaceuticky přijatelná aditiva.

Dále může být inhibitor protonové pumpy smísen s alkalickou, farmaceuticky přijatelnou látkou (látkami). Tyto látky mohou být vybrány (nejsou však na tento výběr striktně omezeny) ze solí sodíku, draslíku, hořčíku, vápníku a hliníku a kyseliny fosforečné, uhličitě, citronové a dalších slabých anorganických nebo organických kyselin. Dále lze použít sraženiny hydroxidu hlinitého a uhličitánu sodného, sloučeniny běžně používané v antacidových prostředcích, jako jsou hydroxidy hliníku, vápníku a hořčíku, dále oxidy Mg (hořčíku) a kompozitní sloučeniny, jako jsou



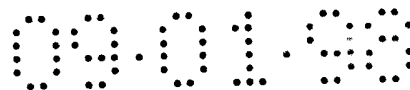
$\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 6\text{MgO} \cdot \text{CO}_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$, $(\text{Mg}_6\text{Al}_2(\text{OH})_{16}\text{CO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O})$,
 $\text{MgO} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ nebo podobné sloučeniny, organické
udržující 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) odděluje 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.

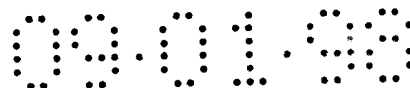
Separací vrstva (vrstvy) může být aplikována na vnitřní materiál povlékacími nebo vrstvicími postupy ve vhodném zařízení, jako je povlékací pánev, povlékací granulátor nebo přístroj s fluidním ložem využívající pro povlékací proces vodní nebo organická rozpouštědla. Alternativně může být separační vrstva 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, sodná sůl karboxymethylcelulozy



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 pufující pH. Pufovací 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 vlastnostmi pufry, 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 nebo vhodné organické zásady, včetně bazických aminokyselin a jejich solí. Pro zvětšení tloušťky vrstvy (vrstev) a tedy zesílení difuzní bariéry je možno přidat mastek nebo jiné látky. Případně aplikovaná separací vrstva (vrstvy) není pro vynález podstatná. Může ovšem zvýšit chemickou stabilitu aktivní látky a/nebo fyzikální vlastnosti nové vícesložkové tabletové lékové formy.

Separací vrstva může být případně vytvořena in situ reakcí mezi enterickým povrchovým polymerem aplikovaným na vnitřní materiál a alkalicky reagující látkou ve vnitřním



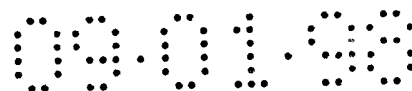
materiálu. Takto vytvořená separační vrstva zahrnuje ve vodě rozpustnou sůl vytvořenou mezi polymerem (polymery) enterické povrchové vrstvy a alkalicky reagující látky, která je schopna vytvořit sůl.

Separací vrstva může být rovněž použita pro oddělení dvou různých vrstev na tabletě, jak je ukázáno na obrázku 2.

Na vnitřní materiály nebo na vnitřní materiál pokrytý separační vrstvou jsou aplikovány jedna nebo více enterických povrchových vrstev prostřednictvím vhodné povlécací techniky. Materiál pro tvorbu enterické povrchové vrstvy může být dispergován nebo rozpuštěn buď ve vodě nebo ve vhodném organickém rozpouštědle. Pro vytvoření enterické povrchové vrstvy je možno použít samostatně nebo v kombinaci jeden nebo více polymerů, jako jsou například roztoky nebo disperze kopolymerů kyseliny metakrylové, acetátftalát celulozy, ftalát hydroxypropylmethylcelulozy, acetátsukcinát hydroxypropylmethylcelulozy, ftalát polyvinylacetátu, trimelitátacetát celulozy, karboxymethylceluloza, šelak a další vhodné enterické povlécací polymery (polymer).

Pro získání požadovaných mechanických vlastností, jako je pružnost a pevnost enterických povrchových vrstev může enterická povrchová vrstva obsahovat farmaceuticky přijatelná plastifikační činidla. Těmito plastifikačními činidly jsou například triacetin, estery kyseliny citronové, estery kyseliny ftalové, dibutylsebakát, cetylalkohol, polyethylenglykoly, polysorbáty a další plastifikační činidla.

Množství plastifikačních činidel je optimalizováno pro každé složení enterické povrchové vrstvy ve vztahu k vybraným polymerům (polymeru) enterické povrchové vrstvy, vybraným plastifikačním činidlům a použitému množství uvedených

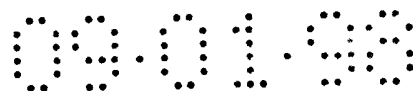


polymerů (polymeru) tak, aby mechanické vlastnosti, tj. pružnost a pevnost enterické povrchové vrstvy (vrstev), například vyjádřená jako Vickersova pevnost, jsou upraveny tak, aby se odolnost vůči kyselině u pelet pokrytých enterickou povrchovou vrstvou výrazně nesnížila během lisování pelet do tablet. Množství plastifikačních činidel je obvykle vyšší než 10 % hmotnosti polymerů enterické povrchové vrstvy (vrstev), výhodně 15 - 50 % a ještě výhodněji 20 - 50 %. Do enterické povrchové vrstvy (vrstev) mohou být také přidána aditiva, jako jsou dispergační činidla, barviva, pigmentové polymery např. poly(ethylakrylát, methylmethakrylát), protishlukovací činidla a činidla proti pění. Další sloučeniny mohou být přidány pro zvýšení tloušťky povlákacího filmu a snížení difuze kyselé žaludeční tekutiny do materiálu citlivého na kyselinu. Pro ochranu látky citlivé na kyselinu, což je inhibitor protonové pumpy, a pro získání přijatelné odolnosti vůči kyselinám u lékové formy podle vynálezu, vytváří enterická povrchová vrstva (vrstvy) tloušťku přibližně alespoň 10 μ m, výhodně více než 20 μ m. Maximální tloušťka aplikované enterické povrchové vrstvy je obvykle limitována podmínkami procesu a požadovaným profilem rozpouštění.

Alternativně může být dříve popsaná enterická povrchová vrstva použita pro enterické povlákání běžných tablet obsahující inhibitor protonové pumpy citlivý na kyselinu. Uvedené tablety s enterickou povrchovou vrstvou jsou poté tlakové pokryty granulemi antacidu a farmaceutickými excipienty.

Překryvná vrstva

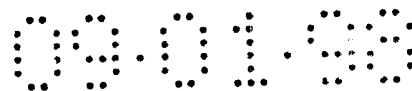
Pelety pokryté enterickou povrchovou vrstvou nebo vrstvami mohou být dále pokryty jednou nebo více překryvnými



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 nebo vrstvicí proces vodní nebo organická rozpouštědla. Látky 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 neshlukovaly. 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 pro výrobu tablet s hezkým vzhledem.

Výroba antacidového činidla (činidel) nebo alginátu

Aktivní látka (látky) ve formě jednoho nebo více antacidových prostředků se smísí za sucha s inertními excipienty jako jsou plnidla, pojiva, desintegrační činidla a další farmaceuticky přijatelná aditiva. Směs se za mokra promísí s granulační tekutinou. Vlhká hmota se usuší výhodně tak, aby ztráty sušením byly menší než 3 % hmotnosti. Poté se



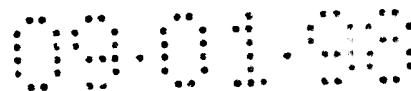
usušená hmota mele na vhodnou velikost granulí, menších než 4 mm a výhodně menších než 1 mm. Vhodným inertním excipientem je například manitol, obilný škrob, bramborový škrob, málo substituovaná hydroxypropylceluloza, mikrokrystalická celuloza a zesíťovaný polyvinylpyrrolidon. Suchá směs obsahující antacidové činidlo (činidla) se smísí s vhodnou granulační tekutinou, jako je například hydroxypropylceluloza nebo polyvinylpyrrolidon, rozpuštěný v destilované vodě nebo vhodném alkoholu nebo jejich směsi.

Alternativně je antacidové činidlo (činidla) za sucha smíšeno s farmaceuticky přijatelnými excipienty jak je uvedeno dříve. Alginátové prostředky by mohly být připraveny smícháním za sucha s farmaceuticky přijatelnými excipienty.

Vícesložkové tablety

Pelety pokryté enterickou povrchovou vrstvou obsahující inhibitor protonové pumpy se smísí s granulemi obsahujícími antacid nebo s připravenou suchou směsí obsahující antacidová činidla (činidlo). Směs se smísí s lubrikantem (lubrikanty) a lisuje do vícesložkové tabletové lékové formy. Vhodnými lubrikanty pro tabletovací proces jsou například stearyl fumarát sodný, stearát hořečnatý a mastek. Slisované tablety jsou případně pokryty povlákacím činidlem pro získání příjemného povrchu tablety a zvýšení její stability během balení a transportu. Tato povlákací vrstva může zahrnovat další aditiva, jako jsou protishlukovací činidla, barviva, pigmenty a jiná aditiva pro získání dobrého vzhledu tablety.

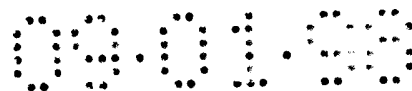
Dále mohou být různé aktivní látky tvořit různé vrstvy, kde vrstva obsahující inhibitor protonové pumpy je výhodně ve formě vícesložkové tabletové lékové formy pokryté připravenou směsí antacidového činidla (činidel) nebo alginátovým



přípravkem. Tyto dvě vrstvy jsou odděleny třetí vrstvou obsahující čínidla zabraňující slepování.

Frakce pelet s enterickou povrchovou vrstvou představuje méně než 75 % hmotnostních celkové hmotnosti tablet a výhodně méně než 60 %. Zvýšením podílu granulí s antacidovým prostředkem (prostředky) a excipienty může být podíl frakce s inhibítorem 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 naopak umožní tabletu dělit při dodržení přesnosti dávkování.

Přednost se dává složení vícesložkových tablet zahrnujících pelety s enterickou povrchovou vrstvou obsahující inhibitor protonové pumpy citlivý na kyselinu, případně ve směsi s alkalicky reagující sloučeninou (sloučeninami), slisované do tablety společně s připravenou antacidovou směsí a případně tabletovými excipienty. Příklad alkalicky reagujícího materiálu do inhibitoru protonové pumpy není nezbytný, tato látka však může dále zvýšit stabilitu inhibitoru protonové pumpy, nebo některé alkalicky reagující materiály mohou reagovat 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 alkalickém 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



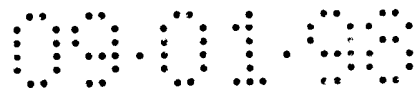
materiálem a enterickou povrchovou vrstvou.

Postup

Postup výroby lékové formy je dalším aspektem vynálezu. Po vytvoření pelet sprejovým povlákáním nebo vrstvením inhibitoru protonové pumpy na zrna, nebo extruzí/sferonizací nebo granulací, např. rotační granulací homogenních pelet, jsou pelety nejdříve případně pokryty separační vrstvou (vrstvy) a potom enterickou povrchovou vrstvou nebo se separační vrstva spontánně vytváří in situ mezi alkalickým vnitřním materiálem a enterickým povrchovým materiálem. Powlákání je prováděno postupy, popsány dříve nebo v následujících příkladech. Příprava antacidových směsí je rovněž popsána dříve nebo dále v příkladech provedení. Farmaceutické postupy jsou výhodně prováděny ve vodném prostředí.

Pelety pokryté enterickou povrchovou vrstvou, s nebo bez překryvné vrstvy, jsou smíchány s připravenými antacidovými granulemi, tabletovým excipientem a dalšími farmaceuticky přijatelnými aditivami a slisovány do tablet. Případně mohou být důkladně promíchány s tabletovými excipienty, předběžně slisovány a potom pokryty antacidovým nebo alginátovým přípravkem a poté definitivně slisovány do tablety. Další alternativou je postup, kdy se inhibitor protonové pumpy ve formě prášku smísí s tabletovým excipientem a slisuje do tablety, která se případně pokryje separační vrstvou a poté enterickou povrchovou vrstvou. Toto tabletové jádro je potom tlakově pokryto antacidovým prostředkem. Nakonec se tableta pokryje tabletovým povlakem.

Podle dalšího alternativního způsobu se inhibitor protonové pumpy ve formě pelet s enterickou povrchovou vrstvou naplní do sáčku společně s alginátem případně



smíseným s excipienty.

Užití prostředku

Léková forma podle vynálezu je zvláště výhodná při léčení dyspepsie a dalších zažívacích potíží pro okamžitou úlevu a déletrvající odstranění symptomů. 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 antacidového prostředku/alginátu. Výhodně každá léková forma obsahuje 5 - 80 mg inhibitoru protonové pumpy a 100 - 900 mg antacidového prostředku/alginátu a výhodněji obsahuje 10 - 40 mg inhibitoru protonové pumpy a 250 - 650 mg antacidového prostředku/alginátu.

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.

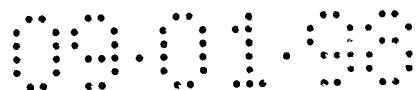
Vynález je detailněji popsán v následujících příkladech.

Příklady

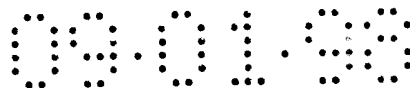
Příklad 1

Rychle se rozpadající vícesložková tableta obsahující hořečnatou sůl omeprazolu a antacidový prostředek (vzorek 400 tablet).

Vnitřní materiál



Hořečnatá sůl omeprazolu	5,0 kg
Kulová cukrová zrna	10,0 kg
Hydroxypropylmethylceluloza	0,75 kg
Destilovaná voda	20,7 kg
Separáční vrstva	
Vnitřní materiál (viz nahoře)	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 separáční vrstvou (viz nahoře)	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 (viz nahoře)	20,0 kg
Hydroxypropylmethylceluloza	0,238 kg
Stearát hořečnatý	0,007 kg
Destilovaná voda	6,56 kg
Tablety	
Pelety s překryvnou vrstvou obs. omeprazol	31,3 g
Mikrokrystalická celuloza	140,0 g
Uhličitan vápenatý	100,0 g
Hydroxid hlinitý/uhličitan hořečnatý	100,0 g
Bramborový škrob	46,4 g
Polyvidon zesíťovaný	38,0 g
Stearyl fumarát sodný	4,60 g



Suspennzí povlékání bylo provedeno v zařízení s fluidním ložem. Hořečnatá sůl omeprazolu byla sprejována na kulovitá cukrová zrna z vodní suspenze obsahující rozpuštěné pojivo. Velikost kulových cukrových zrn se pohybovala v rozmezí 0,25 až 0,35 mm.

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

Pro přípravu granulační tekutiny bylo malé množství bramborového škrobu rozpuštěno v destilované horké vodě. Za sucha byl smíchán uhličitan vápenatý, hydroxid hlinitý/uhličitan hořečnatý, bramborový škrob a mikrokrytalická celuloza. Do suché směsi byla přidána granulační tekutina a hmota byla promíchána za vlhka. Vlhká hmota byla vysušena v parní sušárně při 50⁰C. Připravené granule byly promlety přes síto s oky 1 mm v oscilačním mlecím zařízení.

Pelety s enterickou povrchovou vrstvou a překryvnou vrstvou, připravené granule, zesíťovaný polyvidon a stearylfumarát sodný byly smíseny a slisovány do tablet v tabletovacím zařízení vybaveném oválnými formami o rozměrech 9x20 mm. V každé tabletě bylo přibližně 10 mg omeprazolu a celkové množství antacidových činidel bylo přibližně 500 mg. Tvrdost tablet byla stanovena na 110 N.

Výsledky

Odolnost vůči kyselině, tj. procentuální množství látky, které zůstane po vystavení 0,1 N HCl po dobu 2 hodin

Tableta

Příklad 1 93 %

Příklad 2

Vícesložková tabletová léková forma obsahující hořečnatou sůl omeprazolu a antacidová činidla (vzorek 500 tablet)

Vnitřní materiál

Hořečnatá sůl omeprazolu	10,0 kg
Kulová cukrová zrna	10,0 kg
Hydroxypropylmethylceluloza	1,5 kg
Destilovaná voda	29,9 kg

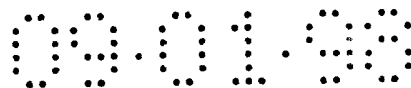
Separáční vrstva

Vnitřní materiál (viz nahoře)	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 (viz nahoře)	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 (viz nahoře)	37,8 kg
Hydroxypropylmethylceluloza	0,49 kg
Stearát hořečnatý	0,0245 kg
Destilovaná voda	11,6 kg

Tablety

Pelety s překryvnou vrstvou obsahující hořečnatou sůl omeprazolu (viz nahoře)	47,45 g
Uhličitan vápenatý	123,9 g
Hydroxid hořečnatý	123,9 g
Bramborový škrob	52,2 g
Destilovaná voda	435 g
Mikrokrystalická celuloza (MCC)	175 g
Polyvidon zesíťovaný	50 g
Stearyl fumarát sodný	6,0 g

Pelety s hořečnatou solí omeprazolu pokryté enterickou povrchovou vrstvou a překryvnou vrstvou byly připraveny stejně jako v příkladu 1.

Pro přípravu granulační tekutiny bylo malé množství bramborového škrobu rozpuštěno v destilované horké vodě. Za sucha byl smíchán uhličitan vápenatý, hydroxid hořečnatý a bramborový škrob. Do suché směsi byla přidána granulační tekutina a hmota byla promíchána za vlhka. Vlhká hmota byla vysušena v parní sušárně při 40⁰C. Připravené granule byla promlety přes síto s oky 1 mm v oscilačním mlecím zařízení.

Pelety s enterickou povrchovou vrstvou a překryvnou vrstvou, připravené granule, mikrokrystalická celuloza, zesíťovaný polyvidon a stearyl fumarát sodný byly smíseny a slisovány do tablet v tabletovacím zařízení vybaveném oválnými formami o rozměrech 9x20 mm. V každé tabletě bylo přibližně 20 mg omeprazolu a celkové množství antacidových činidel bylo přibližně 500 mg. Tvrdost tablet byla stanovena na 30-40 N.

Získané tablety byly případně pokryty povlakovou vrstvou.

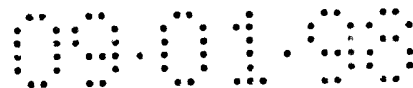
Příklad 3

Vícesložková tabletová léková forma obsahující hořečnatou sůl S - omeprazolu a antacidová činidla (vzorek 500 tablet)

Vnitřní materiál	
Hořečnatá sůl S - omeprazolu	120 g
Kulová cukrová zrna	150 g
Hydroxypropylmethylceluloza	18 g
Polysorbát 80	2,4 g
Destilovaná voda	562 g
Separáční vrstva	
Vnitřní 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 separáční vrstvou (viz nahoře)	250 g
Kopolymer kyseliny methakrylové (30% suspenze)	333,7 g
Triethylcitrát	30 g
Mono- a diglyceridy (NF)	5 g
Polysorbát 80	0,5 g
Destilovaná voda	196 g

Tablety

Pelety s překryvnou vrstvou obsahující hořečnatou sůl



S-omeprazolu (viz nahoře)	63,7 g
Uhličitan vápenatý	123,9 g
Hydroxid hořečnatý	123,9 g
Bramborový škrob	52,2 g
Destilovaná voda	435 g
Mikrokrystalická celuloza (MCC)	175 g
Polyvidon zesíťovaný	50,0 g
Stearylfulmarát sodný	6,0 g

Suspenní povlékání bylo provedeno v zařízení s fluidním ložem. Hořečnatá sůl S-omeprazolu byla sprejována na kulovitá cukrová zrna z vodní suspenze obsahující rozpuštěné pojivo a polysorbát 80. Velikost kulových cukrových zrn se pohybovala v rozmezí 0,25 až 0,35 mm.

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

Pro přípravu granulační tekutiny bylo malé množství bramborového škrobu rozpuštěno v destilované horké vodě. Za sucha byl smíchán uhličitan vápenatý, hydroxid hořečnatý a bramborový škrob. Do suché směsi byla přidána granulační tekutina a hmota byla promíchána za vlhka. Vlhká hmota byla vysušena v parní sušárně při 40⁰C. Připravené granule byly promlety přes síto s oky 1 mm v oscilačním mlecím zařízení.

Pelety s enterickou povrchovou vrstvou, připravené granule, zesíťovaný polyvidon, mikrokrystalická celuloza, a stearylfulmarát sodný byly smíseny a slisovány do tablet



v tabletovacím zařízení vybaveném oválnými formami o rozměrech 9x20 mm. V každé tabletě bylo přibližně 20 mg S-omeprazolu a celkové množství antacidových činidel bylo přibližně 500 mg. Tvrdost tablet byla stanovena na 30 N.

Získané tablety byly případně pokryty povlakovou vrstvou.

Příklad 4

Tabletová léková forma s třemi vrstvami, s rychle se rozpadající vrstvou obsahující omeprazol, se separační vrstvou a vrstvou obsahující kyselinu alginovou (vzorek 1000 tablet).

Tablety

První vrstva tablety

Kyselina alginová	500 g
Hydrogenuhlíčitan sodný	150 g
Mikrokrystalická celuloza	87 g
Polyvinylpyrrolidon zesíťovaný	13 g
Stearylfumarát sodný	3,8 g

Separální vrstva

Mikrokrystalická celuloza	80 g
---------------------------	------

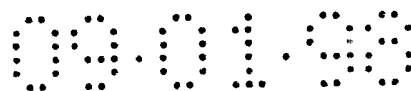
Druhá vrstva tablety

Pelety s enterickou povrchovou vrstvou obsahující hořečnatou sůl S-omeprazolu (viz nahoře) 78,3 g

(výroba a složení jako v příkladě 1)

Mikrokrystalická celuloza	174 g
Polyvinylpyrrolidon zesíťovaný	26 g
Stearylfumarát sodný	1,4 g

Kyselina alginová, hydrogenuhlíčitan sodný,



mikrokrytalická celuloza, polyvinylpyrrolidon a stearylfumarát sodný byly za sucha smíseny a předběžně slisovány jako první vrstva v tabletovacím zařízení vybaveném oválnými formami o rozměrech 10x21 mm. Na první vrstvu byla nanese na mikrokrytalická celuloza jako separační vrstva pro vrstvu další.

Pelety s enterickou povrchovou vrstvou, mikrokrytalická celuloza, polyvinylpyrrolidon a stearylfumarát sodný byly za sucha smíseny a nanese na separační vrstvu. Tyto tři vrstvy byly slisovány do tablety se třemi vrstvami.

Tableta může být případně pokryta povlakovou vrstvou.

Množství omeprazolu v každé tabletě je přibližně 10 mg a množství kyseliny alginové je přibližně 500 g.

Nejlepší způsob provedení vynálezu je uveden v příkladech 1 a 4.

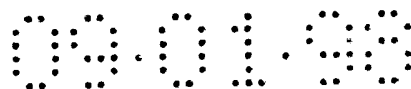
Pelety s enterickou povrchovou vrstvou obsahující inhibitor protonové pumpy mohou být rovněž připraveny postupem popsáním v následujících příkladech.

Příklad 5

Výroba pelet s enterickou povrchovou vrstvou pomocí extruze/sferonizace

Vnitřní materiál

Hořečnatá sůl omeprazolu	600 g
Manitol	1000 g
Mikrokrytalická celuloza	300 g
Hydroxypropylceluloza	100 g



Laurylsulfát sodný	6 g
Destilovaná voda	802 g
Separáčnı vrstva	
Vnitřnı materiál	400 g
Hydroxypropylmethylceluloza	48 g
Destilovaná voda	960 g
Enterická povrchnı vrstva	
Pelety se separáčnı vrstvou (viz nahoře)	200 g
Kopolymer kyseliny methakrylové	100 g
Triethylcitrát	30 g
Mono- a diglyceridy (NF)	5 g
Polysorbát 80	0,5 g
Destilovaná voda	309 g

Laurylsulfát sodný byl rozpuštěn v destilované vodě, čímž vznikla granulační tekutina. Hořečnatá sůl omeprazolu, manitol, mikrokrytalická celuloza, hydroxypropylceluloza byly za sucha smíchány. K práškové směsi byla přidána granulační tekutina a hmota byla promíchána za vlhka. Vlhká hmota byla protlačena extrudérem vybaveným mřížkou o velikosti 0,5 mm. Extrudát byl sferonizován na frikční desce ve sferonizačním zařízení. Vnitřní materiál byl vysušen v sušiči s fluidním ložem a poté roztříděn. Připravený vnitřní materiál byl pokryt separáčnı vrstvou i zařízení s fluidním ložem s roztokem hydroxypropylmethylceluloza a vody.

Enterická povrchnı vrstva byla nanesena na pelety pokryté separáčnı vrstvou z vodné disperze kopolymeru kyseliny methakrylové plastifikované triethylcitrátem, do níž byla přidána disperze mono- a diglyceridů a polysorbátu. Pelety byly vysušeny v zařízení s fluidním ložem.

Příklad 6

Výroba pelet s enterickou povrchovou vrstvou pomocí práškového povlékání kulových 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 hořečnatý	6 g
Destilovaná voda	800 g
Enterická povrchová vrstva	
Pelety se separáční vrstvou (viz nahoře)	500 g
Kopolymer kyseliny methakrylové	200 g
Triethylcitrát	60 g
Destilovaná voda	392 g

Hořečnatá sůl omeprazolu, část hydroxypropylmethylcelulozy a Aerosil R byly za sucha smíseny za vzniku prášku. Kulovitá zrna cukru (0,25 - 0,40 mm) byla pokryta práškem v centrifugálním fluidním povlékacím granulátoru za současného sprejování roztokem hydroxypropylmethylcelulozy (6 %, g/100 ml).

Připravený vnitřní materiál byl vysušen a pokryt separáční vrstvou centrifugálním fluidním povlékacím granulátoru. Pro povlečení enterickou vrstvou bylo použito

fluidního zařízení.

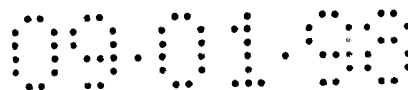
Příklad 7

Výroba pelet s enterickou povrchovou vrstvou, kde jsou vnitřním materiálem zrna oxidu křemičitého.

Vnitřní materiál	
Hořečnatá sůl omeprazolu	8,00 kg
Oxid křemičitý	8,00 kg
Hydroxypropylmethylceluloza	1,41 kg
Laurylsulfát sodný	0,08 kg
Destilovaná voda	28,00 kg
Separáční vrstva	
Vnitřní materiál (viz nahoře)	10,00 kg
Hydroxypropylmethylceluloza	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. Hořečnatá sůl omeprazolu byla sprejována na zrna oxidu křemičitého z vodní suspenze obsahující rozpuštěná pojiva a povrchově aktivní látku.

Připravený vnitřní materiál byl pokryt separáční



vrstvou v zařízení s fluidním ložem s roztokem hydroxypropylmethylcelulozy. Enterická povrchová vrstva obsahující kopolymer kyseliny methakrylové, mono- a diglyceridy, polyethylenglykol 400 a polysorbát byla sprejově nanášena na pelety pokryté separační vrstvou v zařízení s fluidním ložem.

Příklad 8

Výroba pelet pokrytých enterickou povrchovou vrstvou

Enterická povrchová vrstva

Pelety se separační vrstvou (výroba a složení jako v příkladu 10)	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 9

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 10

Výroba pelet pokrytých enterickou povrchovou vrstvou

Vnitřní materiál	
Omeprazol	225 g
Manitol	1425 g
Hydroxypropylceluloza	60 g
Mikrokrystalická celuloza	40 g
Anhydrát laktosy	80 g
Laurylsulfát sodný	5 g
Hydrogenfosfát sodný, dihydrát	8 g
Destilovaná voda	350 g
Separační vrstva	
Vnitřní materiál	300 g
Hydroxypropylceluloza	30 g
Mastek	51 g
Stearát hořečnatý	4 g
Enterická povrchová vrstva	
Pelety se separační 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. Byla přidána granulační kapalina a směs byla dobře promíchána a granulována na odpovídající konzistenci. Vlhká hmota byla protlačena mřížkou extrudéru a granule byly zkulaceny ve sferonizeru. Vnitřní materiál byl vysušen v zařízení s fluidním ložem a roztríděn na částice vhodné velikosti, např. 0,5 - 1,0 mm. Připravený vnitřní materiál byl pokryt separační vrstvou a poté enterickou povrchovou vrstvou, jak bylo popsáno v přecházejících

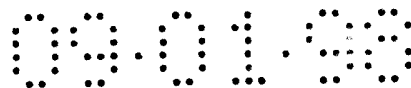
příkladech.

Výroba aktivní látky

Hořečnatá sůl omeprazolu užitá v některých příkladech se vyrábí podle postupu popsaného ve W095/01977, jednoduché enantiomery solí omeprazolu se připravují postupem popsaným v W094/27988a omeprazol je připravován postupem popsaným v ER-A1 0005129. Tyto dokumenty jsou proto připojeny vcelku jako odkaz.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Orální farmaceutická léčivá forma obsahující inhibitor protonové pumpy citlivý na kyselinu společně s jedním nebo více antacidovými činidly nebo algináty a případně s farmaceuticky přijatelnými excipienty vyznačující se tím, že léčivá forma je ve formě pevné léčivé formy zahrnující alespoň dvě farmaceuticky aktivní složky, a kde je inhibitor protonové pumpy chráněn enterickou povrchovou vrstvou.
2. Léčivá forma podle nároku 1 vyznačující se tím, že léčivá forma je ve formě tablet.
3. Léčivá forma podle nároku 1 vyznačující se tím, že léčivá forma je v formě sáčku.
4. Léčivá forma podle nároku 1 vyznačující se tím, 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. Léčivá forma podle nároku 1 vyznačující se tím, že léčivá forma obsahuje inhibitor protonové pumpy citlivý na kyselinu a dvě antacidová činidla.
6. Léčivá forma podle nároku 1 vyznačující se tím, že inhibitor protonové pumpy je omeprazol, jeden z jeho samostatných enantiomerů nebo jejich alkalická sůl.



7. Léková forma podle nároku 6
v y z n a č 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 č u j í c í s e t í m, že inhibitorem
protonové pumpy je lansoprazol, jeden z jeho samostatných
enantiomerů nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

9. Léková forma podle jednoho z nároků 6 - 8
v y z n a č u j í c í s e t í m, že antacidovými
činnidly jsou hydroxid hlinitý v kombinaci s uhličitanem
hořečnatým.

10. Léková forma podle jednoho z nároků 6 - 8
v y z n a č u j í c í s e t í m, že antacidovými
činnidly jsou hydroxid hlinitý v kombinaci s uhličitanem
vápenatým.

11. 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 5 - 80 mg
a množství antacidu/alginátu se pohybuje v rozmezí 100 - 900
mg.

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 - 40 mg
a množství antacidu/alginátu se pohybuje v rozmezí 250 - 650
mg.

13. 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 samostatné vrstvy, případně oddělené separační vrstvou,

příčemž jedna vrstva obsahuje inhibitor protonové pumpy a další vrstva obsahuje jeden nebo více antacidových činidel nebo alginátů.

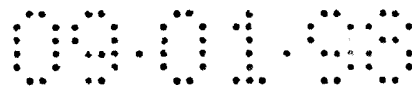
14. Tabletovaná léková forma podle nároku 2 v y z n a č u j í c í s e t í m, že tabletovým přípravkem je vícesložková tabletová léková forma zahrnující inhibitor protonové pumpy citlivý na kyselinu ve formě pelet pokrytých enterickou povrchovou vrstvou, slisovaných společně s antacidovým prostředkem do tablety, přičemž enterická povrchová vrstva pokrývající samostatné pelety má takové mechanické vlastnosti, že lisování pelet společně s granulemi obsahujícími antacidovým prostředkem a případně farmaceuticky přijatelným excipientem nemá znatelný vliv na odolnost pelet s enterickou povrchovou vrstvou vůči kyselinám.

15. Tabletovaná léková forma podle nároku 14 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.

16. Tabletovaná léková forma podle nároku 14 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.

17. Tabletovaná léková forma podle nároku 14 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.

18. Tabletovaná léková forma podle nároku 14 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.

19. Tabletovaná léková forma podle nároku 15 vyznačující se tím, že tableta je dělitelná.

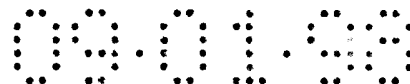
20. Tabletovaná léková forma podle nároku 19 vyznačující se tím, že tabletu je možno rozptýlit do vodné suspenze obsahující antacidové činidlo (činidla) a pelety s enterickou povrchovou vrstvou obsahující inhibitor protonové pumpy.

21. Tabletovaná léková forma podle nároku 2 vyznačující se tím, že tabletou je enterickou povrchovou vrstvou pokrytá tableta zahrnující

22. Tabletovaná léková forma podle nároku 14 vyznačující se tím, že inhibitor protonové pumpy je ve formě vícesložkové tabletové ékové formy obklopené vrstvou obsahující antacidové činidlo (činidla) nebo alginátový prostředek.

23. Způsob výroby pevné lékové formy zahrnující inhibitor protonové pumpy v jedné vrstvě a jeden nebo více antacidových činidel nebo alginátu v jiné vrstvě vyznačující se tím, že inhibitor protonové pumpy je připraven ve formě pelet s enterickou povrchovou vrstvou a tyto pelety jsou smíchány s farmaceuticky přijatelnými excipienty a předběžně slisovány a dále pokryty vrstvou s antacidovým činidlem nebo alginátem a nakonec slisovány do tablet.

24. Způsob výroby pevné lékové formy zahrnující inhibitor



protonové pumpy citlivý na kyselinu a jedno nebo více antacidových činidel 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 antacidovým prostředkem 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.

25. Způsob výroby pevné lékové formy zahrnující inhibitor protonové pumpy citlivý na kyselinu a jedno nebo více antacidových činidel v tabletě pokryté enterickou povrchovou vrstvou v y z n a č u j í c í s e t í m, že inhibitor protonové pumpy je smíchán s tabletovými excipienty a slisován do tablety, tato tableta je pokryta enterickou povrchovou vrstvou a případně separační vrstvou nanesenou na tabletu před aplikací enterické povrchové vrstvy, a poté na na tabletu lisováno antacidové činidlo (činidla) smíchané s farmaceuticky přijatelnými excipienty.

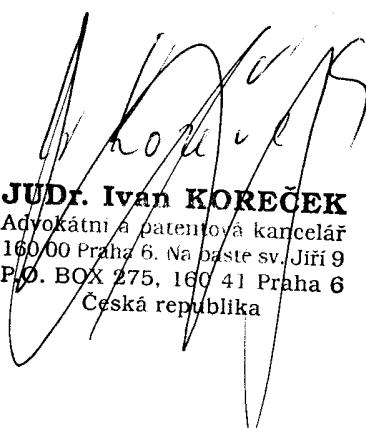
26. Způsob léčení potíží spojených s dyspepsií u savců a lidí prostřednictvím podávání velkých dávek těchto prostředků při potřebě jejich terapeuticky účinné dávky ve formě vícesložkové tabletované lékové formy podle kteréhokoliv z nároků 1 až 22.

27. Způsob podle nároku 26 v y z n a č u j í c í s e t í m, že potížemi jsou žaludeční potíže spojené s pálením žáhy.

28. Užití lékové formy podle kteréhokoliv z nároků 1 až 22 pro výrobu léku pro léčení potíží spojených s dyspepsií.

29. Užití podle nároku 28

v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e p o t í ž e m i j s o u
ž a l u d e č n í p o t í ž e s p o j e n é s p á l e n í m ž á h y .



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