

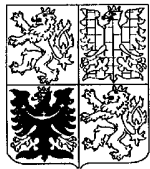
PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

1999 - 3640

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **15.04.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **18.04.1997**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/9704803**

(33) Země priority: **FR**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12.01.2000**
(Věstník č. 1/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/FR98/00755**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO98/47506**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/165

A 61 K 31/40

A 61 K 9/00

A 61 K 9/20

A 61 P 25/00

(71) Přihlašovatel:

SANOFI-SYNTHELABO, Paris, FR;

(72) Původce:

Besse Jérôme, Listrac Médoc, FR;

(74) Zástupce:

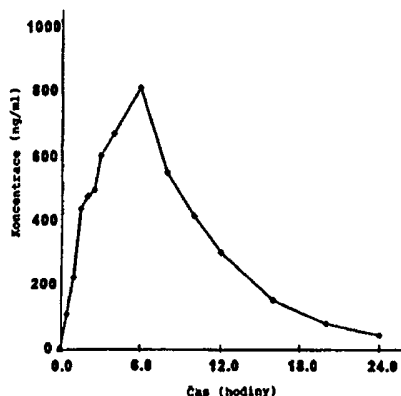
Hakr Eduard Ing., Přístavní 24, Praha 7,
170 00;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Farmaceutický prostředek vhodný pro
zadržení v žaludku**

(57) Anotace:

Farmaceutický prostředek vhodný pro zadržení v žaludku, vyznačující se tím, že obsahuje: /a/ jako aktivní složku benzamid nebo sůl benzamidu; /b/ systém generující oxid uhličitý; a /c/ prostředek umožňující částečné zadržení oxidu uhličitého generovaného jmenovaným systémem pro generování oxidu uhličitého.



CZ 1999 - 3640 - A3

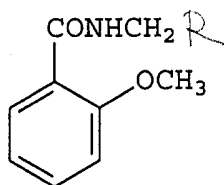
Farmaceutický prostředek vhodný pro zadržení v žaludku

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká farmaceutického prostředku vhodného pro zadržení v žaludku obsahujícího jako aktivní složku benzamidovou sloučeninu.

Dosavadní stav techniky

Benzamidy jsou chemické sloučeniny, jejich struktura obsahuje následující motiv:



Určité bezamidy jsou vhodné jako aktivní složky léčiv určených pro léčení zejména poruch centrálního nervového systému. Tyto benzamidy mohou zahrnovat amisulprid, tiaprid, sulpirid, jejich soli, pokud je to vhodné, jejich enantiomery a soli těchto enantiomerů a také některé jejich deriváty.

Tyto benzamidy se mohou podávat orální cestou. Přihlašovatel však ověřil, že podávání těchto benzamidů orální cestou může vést k nízké a/nebo nepravidelné biologické využitelnosti. Termínem „biologická využitelnost“ se podle vynálezu rozumí podíl aktivní složky, který se absorboval z farmaceutické formy, a který se dostal do krve.

Nízká nebo nepravidelná biologická využitelnost může být výsledkem působení několika faktorů, mezi které patří: nízká rozpustnost nebo velmi pomalé rozpouštění aktivní složky nebo farmaceutické formy, která ji obsahuje; nestabilita aktivní složky buď v celé délce gastrointestinálního traktu nebo pouze v jedné jeho části; enzymatická degradace aktivní sloučeniny ve sliznici nebo na úrovni jater; pomalá nebo neúplná absorpce

aktivní složky z důvodu pomalé pasivní difúze přes střevo nebo, v případě aktivního mechanismu, nasycení transportního systému.

Je známo, že biologická využitelnost určitých aktivních sloučenin se může upravit pomocí prostředků s prodlouženým uvolňováním, které uvolňují aktivní složku během celého průběhu gastrointestinálním traktem.

Přihlašovatel však zjistil, že takový prostředek není vhodný pro sloučeniny ze skupiny benzamidů. Přihlašovatel zjistil, že benzamidy jsou u člověka obecně špatně absorbovány v tračnickové oblasti, ale na druhou stranu se lépe absorbují v tenkém střevě. U některých těchto benzamidů probíhá absorpce téměř výlučně v horní části tenkého střeva, to znamená v lačníku, dvanáctníku nebo v proximálním kyčelníku.

Při dalším výzkumu přihlašovatel uvažoval zlepšení biologické využitelnosti benzamidů jejich formulací do formy farmaceutického prostředku vhodného pro zadržení v žaludku, což zvýhodňuje absorpci v oblasti tenkého střeva nebo dokonce, přesněji, v horních částech tenkého střeva.

Podstata vynálezu

Předkládaný vynález se tedy týká farmaceutického prostředku, který je vhodný pro zadržení v žaludku, vyznačujícího se tím, že obsahuje:

- (a) aktivní složku skládající se z benzamidu nebo soli benzamidu,
- (b) systém generující oxid uhličitý a
- (c) prostředek umožňující částečné zadržení oxidu uhličitého generovaného jmenovaným systémem generujícím oxid uhličitý.

Obrázek představuje profil uvolňování hydrochloridu tiapridu do krve člověka, který se získal u farmaceutického prostředku podle předkládaného vynálezu.

Pokud je aktivní složkou sloučenina obsahující jedno nebo více center asymetrie, termín „benzamid“ ve smyslu podle předkládaného vynálezu (pokud není uvedeno jinak) zahrnuje různé enantiomery nebo diastereoizomery těchto sloučenin, včetně jejich směsí, zejména racemických směsí.

Farmaceutický prostředek pro zadržení v žaludku je určen k zadržení v žaludku po dobu více než jedné hodiny s cílem prodloužit a/nebo kontrolovat uvolňování aktivní složky.

Farmaceutický prostředek pro zadržení v žaludku podle předkládaného vynálezu má tu výhodu, že je schopen plavat na povrchu kapaliny obsažené v žaludku, a že je schopen plava velmi rychle poté, co se dostane do žaludku. Bylo ověřeno, že prostředek podle předkládaného vynálezu může plavat méně než za dvě minuty poté, co přišel do styku s vodnou kapalinou.

Je velmi důležité, že k plavání dojde okamžitě po spolknutí, protože se tak zabrání vypuzení farmaceutického prostředku ze žaludku. Fakticky se obecně soudí, že pokud farmaceutický prostředek pro zadržení v žaludku neplave do tří minut po absorpci po spolknutí pacientem, je pravděpodobnost, že bude vypuzen ze žaludku nepřijatelně vysoká.

Předkládaný vynález se přesněji týká aktivní složky obsahující sulpirid, amisulprid, jejich soli, jejich enantiomery a soli těchto enantiomerů a také tiaprid, jeho oxid a jeho soli.

Sulpirid nebo 5-(aminosulfonyl)-N-[(1-ethyl-2-pyrrolidinyl)-methyl]-2-methoxybenzamid a způsob jeho přípravy jsou popsány ve speciálním francouzském medicínálním patentu č. 4879M, jehož obsah se považuje plně za součást podle předkládaného

vynálezu. Sulpirid je využitelný jako neuroleptikum pro léčbu akutní nebo chronické psychózy (i) pro neinhibiční dávku: psychózy nebo abstinenční stavy, apragmatismus, abulie nebo (ii) pro antiproduktivní dávku: deliriové nebo konfusionální psychózy, schizofrenie.

Tiaprid nebo N-[2-(diethylamino)ethyl]-2-methoxy-5-(methylsulfonyl)benzamid, jeho soli, jeho oxid a způsob jeho přípravy je popsán ve francouzském patentu č. 75 09808, jehož obsah je považován za součást podle předkládaného vynálezu. Tiaprid, zejména ve formě hydrochloridu, je vhodný jako neuroleptikum při léčbě roztěkanosti a agresivity duševně chorého pacienta, poruch chování, pokud se projevují hyperaktivitou, agresivitou nebo podrážděním, zejména u alkoholiků a starých lidí, motorických poruch, jako je například třes, spontánní nebo iatrogenní nervově svalová diskinezie, nenormální pohyby, jako je chorea, tiky, hemibalismus, citlivé poruchy chování, jako je například cefalalgias, migrény, různé bolesti, zejména prudké a neústupné bolesti. Předkládaný vynález se přesněji týká hydrochloridu tiapridu.

Amisulprid nebo 4-amino-N-[(1-ethyl-2-pyrrolidinyl)methyl]-5-(ethylsulfonyl)-2-methoxybenzamid, jeho enantiomery a některé jeho deriváty jsou popsány ve francouzském patentu č. 78 01632, jehož obsah se považuje za součást podle předkládaného vynálezu. Předkládaný vynález je velmi vhodný pro amisulprid jako takový, to znamená 4-amino-N-[(1-ethylpyrrolidin-2-yl)-methyl]-5-(ethylsulfonyl)-2-methoxybenzamid, jeho levotočivý enantiomer ((S)-(-)-amisulprid) a pravotočivý enantiomer ((R)-(+)-amisulprid), směsi těchto enantiomerů, viny amisu pridu jako takové a směsi jejich enantiomerů a také směsi těchto viny anů. Mezi výhodné viny any patří sloučeniny popsané v příkladu IV patentu FR 78 01632, to znamená (D) viny an (S)-(-)-amisulpridu, jinými slovy [S-(R*,R*)]-2,3-dihydroxybutadien-

diolát (S)-(-)-4-amino-N-[(1-ethylpyrrolidin-2-yl)methyl]-5-ethylsulfonyl)-2-methoxybenzamidu.

Amisulprid je neuroleptikum používané při léčení psychóz, přesněji při léčení paranoidní a postupující schizofrenie, akutní deliriové psychózy a také při léčbě deficientních schizofrenických stavů, residuálních psychotických vývinů a při inhibici výpadkových stavů spojených se zpomalením. Amisulprid je také využitelný při léčbě dystymie.

Kromě výše uvedených benzamidů se v souvislosti s předkládaným vynálezem mohou použít další benzamidy, jako je metoklopramid, veraliprid, alizaprid nebo cleboprid.

Systém generující oxid uhličitý má základní funkci tvořit oxid uhličitý ve formě bublinek. Tyto bublinky přispívají k rychlému zavedení a potom udržení farmaceutického prostředku podle předkládaného vynálezu na povrchu kapaliny, která se nachází v žaludku.

Vhodný systém pro generování oxidu uhličitého ve farmaceutickém prostředku podle předkládaného vynálezu zahrnuje nejméně jedno činidlo generující oxid uhličitý. Činidlo generující oxid uhličitý je obvykle uhličitán alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin, jako je uhličitán vápenatý nebo hydrogenuhličitán alkalického kovu, s výhodou hydrogenuhličitán sodný.

Takový systém generující oxid uhličitý, tvořený pouze činidlem generujícím oxid uhličitý, začne tvořit bublinky oxidu uhličitého po uvedení do styku s médiem, které má kyselé pH, obecně takovým, jaké je přítomné v žaludku.

Aby se urychlil vznik bublinek oxidu uhličitého a tak zlepšilo plavání farmaceutického prostředku pro zadržení v žaludku podle předkládaného vynálezu, je výhodné použít systém generující oxid uhličitý, který je nezávislý na pH. Tento systém může

obsahovat činidlo generující oxid uhličitý takové, jako je uvedeno výše, a také nejméně jednu kyselou sloučeninu vybranou ze skupiny, kterou tvoří monokarboxylové kyseliny, jako je kyselina mléčná, polykarboxylové kyseliny a částečné soli polykarboxylových kyselin. Jako kyselou sloučeninu je dále výhodné použít kyselinu vinnou, kyselinu maleinovou, kyselinu malonovou, kyselinu jablečnou, kyselinu fumarovou, kyselinu jantarovou, kyselinu adipovou a kyselinu citronovou a jejich částečné soli, jako je monosodná sůl kyseliny citronové.

V takovém systému generujícím oxid uhličitý je obsah kyselé sloučeniny obvykle vybrán tak, aby počet molů jmenované kyselé sloučeniny vzhledem k počtu molů jmenovaného činidla generujícího oxid uhličitý byl mezi 0,7 až 1,4násobkem stechiometrického množství. Avšak pokud má aktivní složka nebo jakákoli jiná složka přidaná do prostředku podle předkládaného vynálezu bazický charakter, může být nutné zvýšit množství kyselé sloučeniny.

Způsob umožňující částečné zadržení oxidu uhličitého generovaného systémem pro generování oxidu uhličitého musí umožnit difúzi oxidu uhličitého kontrolovaným způsobem. Musí se předejít příliš rychlé difúzi oxidu uhličitého, která by mohla vést k příliš krátké době plavání farmaceutického prostředku podle předkládaného vynálezu. Naopak se musí umožnit dostatečná difúze oxidu uhličitého, aby se zajistila předem určená doba plavání jmenovaného prostředku v žaludku a také dostatečná difúze vody nebo vodné sloučeniny do prostředku podle předkládaného vynálezu.

Tento prostředek může zahrnovat použití porézní minerální matrice, zejména matrice založené na silikátech nebo fluoridu vápenatém, nebo s výhodou na polymeru. Podle zvláště výhodného provedení podle předkládaného vynálezu se jmenovaný polymer skládá z nejméně jednoho hydrofilního polymeru.

Hydrofilní polymery vhodné pro farmaceutický prostředek podle předkládaného vynálezu jsou polymery schopné tvořit ve styku s vodnou kapalinou, zejména vodnou kapalinou obsaženou v žaludku, hydrokoloidní gel. Jako příklady těchto hydrofilních polymerů je možné uvést (i) přírodní polysacharidy, jako jsou algináty, xantátová guma, guarová guma nebo rohovníková guma, (ii) polosyntetické polysacharidy, zejména deriváty celulózy, jako je methylcelulóza, ethylcelulóza, methylhydroxyethylcelulóza, karboxymethylcelulóza a jejich soli, jako je sodná sůl karboxymethylcelulózy nebo vápenatá sůl karboxymethylcelulózy a s výhodou hydroxypropylcelulóza, hydroxypropylmethylcelulóza a směsi hydroxypropylcelulózy a hydroxypropylmethylcelulózy nebo (iii) vinylové polymery, syntetické hydrofilní polymery jako jsou polymery odvozené od kyseliny akrylové a kyseliny methakrylové a jejich soli, jako jsou polyakryláty, zejména prodávané pod ochrannou známkou Carbopol[®], polymery aminokyselin, jako jsou polylysiny a (iv) určité proteiny nebo jejich deriváty, jako je želatina. Deriváty celulózy jsou zvláště výhodné.

Obsahy různých složek farmaceutického prostředku podle předkládaného vynálezu je obvykle zvolen tak, že relativní hustota tohoto prostředku v žaludku je nižší než 1,00.

Farmaceutický prostředek podle předkládaného vynálezu obvykle obsahuje 5 až 70 %, s výhodou 10 až 60 % hmotnostních aktivní složky, 10 až 75 %, s výhodou 15 až 50 % hmotnostních nejméně jednoho hydrofilního polymeru a 5 až 50 %, s výhodou 10 až 40 % hmotnostních činidla generujícího oxid uhličitý, přičemž procentuální hodnoty jsou vztaženy k celkové hmotnosti jmenovaného prostředku.

Farmaceutický prostředek pro zadržení v žaludku podle předkládaného vynálezu může být přítomen ve formě želatinových tobolek, granulí nebo s výhodou tablet. Tabletami jsou plovoucí

tablety, to znamená, že mohou plavat na kapalině obsažené v žaludku.

Takový farmaceutický prostředek se může připravit jednoduchým smísením složek a potom převedením do farmaceutické formy běžným způsobem. Před převedením do farmaceutické formy, zejména za účelem získání plovoucích tablet, se směs obsahující všechny nebo část složek prostředku podle předkládaného vynálezu může granulovat nebo aglomerovat.

Za účelem přípravy plovoucích tablet podle předkládaného vynálezu je možné stlačit směs stavebních složek prostředku podle předkládaného vynálezu. Ke směsi, která se má stlačit, je možné přidat mazadlo, jako jsou polyethylenglykoly o molární hmotnosti 1500 až 10 000, stearát hořčičnatý nebo stearylformát sodný a také běžné přísady, jako jsou činidla usnadňující plavání nebo činidla usnadňující stlačení.

Farmaceutický prostředek podle předkládaného vynálezu, obsahující daný benzamid, se může použít pro léčbu onemocnění, která se obvykle léčí stejným benzamidem v běžné formě. Tedy, pokud je benzamidem amisulprid, sulpirid, jeden z jejich enantiomerů, tiaprid nebo jedna z jeho solí, farmaceutický prostředek podle předkládaného vynálezu se může použít při léčení jednoho nebo více onemocnění uvedených výše pro každý z těchto benzamidů.

Následující příklady jsou určeny pro ilustraci podle předkládaného vynálezu.

Příklady provedení vynálezu**Příklad 1**

Plovoucí tablety obsahující hydrochlorid tiapridu

V míchačce (Turbula[®]) se smísí následující sloučeniny (% hmotnostní):

Hydrochlorid tiapridu	37,0 %
Hydroxypropylmethylcelulóza ¹	30,0 %
Polyethylenglykol 6000	3,0 %
Bezvodý citrát monosodný	16,8 %
Hydrogenuhlíčan sodný	13,2 %

¹hydroxypropylmethylcelulóza 90 SH4000SR prodávaná firmou Shin-Etsu

Takto připravená homogenní směs se stlačí pomocí stlačovacího zařízení za získání kulatých plochých tablet o průměru 15 mm, obsahujících 300 mg hydrochloridu tiapridu.

Rozpouštění tablet se testovalo podle následujícího způsobu, za použití lopátkového rozpouštěcího zařízení, které je popsáno v European Pharmacopoeia:

Tablety se umístily do koše otáčejícího se při rychlosti 75 otáček za minutu a ponořily se do 1000 ml 0,01M kyseliny chlorovodíkové při teplotě $37 \pm 0,5$ °C. Vzorek média o objemu 3 ml se odebíral každou hodinu až do čtyř hodin, potom každé dvě hodiny až do dvanácti hodin. Množství tiapridu se určilo pro každý vzorek pomocí UV spektrofotometrie, ve srovnání s absorbcí standardního roztoku obsahujícího 300 µg/ml hydrochloridu tiapridu, v 0,01M kyselině chlorovodíkové.

Takto se určil rozpouštěcí profil:

hodina	1	2	3	4	6	8	10	12
% rozpuštěno	12	18	19	27	35	42	44	51

Příklad 2

Plovoucí tablety obsahující hydrochlorid tiapridu

V míchačce (Turbula[®]) se smísí následující sloučeniny (% hmotnostní):

Hydrochlorid tiapridu	44,17 %
Hydroxypropylmethylcelulóza ¹	28,68 %
Stearát hořečnatý	0,50 %
Stearyl fumarát sodný	2,87 %
Bezvodý citrát monosodný	13,26 %
Bezvodý uhličitan monosodný	10,42 %
Aérosil silica ²	0,10 %

¹ hydroxypropylmethylcelulóza 90 SH4000SR od firmy Shin-Etsu

² prodává Degussa

Takto připravená homogenní směs se stlačí ve stlačovacím zařízení za získání kulatých, vypouklých tablet o průměru 10 mm, které obsahují 200 mg tiapridu ve formě tiapridové báze.

Rozpouštění tablet se testovalo za použití lopatkového rozpouštěcího zařízení popsaného v European Pharmacopoeia podle následujícího postupu:

tablety se umístily do koše válcovitého tvaru o délce 35 mm a průměru 19 mm, s děrováním o průměru 5 mm. Ponořily se do 1000 ml 0,01M kyseliny chlorovodíkové při teplotě $37 \pm 0,5$ °C. Rozpouštěcí médium se míchalo pomocí lopatek při 100 otáčkách za minutu. Vzorky média se odebíraly každých 15 minut uzavřeným obvodem pomocí peristaltické pumpy a množství tiapridu se určilo pomocí UV spektrofotometrie ve srovnání s absorbancí

standardního roztoku obsahujícího 200 µg/ml tiapridové báze v 0,01M kyselině chlorovodíkové.

Takto se určil rozpouštěcí profil, který je uveden níže:

hodina	1	2	3	4	6	8	10	12	14
% rozpuštěno	24	33	42	49	63	76	86	93	98

Pro měření plavání tablet se použilo zařízení pro rozpad tablet popsané v European Pharmacopoeia za následujících experimentálních podmínek:

- objem vody při 37 ± 1 °C je 800 ml,
- míchací se mechanismus zastaven v nejnižší poloze,
- konce trubek otevřené.

Tablety, které se mají testovat, se umístí do 6 trubek. Tablety hydrochloridu thiapridu z příkladu 2 začaly plavat po 2 minutách a plavaly nejméně 120 minut.

Farmakokinetická studie tablet z příkladu 2

Tablety z příkladu 2 se podávaly 12 dobrovolníkům. Vzorky krve se odebíraly každých 30 minut od 0 do 3 hodin, každé 2 hodiny od 4 do 12 hodin, potom 16, 20, 24, 36 a 48 hodin po podání. Výsledky jsou uvedeny na obrázku, který ukazuje střední hladinu tiapridové báze v krvi pro tablety z příkladu 2.

Příklad 3

Plovoucí tablety obsahující amisulprid

V míchačce typu granulátor/mixér se smísí následující sloučeniny:

amisulprid	39,4 %
hydroxypropylmethylcelulóza ¹	29,8 %
kyselina jantarová	15,9 %

¹hydroxypropylmethylcelulóza 90 SH4000SR od firmy Shin-Etsu

Směs se potom granuluje s 10 % vody a granule se suší ve vakuu. Po kalibraci se granule smísí s 13,7 % hydrogenuhličitanu sodného, potom se lubrikují 1 % stearátu hořečnatého a 0,2 % Aérosil silica 200 (od firmy Degussa).

Takto připravená homogenní směs se stlačí na stlačovacím zařízení za získání kulatých, vypouklých tablet o průměru 10 mm, které obsahují 200 mg amisulpridu.

Pro určení rozpouštěcího profilu takto připravených tablet se použije postup z příkladu 2. Jako standard se použije 200 µg/ml amisulpridové báze. Získají se následující výsledky:

hodina	1	2	3	4	6	8	10	12	14
% rozpuštěno	22	34	43	51	65	76	84	91	96

Schopnost tablet plavat se testuje pomocí způsobu popsaného v příkladu 2. Tablety začaly plavat po 2 minutách a plavaly nejméně 120 minut.

Příklad 4

Plovoucí tablety obsahující (D)-vínan (S)-(-)-amisulpridu

Plovoucí tablety obsahující amisulprid se připraví podle postupu popsaného v příkladu 3. Získané tablety obsahují následující složky (% hmotnostní) a byly připraveny tak, aby obsahovaly 50 mg (D)-vínanu (S)-(-)-amisulpridu.

(D)-vínan (S)-(-)-amisulpridu	15 %
150 mesh laktóza	30,0 %
hydroxypropylmethylcelulóza ¹	32,6 %
stearát hořečnatý	1,0 %
kyselina vinná	10,0 %
hydrogenuhličitan sodný	11,2 %
Aérosil silica 200 ²	0,2 %

¹ hydroxypropylmethylcelulóza 90 SH4000SR od firmy Shin-Etsu

² od firmy Degussa

Pro určení rozpouštěcího profilu takto připravených tablet se použije postup z příkladu 2. Jako standard se použije 50 µg/ml amisulpridové báze. Získají se následující výsledky:

hodina	1	2	3	4	6	8	10	12	14
% rozpuštěno	24	34	41	46	56	67	77	84	90

Schopnost tablet plavat se testuje pomocí způsobu popsaného v příkladu 1. Začaly plavat po 2 minutách a plavaly nejméně 120 minut.

Příklad 5

Tablety s kontrolovaným uvolňováním obsahující amisulprid

Plovoucí tablety se připravily podle postupu popsaného v příkladu 1.

Získané tablety obsahovaly (% hmotnostní):

amisulprid	41,9 %
hydroxypropylmethylcelulóza ¹	20,0 %
stearylfumarát sodný	2,0 %
stearát hořečnatý	1,0 %
bezdodý citrát monosodný	20,0 %
hydrogenhličitan sodný	15,0 %
Aérosil silica 200 ²	0,1 %

¹ hydroxypropylmethylcelulóza 90 SH4000SR od firmy Shin-Etsu

² od firmy Degussa

Pro určení rozpouštěcího profilu takto připravených tablet se použije postup z příkladu 1; přičemž se upraví časy odebrání vzorků. Získají se následující výsledky:

hodina	0,5	1	1,5	2	2,5	3	4
% rozpuštěno	40	35	63	70	78	88	100

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Farmaceutický prostředek pro zadržení v žaludku v y z n a -
č u j í c í s e t í m , že obsahuje:
 - (a) aktivní složku, která se skládá z benzamidu nebo soli benzamidu,
 - (b) systém generující oxid uhličitý a
 - (c) prostředek pro umožnění částečného zadržení oxidu uhličitého generovaného jmenovaným systémem pro generování oxidu uhličitého.
2. Prostředek podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m , že benzamidem je tiaprid nebo jedna z jeho solí.
3. Prostředek podle nároku 1 a 2 v y z n a č u j í c í s e t í m , že benzamidem je hydrochlorid tiapridu.
4. Prostředek podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m , že benzamidem je amisulprid, jedna z jeho solí, jeden z jeho enantiomerů nebo sůl jednoho z enantiomerů, jako je (D)-vínan (S)-(-)-amisulpridu.
5. Prostředek podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m , že benzamidem je sulpirid, jedna z jeho solí, jeden z jeho enantiomerů nebo sůl jednoho z jeho enantiomerů.
6. Prostředek podle kteréhokoli z nároků 1 až 5 v y z n a č u -
j í c í s e t í m , že systém generující oxid uhličitý zahrnuje nejméně jedno činidlo generující oxid uhličitý a nejméně jednu kyselou sloučeninu vybranou ze skupiny, kterou tvoří monokarboxylové kyseliny, polykarboxylové kyseliny a částečné soli polykarboxylových kyselin.
7. Prostředek podle nároku 6 v y z n a č u j í c í s e t í m , že činidlo generující oxid uhličitý je uhličitán alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin, jako je uhli-

čitan vápenatý nebo hydrogenuhlíčitan alkalického kovu, jako je hydrogenuhlíčitan sodný.

8. Prostředek podle kteréhokoli z nároků 6 a 7 v y z n a č u - j í c í s e t í m , že kyselou sloučeninou je kyselina vinná, kyselina jantarová, kyselina citronová nebo jedna z jejich částečných solí, jako citrát monosodný.
9. Prostředek podle kteréhokoli z nároků 1 až 8 v y z n a č u - j í c í s e t í m , že prostředek umožňující částečné zadržení oxidu uhličitého generovaného jmenovaným systémem generujícím oxid uhličitý obsahuje nejméně jeden hydrofilní polymer.
10. Prostředek podle kteréhokoli z nároků 9 v y z n a č u j í - c í s e t í m , že hydrofilním polymerem je derivát celulózy, zejména hydroxypropylcelulóza, hydroxypropylmethylcelulóza a jejich směsi.
11. Prostředek podle kteréhokoli z nároků 1 až 10 v y z n a - č u j í c í s e t í m , že je přítomen ve formě plovoucích tablet.

14.10.99

3640-99

1/1

OBR. 1

