

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2002 - 2883

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **28.02.2001**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **03.03.2000**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/517887**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16.04.2003**
(Věstník č. 4/2003)

(86) PCT číslo: **PCT/IB01/00279**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/064183**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/495

A 61 K 9/00

A 61 K 9/20

(71) Přihlašovatel:

**RANBAXY LABORATORIES LIMITED, New Delhi,
IN;**

(72) Původce:

Talwar Naresh, New Delhi, IN;
Staniforth John N., Bath, GB;
Rampal Ashok, Puniab, IN;
Mukherji Gour, Haryana, IN;
Vishwanathan Badri N., Chennai, IN;
Khera Brij, Princeton, NJ, US;

(74) Zástupce:

**Matušková Martina Mgr., Mendlovo nám. 1a, Brno,
60300;**

(54) Název přihlášky vynálezu:

Formulace ve formě tablety

(57) Anotace:

Tabletová formulace určená k orálnímu podávání jednou denně lidem za účelem řízeného uvolňování ciprofloxacinu, která obsahuje farmaceuticky účinné množství ciprofloxacinu, od asi 0,1 % do asi 8,0 % činidla upravujícího viskozitu a/nebo želatinačního činidla od asi 5,0 % do asi 15 % plynatvorného činidla a asi 3,0 % až asi 15 % nadouvadla, kde uvedená procenta jsou hmotnostní procenta kompozice.

Formulace ve formě tablety¹

~~Řízený systém přísunu léčiva pro orální podávání ciprofloxacinu jednou denně.~~

Oblast techniky

Vynález se zabývá farmaceutickou kompozicí ve formě tablet nebo tobolek, která zajišťuje kombinaci prostorového a časového řízení přísunu léčiva, specificky léčiva ciprofloxacinu, pacientovi za účelem dosažení účinných léčebných výsledků. Farmaceutická kompozice sestává z ciprofloxacinu, plynotvorného činidla, nadouvadla a obsahuje buď viskolyzační činidlo nebo želatinační činidlo. Nadouvadlo patří do skupiny sloučenin s vysokou absorpcí, které se běžně označují jako superdisintegranty. Do této skupiny sloučenin patří například příčně zesítený polyvinylpyrrolidon a příčně zesítená sodná sůl karboxymethylcelulózy. Viskolyzační činidlo je vysoce viskózní materiál, který po kontaktu s žaludečními šťávami zachycuje plyn produkovaný plynotvorným činidlem. Viskolyzační činidlo obsahuje například sacharidovou gumu, například xanthanovu gumu nebo ether celulózy, například hydroxypropylmethylcelulózu (methocel). Želatinační činidlo je s výhodou příčně síťovatelný želatinační činidlo, jako je vodou rozpustná sůl jedné nebo více kyselin polyuronových, například alginát sodný.

Vylepšený řízený systém přísunu léčiva podle vynálezu je určen pro účinný přísun ciprofloxacinu pacientovi po určitou dobu (časové řízení) a z konkrétní části trávicího traktu pacienta (prostorové řízení). Vylepšený řízený systém přísunu léčiva zamezuje nedostatečnému využití dávky organismem a zajišťuje nejlepší terapeutické využití podávání ciprofloxacinu dané osobě.

Odborníkům v oboru je dobře známé, že u nemocí, které vyžadují násobné dávky daného léčiva, se musí hladiny léčiva v krvi udržovat nad jejich minimální účinnou hladinou a pod jejich minimální hladinou toxicity, aby bylo dosaženo požadovaných terapeutických účinků a přitom se zabránilo nežádoucím toxickým účinkům a vedlejší účinky byly minimální. Jakmile je hladina léčiva v krvi v tomto rozmezí, léčivo se z těla odstraňuje určitou rychlostí. Řízený systém přísunu léčiva je obvykle navržen na dodávání léčiva touto určitou rychlostí; udržují se bezpečné a účinné hladiny v krvi a udržují se po dobu, kdy systém dodává léčivo touto rychlostí. Řízený přísun léčiva obvykle vede k podstatně stabilnějším hladinám účinné ingredience v krvi v porovnání s neřízenými fluktuacemi, které lze pozorovat při podávání násobných dávek konvenčních dávkových forem s rychlým uvolňováním

pacientovi. Řízený přísun léčiva vede k optimální terapii a nejenom že snižuje frekvenci dávkování, ale může také snížit závažnost a frekvenci vedlejších účinků.

Výše uvedené základní systémy řízeného přísunu léčiva jsou odborníkům v oboru dobře známy. V posledních desetiletích byly velké snahy o vyvinutí nových farmaceuticky funkčních a terapeuticky účinných řízených systémů přísunu léčiva. Pozornost se upírala zvláště na orálně podávané řízené systémy přísunu léčiva z důvodu snadného podávání orální cestou a stejně tak z důvodu snadné a ekonomické výroby orálních dávkových forem, jako jsou například tablety a tobolky. Bylo vyvinuto několik různých řízených systémů přísunu léčiva založených na různých mechanismech uvolňování. Tyto orální řízené systémy přísunu léčiv jsou založeny na různých funkčních principech a mají různé názvy, jako například systémy řízené rozpouštěním, difúzně řízené systémy, iontově-výměnné pryskyřice, osmoticky řízené systémy, systémy s matricí podléhající rozkladu, pH-nezávislé formulace, systémy řízené bobtnáním a jim podobné.

Orálně podávaný řízený systém přísunu léčiva se při postupu zažívacím traktem setkává se širokou škálou velmi rozdílných podmínek, jako je například pH, intenzita promíchávání a složení žaludečních a střevních šťáv. V ideálním případě orálně podávaný řízený systém přísunu dodává léčivo konstantní a reprodukovatelnou rychlostí neohledně na různé podmínky. Bylo proto vynaloženo značné úsilí pro vytvoření orálně podávaných řízených systémů přísunu, které by překonaly tyto nedostatky a dodávaly léčivo konstantní rychlostí při postupu trávicím traktem.

Odborníkům v oboru je známo, že léčivo nemusí být absorbováno se stejnou intenzitou po celé délce trávicího traktu, a že absorpce léčiva v tračníku je obvykle nejistá a neúčinná. Některé léky jsou absorbovány pouze v žaludku nebo horních částech tenkého střeva. Dalším důležitým faktorem, který může nepříznivě ovlivnit funkci orálně podávaného řízeného systému přísunu léčiva je to, že dávková forma může být rychle transportována z více absorbujících horních oblastí střeva do spodních oblastí, ve kterých je léčivo absorbováno hůře. V případech, kdy se léčivo neabsorbuje jednotně podél trávicího traktu, nemusí být tedy rychlost absorpce léčiva konstantní, přestože systém přísunu léčiva dodává léčivo konstantní rychlostí do trávicích šťáv. Zejména v případech, kde má léčivo jasně vyhraněné „absorpční okénko“, což znamená, že léčivo je absorbováno pouze ve specifických oblastech žaludku a horních částech tenkého střeva, nemusí být kompletně absorbováno při

podávání ve formě typického orálně podávaného řízeného systému přísunu léčiva. Je zřejmé, že pro léčivo s takovým „absorpčním okénkem“ je potřeba zajistit nejen dopravu léčiva řízenou rychlostí, ale také udržet léčivo v horních částech trávicího traktu po dlouhou dobu.

U.S. Patent č. 5 651 985 firmy Bayer AG, popisuje kompozici obsahující farmakologicky aktivní složku, farmaceuticky přijatelný pomocný činidlo, polyvinylpyrrolidon a polymer kyseliny methakrylové s číslem kyselosti mezi 100 a 1200 mg KOH/g pevné polymerní substance. Případně může kompozice také obsahovat aditivum tvořící plyn. Kompozice absorbuje množství kyselé vody, které několikanásobně převyšuje její hmotnost a tvoří vysoce nabobtnalý gel vysoké mechanické a objemové stability. Gelotvorný činidlo by měl být postačující k tomu, aby po podání nabobtnal do velikosti, která zabraňuje průchodu vrátníkem po poměrně dlouhou dobu. Alespoň 30 % hmotnostních až 90 % hmotnostních kompozice je tvořeno polymery a proto by dávkové formy obsahující velkou dávku léčiva byly velké a nevhodný pro orální podávání.

V oboru řízených systémů přísunu léčiv je obecně známo, že pro vytvoření konkrétního léčiva dostupného ve formě tablety nebo tobolky podávané jednou denně, je potřeba experimentovat s konkrétním léčivem spolu se specifickými pomocnými látkami. Proto vytvoření formulace na bázi podávání jednou denně z konkrétní pomocné látky v konkrétních relativních množstvích může fungovat pro konkrétní aktivní složku nebo léčivo, ale pro jiný léčivo pravděpodobně fungovat nebude.

Nishioka a kol. (JP 06024959) je japonská patentová publikace, která popisuje pokus o uvolňování ciprofloxacinu po delší čas tím, že se nechá tableta obsahující ciprofloxacin suspendovaná v žaludku. Perioda uvolňování u tablety od Nishioka je tak nízká, že za 24 hodin se rozpustí pouze 46 % (viz graf). Praktickým a významným účinkem tohoto pomalého rozpouštění je to, že formulace Nishioka by nemohla být účinná jako formulace s ciprofloxacinem podávaná jednou denně.

Z těchto důvodů není žádný z dříve popsanych orálních řízených systémů přísunu léčiva plně vyhovující jako formulace pro řízené uvolňování ciprofloxacinu při podávání jednou denně.

Dosavadní stav techniky

Předmětem tohoto vynálezu je poskytnut farmaceutickou kompozici ve formě tablet nebo tobolek, která tvoří formulaci s řízeným uvolňováním ciprofloxacinu pro podávání jednou denně takovou, že:

- a. tvoří a zachycuje plyn v hydratované matrici do doby kontaktu s vodným médiem nebo žaludečními šťávami a zadržuje v podstatě homogenní formu v žaludku,
- b. zůstává déle v žaludku a tudíž systém přísunu léčiva zůstává delší dobu v zažívacím traktu,
- c. dodává léčivo řízenou rychlostí tak, aby byl léčivo uvolňován do organismu po dobu stejnou nebo kratší, než je doba, po jakou zůstává systém přísunu léčiva v absorpčních oblastech zažívacího traktu a
- d. poskytuje v porovnání s jinými orálními řízenými systémy přísunu léčiva zvýšenou absorpci léčiva, přičemž se silně absorbuje v horních částech trávicího traktu.

Předmětem tohoto vynálezu je také poskytnout jednou denně podávanou formulaci pro řízené uvolňování ciprofloxacinu, která si zachovává fyzikální integritu, tj. zůstává nedotčená nebo nabývá v podstatě homogenní formy v kontaktu s vodným médiem, i když je množství léčiva velké, a kde je množství polymerů malé v porovnání s ostatními složkami systému. Vynález dále poskytuje jednou denně podávanou formulaci pro řízený přísun ciprofloxacinu, v níž je zabudována velká dávka léčiva bez ztráty kterékoli z jeho výhodných vlastností, které jsou uvedeny dříve, přičemž má systém přijatelnou velikost pro orální podávání.

Podstata vynálezu

Vynález poskytuje novou farmaceutickou kompozici ve formě tablet nebo tobolek, která tvoří jednou denně orálně podávanou formulaci pro řízené uvolňování ciprofloxacinu. Farmaceutická kompozice obsahuje ciprofloxacin, plynotvorné činidlo, nadouvací (např. příčně zesílený polyvinylpyrrolidon nebo příčně zesílená sodná sůl karboxymethylcelulózy), dále obsahuje buď viskolyzační činidlo (např. sacharidovou gumu, jako je xanthanová guma nebo ether celulózy, jako je hydroxypropylmethylcelulóza) nebo želatinační činidlo (např. alginát sodný).

S výhodou obsahuje nový orálně podávaný řízený systém přísunu léčiva, který je farmaceutickou kompozicí ve formě tablet nebo tobolek, farmaceuticky účinné množství ciprofloxacinu, asi 0,1 až 8 hmotn.% viskolyzačního činidla nebo želatinačního činidla nebo obou, asi od 5 % do 15 hmotn.% plynotvorného činidla a asi od 3 do 15 hmotn.% nadouvadla.

Výhodněji je množství viskolyzačního činidla nebo želatinačního činidla nebo obou asi od 0,2 do 5 % a množství nadouvadla je v rozmezí asi od 3 % do 15 %.

Nejlépe se vynález vztahuje na jednu denně podávanou formulaci ve formě tablety pro orální podávání lidem, která slouží pro řízené uvolňování ciprofloxacinu, a která obsahuje farmaceuticky účinné množství ciprofloxacinu, alginát sodný asi od 0,2 do 0,5 %, xanthanovu gumu asi od 0,5 do 2,0 %, asi od 10,0 do 25 % hydrogenuhličitanu sodného a asi 5,0 % do 20 % příčně zesítěného polyvinylpyrrolidonu, kde zmíněná procenta jsou hmotnostní z celkové hmotnosti kompozice, kde poměr alginátu sodného ke xanthanově gumě je asi 1:1 až asi 1:10.

Zde použitá nadouvadla (příčně zesítěný polyvinylpyrrolidon nebo příčně zesítěná sodná sůl karboxymethylcelulózy) patří do třídy sloučenin známé jako superdisintegranty, které obvykle podporují rozklad tablety absorpcí velkého množství vody přičemž tableta botná. Tato expanze, stejně jako hydrostatický tlak, způsobují rozpraskání tablety. U tablety, která také obsahuje plynotvornou složku (což může být plynotvorný pár), by se dalo očekávat, že se tableta rozpadne ihned po kontaktu s vodnou tekutinou, pokud rovnou nepraskne. Pozoruhodné je, že v přítomnosti okamžitě reagujícího viskolyzačního činidla a/nebo želatinačního činidla se tvořící plyn zachytí a super-disintegrant se chová jako nadouvadlo, které nabobtná s výhodou na dvojnásobek původního objemu. Proto kombinace plynotvorného činidla, nadouvadla, které je prakticky superdisintegrant a viskolyzačního činidla nebo želatinačního činidla umožňuje, že se formulace chová jako řízený systém přísunu léčiva. Navíc postupem času želatinační činidlo a/nebo viskolyzační činidlo tvoří příčně zesítěnou třídímenzionální molekulární síť vedoucí k hydrodynamicky vyrovnanému systému, který se zachytí v žaludku a uvolňuje léčivo po delší dobu.

Překvapivě se zjistilo, že tableta nebo tobolka vytvořená z formulace vynálezu se zadržuje po delší dobu v žaludku (místní řízení) než dříve známé tablety s hydrofilní matricí, vzplývavé tobolky a bioadhezivní tablety, pokud jsou tyto systémy podávány s jídlem. Formulace vynálezu vede k uvolňování léčiva do lépe

absorbujících oblastí trávicího traktu, tj. spíše do žaludku a tenkého střeva než do střeva tlustého, kde je absorpce léčiva slabá nebo nejistá. Proto lze očekávat, že pokud se léčivo uvolňuje konstantní a řízenou rychlostí, bude se také absorbovat víceméně konstantní rychlostí.

Ještě překvapivější zjištění je, že i pro léčivo absorbované pouze v horní části trávicího traktu (tj. od žaludku dolů k lačníku), jako je ciprofloxacin, poskytuje formulace podle vynálezu požadovanou absorpci takovou rychlostí, že účinné hladiny v plazmě se udržují delší dobu a formulace je obzvláště vhodná pro podávání jednou denně (časové řízení). Navíc formulace poskytuje zvýšenou absorpci léčiva v porovnání s jinými orálními řízenými systémy přísunu léčiva, jako jsou tablety s hydrofyní matricí a vzplývavé tobolky. Toho se dosáhne nastavením periody uvolňování léčiva tak, aby byla zhruba stejná nebo kratší, než doba zadržení tablet na místě absorpce. Tableta nebo tobolka tedy neprojde kolem „absorpčního okénka“ dříve, než uvolnění veškeré léčivo, čímž je získána maximální biologická dostupnost.

Formulace podle vynálezu obsahuje ciprofloxacin, nadouvadlo a viskolyzační činidlo nebo želatinační činidlo nebo oboje. Dohromady tyto složky tvoří hydratovanou gelovou matrici. Formulace dále obsahuje plynotvorné činidlo takovou, že se plyn (obvykle CO_2 , ale v některých případech SO_2) tvoří řízeně a zachycuje se v hydratované gelové matrici. Nadouvadlo, které patří do skupiny sloučenin zvané superdisintegranty, absorbuje velké množství tekutiny a způsobuje značné nabobtnání matrice. Plyn tvořený plynotvorným činidlem také způsobuje expanzi matrice. Přesto je nabobtnání matrice podle vynálezu řízeno viskolyzačním prostředkem a/nebo želatinačním činidlem, které se chovají stejně jako prostředky řídící bobtnání a také jako prostředky řídící uvolňování léčiva.

Vlastnosti hydratované gelové matrice lze modifikovat změnou poměru množství nadouvadla, viskolyzačního činidla a/nebo želatinačního činidla a plynotvorného činidla bez ztráty fyzické integrity hydratovaného gelového systému. Proto lze kompozici nastavit na optimální rychlost uvolňování ciprofloxacinu. Také se zjistilo, že při podávání s jídlem se taková kompozice déle zadržuje v žaludku, takže se zadržuje déle v trávicím traktu bez ztráty její fyzikální soudržnosti.

Vytvářený plyn ovlivňuje přísun léčiva z tablet nebo tobolek způsobem, který doposud není dostatečně vysvětlen. Například mezi příklady faktorů, které mohou ovlivnit dodávání léčiva patří:

- a. přítomnost plynu zachyceného v matrici může ovlivnit délku difúzní cesty léčiva, a řídit tak uvolňování;
- b. přítomnost plynu zachyceného v matrici může ovlivnit rychlost eroze povrchu hydratované gelové matrice a tak vykazuje jak hydrodynamický účinek tak i účinek řízení uvolňování;
- c. vzrůstající tlak a přítomnost plynu ovlivňuje vnitřní strukturu hydratovaného gelu a tak vykazuje jak hydrodynamický účinek, tak i účinek řízení uvolňování a
- d. přítomnost zachyceného plynu a jeho zvyšující se tlak ovlivňují vlévání kyselých žaludečních šťáv póry matrice a tak řídí uvolňování.

Je třeba si uvědomit, že plyn tvořený v malém objemu matrice může vytvořit vysoký tlak. Pokud tento tlak překročí kapilární tlak tvořený povrchovým napětím vodné kapaliny, vodná kapalina z pórů bude vytlačena a plyn expanduje, dokud se vnitřní tlak plynu nevyrovná tlaku kapilárnímu. Tento jev proto ovlivní rychlost hydratace matrice a hraje roli v určení rychlosti uvolňování léčiva. V systémech které příčně síťují to bude také mít vliv na vývoj struktury gelu.

Jednotlivé složky nové formulace jsou dále popsány detailněji.

Léčivo

Farmaceutická kompozice podle vynálezu je ve formě tablet nebo tobolek, které umožňují řízení rychlosti přísunu (tj. konkrétně časového řízení) ciprofloxacinu. Vynález je obzvláště vhodný pro řízení rychlosti dodávání léčiva jako je ciprofloxacin, který nevykazuje jednotné rozpouštění a absorpci po celé délce trávicího traktu.

Nová farmaceutická kompozice je nejvhodnější pro řízený přísun léčiv, která jsou absorbována pouze v horních částech trávicího traktu se specifickým absorpčním okénkem (tj. místní řízení), tj. u ciprofloxacinu (který je absorbován pouze v oblasti od žaludku po lačník). Farmaceutická kompozice je obzvláště vhodná pro ciprofloxacin, protože absorpce léčiva je závislá na charakteristikách rozpouštění. Ciprofloxacin se rozpouští při nižších hodnotách pH a proto je absorpční okénko převážně v žaludku nebo horních částech tenkého střeva. V případě takových léčiv jako je ciprofloxacin nemine tableta „absorpční okénko“ dříve, než se uvolní veškeré léčivo, čímž je dosaženo maximální biologické dostupnosti.

Ve vynálezu lze použít samotný ciprofloxacin nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl nebo ester. Množství ciprofloxacinu v kompozici je stejné jako při

běžném podáváníí po danou dobu. Farmaceutická kompozice podle vynálezu může obsahovat velkou dávku léčiva. Proto se množství ciprofloxacinu použité ve vynálezu obvykle pohybuje od asi 0,5 mg do asi 1 200 mg.

Plynotvorné činidlo

Plynotvorné činidlo obsahuje substanci, která při kontaktu s žaludeční šťávou produkuje plyn. Mezi příklady plynotvorných činidel, které lze použít ve vynálezu, patří uhličitany jako například uhličitán vápenatý, uhličitán draselný nebo uhličitán sodný a hydrogenuhličitany jako například hydrogenuhličitán sodný.

Plynotvorné činidlo interaguje s kyselým zdrojem za urychlení kontaktem s vodou nebo s žaludeční šťávou a tvoří oxid uhličitý, který se zachycuje v hydratované gelové matrici bobtnající kompozice. Plynotvorná činidla, jako jsou například uhličitany nebo hydrogenuhličitany, mohou být přítomna v množstvích od asi 5 % do asi 15 % hmotnosti kompozice.

Tyto soli lze použít samotné nebo v kombinaci se zdrojem kyseliny jako pár. Zdroj kyseliny může být jedna nebo více jedlých organických kyselin, sůl jedlé organické kyseliny, nebo jejich směs. Mezi příklady organických kyselin, které lze použít jako zdroj kyseliny podle vynálezu, patří: kyselina citrónová nebo její soli jako citrát sodný nebo citrát vápenatý; kyselina jablečná, kyselina vinná, kyselina jantarová, kyselina fumarová, kyselina maleinová, nebo jejich soli; kyselina askorbová nebo její soli jako je askorbát sodný nebo vápenatý; glycin, sarkozin, alanin, taurin, kyselina glutamová a jim podobné. Mezi příklady solí organických kyselin, které lze použít ve vynálezu jako zdroj kyseliny, patří monoalkalická sůl organické kyseliny, která má více než jednu karboxylovou funkční skupinu, bialkalická kovová sůl organické kyseliny, která obsahuje více než dvě kyselé karboxylové funkční skupiny a jim podobné. Zdroj kyseliny může být obsažen v množství od asi 0,5 % do 15 % hmotnostních, s výhodou od asi 0,5 % do asi 10 % hmotnostních a výhodněji od asi 0,5 % do asi 5 % hmotnostních celkové hmotnosti kompozice.

Nadouvadlo

Farmaceutická kompozice podle vynálezu obsahuje nadouvadlo, které je schopné nabobtnat na objem větší, než je objem původní, při styku s vodnou kapalinou, jako je například trávicí šťáva. Nadouvadlem je s výhodou příčně zesílený

polyvinylpyrrolidon; mezi další nadouvadla patří příčně zesítená sodná sůl karboxymethylcelulózy a jim podobné. Tyto sloučeniny patří do třídy sloučenin známé jako superdisintegranty. Nadouvadlo, které obvykle nabobtná na několiknásobek svého původního objemu ve vodě, vykazuje řízené bobtnání v přítomnosti viskolyzačního činidla a/nebo želatinačního činidla. Nadouvadlo může být obsaženo v množství od asi 3 % do asi 15 % hmotnostních celkové hmotnosti kompozice. Výhodněji může být nadouvadlo přítomné v množství od asi 5 % do asi 15 % hmotnostních celkové hmotnosti kompozice.

Viskolyzační činidlo a želatinační činidlo

Farmaceutická kompozice podle vynálezu obsahuje viskolyzační činidlo, které po kontaktu s trávicí šťávou okamžitě viskolyzuje a zachycuje plyn tvořený plynotvorným činidlem. Viskolyzační činidlo s výhodou obsahuje sacharidovou gumu, jako je například xanthanová guma. Mezi další příklady sacharidových gum patří tragant, karaya guma, guarová guma, arabská guma a podobné. Také lze použít estery celulózy o střední až vysoké viskozitě, jako je hydroxypropylmethylcelulóza. Ve vynálezu se zjistilo, že xanthanová guma pomáhá udržet integritu tablety při míchání ve vodném mediu a že pomáhá udržet uvolňování léčiva.

Farmaceutická kompozice podle vynálezu obsahuje buď viskolyzační činidlo nebo želatinační činidlo nebo oboje. Želatinačním činidlem je s výhodou alginát sodný. Želatinační činidlo postupem času příčně síťuje a tvoří stabilní strukturu, která zachycuje generovaný plyn. Proto se s postupem času želatinační činidlo stane hydrodynamicky vyváženým systémem, takže se matrice zadržuje v žaludku po delší čas. Současné použití viskolyzačního činidla a želatinačního činidla poskytuje nepřímou difúzní cestu pro léčivo, což vede k řízenému uvolňování léčiva.

Viskolyzační činidlo a/nebo želatinační činidlo jsou s výhodou přítomny v množství od asi 0,1 % do asi 8 % hmotnostních z celkové hmotnosti kompozice. Výhodněji jsou viskolyzační činidlo a/nebo želatinační činidlo přítomny v množství od asi 0,2 % do asi 5 % hmotnostních celkové hmotnosti kompozice.

Úspěšné využití již tak malých množství viskolyzačního činidla a/nebo želatinačního činidla, jako je xanthanová guma při zajištění integrity tablety je překvapivé z toho pohledu, že farmaceutická kompozice vynálezu obsahuje plynotvornou složku a nadouvadlo, které je nejčastěji použito jako disintegrant. Odborníci si dobře uvědomují, že obě složky mohou způsobit rychlý rozpad tablet.

Tablety obsahující hydroxypropylcelulózu v množstvích přibližně stejných jako je množství sacharidové gumy ve vynálezu se při míchání v kyselém mediu rozpadají do 10 až 15 minut. Takový rozpad může vést k „dose dumping“ efektu, tj. k rychlému uvolňování velkého množství léčiva ze systému, přičemž tento efekt je obzvláště nežádoucí, protože systémy s řízeným dodáváním léčiva obsahují v běžné formulaci několikanásobné množství léčiva. Granule vznikající jako výsledek rozpadu se také uvolní z žaludku za kratší dobu, než neporušené tablety. Vynález zabraňuje takovému rozpadu použitím malých množství viskolyzačního činidla, jako je heteropolysacharidová guma, aby tablety nebo tobolky obsahující vysokou dávku léčiva měly přijatelnou velikost pro orální podávání.

Ve výhodných provedeních vynálezu je viskolyzačním prostředkem xanthanová guma. Xanthanová guma, známá také jako guma z kukuřičného cukru, je biosyntetická polysacharidová guma o velké molekulové hmotnosti (cca 2×10^6) produkovaná aerobní fermentací čisté kultury cukru s Xanthomonas campestris. Je obzvláště enzymaticky rezistentní.

Ve výhodných příkladech provedení vynálezu má xanthanová guma velikost částic takovou, aby alespoň 50 % hmotnostních prošlo přes síto 44 μm mesh (Sieve č. 325, ASTM). Ve výhodnějších příkladech provedení vynálezu má xanthanová guma velikost částic takovou, aby všechny prošly přes síto 44 μm mesh (Sieve č. 325, ASTM).

Viskolyzační činidlo je s výhodou přítomno v množství od asi 0,1 % do asi 8 % hmotnostních celkové hmotnosti kompozice. Výhodněji je viskolyzační činidlo přítomno v množství od asi 0,2 % do asi 5 % hmotnostních z celkové hmotnosti kompozice.

Další pomocné prostředky

Farmaceutická kompozice může také obsahovat další běžné farmaceutické pomocné prostředky, jako jsou například vodou rozpustná rozpouštědla jako je laktóza, dextróza, mannitol, sorbitol a jim podobné; vodou nerozpustná rozpouštědla jako je škrob, mikrokrytalická celulóza, prášková celulóza a jim podobné; nebo lubrikanty jako například mastek, kyselina stearová nebo její sůl, stearan hořečnatý a jim podobné.

Postup přípravy

Farmaceutická kompozice podle vynálezu se připraví smícháním léčiva s plynotvorným činidlem, nadouvadlem a buď viskolyzačním činidlem nebo želatinačním činidlem nebo oběma, s dalšími pomocnými prostředky a lubrikanty. Směs se ihned lisuje do tablet nebo se může plnit do tobolek. Případně se farmaceutická kompozice připraví smícháním předešlých složkou pouze s polovinou lubrikantů. Směs se lisuje mezi válci a poté síťuje pro získání granulí. Granule se poté smísí se zbývajících lubrikanty a plní se do tobolek nebo lisují do tablet.

Následující tabulka ukazuje různé velikosti částic ciprofloxacinové báze (určeno pomocí Malvern Master Sizer) použité v dále popsáných příkladech:

Rozdělení velikosti částic – ciprofloxacinová báze

dávka číslo	1*	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
90 % méně než 25 μm	22,38 μm	9,01 μm	9,61 μm	9,25 μm	5,0 μm	4,52 μm	5,0 μm	5,0 μm	10,31 μm	19,31 μm	11,98 μm
50 % méně než 10 μm	3,13 μm	2,24 μm	2,34 μm	2,31 μm	2,0 μm	1,63 μm	2,0 μm	2,0 μm	3,83 μm	4,91 μm	4,59 μm

Tento materiál byl dodán v hrubozrnné formě. Byl pomlet pro získání požadovaného velikostního rozmezí.

Obal

Farmaceutická kompozice podle vynálezu ve formě tablet může být obalena tenkou vrstvou farmaceutické pomocné látky, která se rychle rozpouští ve vodě. Obalení pomocnou látkou, která je rozpustná ve vodě, vede k rychlejší hydrataci a tvorbě plynu, než při obalení ve vodě rozpustným polymerem a vystupuje zde jako výhodný obal.

Mezi příklady ve vodě rozpustných farmaceutických pomocných látek patří filmotvorné látky jako jsou například polymery eterů celulózy, nebo rozpustná farmaceutická rozpouštědla, jako je například laktóza, sacharóza, dextróza, manitol, xylitol a jim podobné. V příkladu provedení vynálezu je jako ve vodě rozpustná pomocná látka pro obalení s výhodou použita laktóza.

Tablety mohou být obaleny do nárůstu hmotnosti o 1 % do asi 4 %, s výhodou o 1 % až asi 2 %. Obal také pomáhá zakrýt jakoukoliv hořkou příchuť spojenou s léčivem.

Vynález je dále ilustrován, ale není omezen, následujícími příklady:

Stručný popis obrázků

Obr. 1 je graf ilustrující průměrnou koncentraci léčiva ciprofloxacinu s volnou bází a HCl soli ciprofloxacinu v krevním séru v závislosti na čase, v případě, že je vložen do orálního řízeného systému přísunu léčiva v porovnání s tabletami CiproTM (Bayer Corp.) s okamžitým uvolňováním, které jsou dnes běžně v prodeji.

Obr. 2 a 3 jsou grafy ilustrující průměrnou koncentraci ciprofloxacinu s volnou bází v krevní plazmě v závislosti na čase, v případě, že je vložen do orálního řízeného systému přísunu léčiva v porovnání s tabletami CiproTM s okamžitým uvolňováním při nasycení a nalačno.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Tento příklad ilustruje vynález v případě, kdy je aktivní složkou ciprofloxacin hydrochlorid. Ciprofloxacin je příkladem léčiva, který se absorbuje pouze v horních částech střeva. Farmaceutická kompozice je uvedena v tabulce 1.

Tabulka 1

Složka	hmotnost (mg/tableta)	hmotn. %
ciprofloxacin hydrochlorid monohydrát	598,47	55,16
xanthanová guma	20,00	1,84
alginát sodný (Kelton LVCR)	15,00	1,38
příčně zesíťená karboxymethylcelulóza (Ac-Di-Sol)	110,00	10,14
hydrogenuhličitan sodný	230,00	21,20
mikrokrystalická celulóza (Avicel PH 101)	16,53	1,52
chlorid sodný	25,0	2,30
kyselina citrónová	20,0	1,84
křížově zesíťená polyakrylová kyselina (Carbopol 971P)	10,0	0,93
mastek	10,00	0,93
stearan hořečnatý	20,00	1,84
aerosil	10,00	0,93
celkem	1085,00	100 %

Smísí se ciprofloxacin, xanthanová guma, alginát sodný, příčně zesíťená karboxymethylcelulóza, hydrogenuhličitan sodný, mikrokrystalická celulóza, chlorid sodný, kyselina citrónová a polovina lubrikantů a sítuje přes síto (British Standard Sieve (BSS) č. 44). Směs se slisuje mezi válci a výlisek se sítuje přes (BSS č. 22) a získají se granule. Granule se smísí se zbytkem lubrikantů a Carbopolem a poté se stlačí na tablety. Tablety se obalí sprejováním vodnou obalovou kompozicí, která obsahuje 15,8 % hmotnostních laktózy, 3,18 % hmotnostních mastku a 1,587 % hmotnostních titanové běloby do nárůstu hmotnosti 1 % až do 1,5%.

Tablety se zkoumají na rozpustnost v 0,1 N HCl za použití USP Apparatus 1 s rychlostí bubnu 100 ot./min. Výsledky rozpouštění jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 2

čas (hod)	uvolnění v kumulativních procentech
1	21,16
2	33,22

4	58,72
6	74,6
8	85,83
10	93,58

Příklad 2

Tento příklad ilustruje vynález v případě, kdy aktivní složkou je ciprofloxacinová báze. Farmaceutická kompozice je uvedena v tabulce 3.

Tabulka 3

složka	hmotnost (mg/tabletu)	hmotn.% tablety	hmotn.% léčiva
ciprofloxacinová báze	1000,00	71,43	100,0
xanthanová guma (Ketrol TF)	15,00	1,07	1,5
alginát sodný (Kelton LVCR)	10,00	0,71	1,0
příčně zesítný polyvinylpyrolidon (Kollidon CL-M)	150,00	10,71	15,0
hydrogenuhličitan sodný	200,00	14,28	20,0
stearan hořečnatý	15,00	1,07	1,5
mastek	10,00	0,71	10,0
celkem	1400,00	100	—

Ciprofloxacin se sítuje přes British Standard Sieve (BSS) č. 22. Xanthanová guma, alginát sodný, hydrogenuhličitan sodný, crospovidon a polovina množství lubrikantů, jmenovitě stearan hořečnatý a mastek, se prosévají přes síto (BSS č. 44). Všechny výše uvedené přesáté složky se jednotně promísily, slisovaly na válcovém lisu a výlisky se přesily přes síto (BSS č. 18), čímž byly získány granule. Zbývající stearan hořečnatý a mastek se proseli přes síto (BSS č. 60) a smísili s granulemi a omezenou částí jemných granulí (jemnější než BSS č. 60) a poté se stlačily na tablety. Tablety se případně obalí pomocí spreje vodnou obalovou kompozicí, která obsahuje 15,8 % hmotnostních laktózy, 3,18 % hmotnostních mastku a 1,587 % hmotnostních titanové běloby až do nárůstu hmotnosti 1 % až 1,5 %.

Výsledky rozpouštění jsou uvedeny v tabulce 4.

Tabulka 4

čas (hodiny)	uvolnění v kumulativních procentech
1	24,9
2	37,8
4	60,5
6	80,6
8	85,4
10	98,8

Příklad 3

Tento příklad ilustruje vynález v případě, kdy aktivní složkou je ciprofloxacin hydrochlorid. Farmaceutická kompozice je uvedena v tabulce 5.

Tabulka 5

složka	hmotnost (mg/tableta)	hmotn. %
ciprofloxacin hydrochlorid monohydrát	600,00	61,54
xantanová guma (Keltrol TF)	10,00	1,02
alginát sodný (Kelton LVCR)	25,00	2,57
příčně zesíťovaná karboxymethylcelulóza (Ac-Di-Sol)	60,00	6,16
hydrogenuhličitan sodný	250,0	25,64
mikrokrytalická celulóza (Avicel PH 101)	15,00	1,54
mastek	5,00	0,52
stearan hořečnatý	10,00	1,02
celkem	975,00	100 %

Tablety byly připraveny jak je popsáno v příkladě 1, s výjimkou toho, že Ac-Di-Sol se přidal mezi granule. Tablety byly testovány na rozpouštění, jak je uvedeno v příkladě 1. Výsledky rozpouštění jsou uvedeny v tabulce 6.

Tabulka 6

čas (hodiny)	uvolnění v kumulativních procentech
1	28,16
2	38,32
4	52,37
6	64,03
8	74,23
10	82,80

Příklad 4

Gastrická retence a studie biologické dostupnosti

Tento příklad demonstruje, že tablety připravené podle vynálezu jsou v žaludku zadržovány po delší dobu.

Bioadhezivní tableta byla připravena jako dvouvrstvá tableta. Složení vrstvy léčiva je uvedeno v tabulce 7 a složení bioadhezivní vrstvy je uvedeno v tabulce 8.

Tabulka 7

složka	hmotnost (mg/tableta)
ciprofloxacin hydrochlorid monohydrát	599,99
hydroxypropylcelulóza-L	20,00
střední fosforečnan sodný	25,00
kyselina citrónová	25,00
mastek	7,00
stearan hořečnatý	15,00
Aerosil 200	10,00
celkem	701,99

Tabulka 8

složka	hmotnost (mg/tableta)
hydroxypropyl metylcelulóza (Methocel K4M)	215,00
příčně zesíťená polyakrylová kyselina (Carbopol 934 P)	75,00
střední fosforečnan vápenatý	145,00

benzoát sodný	8,00
mastek	2,00
Aerosil-200	2,50
Sunset Yellow	2,50
celkem	405,00

Tablety byly připraveny běžnými způsoby míchání, válcování, sítování, mísení s lubrikanty a stlačením do dvouvrstevných tablet. Do bioadhezivní vrstvy se zapojí 70 mg síranu barnatého jako rentgen-kontrastní medium. Studie gastrické retence bioadhezivních dvouvrstevných tablet byly provedeny na zdravých mužských dobrovolnících, kterým byly podány dvě tablety po běžné snídani. Periodicky byly snímány rentgenové snímky. Bioadhezivní tablety byly zadrženy v žaludku po dobu od 2,5 hodiny do 3,5 hodiny.

Také byly připraveny tablety s hydrofilní matricí, jejichž složení je uvedeno v tabulce 9.

Tabulka 9

složka	hmotnost (mg/tableta)
ciprofloxacin hydrochlorid monohydrát	599,9
hydroxypropyl metylcelulóza (Methocel K4M)	20,00
hydroxypropylcelulóza-L	40,00
kyselina citrónová	25,00
střední fosforečnan sodný	25,00
mastek	10,00
stearan hořečnatý	10 00
celkem	729,99

Do výše uvedené kompozice bylo také přidáno 70 mg síranu barnatého. Tablety byly připraveny běžnými způsoby míchání, válcování, sítování, míchání s lubrikanty a stlačením do tablet.

Dále byly připraveny vzplývavé tobolky obsahující kompozici, která je uvedena v tabulce 10.

Tabulka 10

složka	hmotnost (mg/tobolka)
ciprofloxacin hydrochlorid monohydrát	599,99
hydroxypropylmethylcelulóza (Methocel K4M)	30,00
hydroxypropylcelulóza-L	30,00
kyselina citrónová	5,00
střední fosforečnan sodný	5,00
mastek	4,00
stearan hořečnatý	6,00
celkem	679,99

Do výše uvedené kompozice bylo přidáno 50 mg síranu barnatého. Studie gastrické retence bioadhezivních dvouvrstevných tablet byly provedeny na zdravých mužských dobrovolnících, kterým byly podány dvě tablety/tobolky po běžné snídani. Periodicky byly snímány rentgenové snímky. Tablety s hydrofilní matricí byly zadrženy po dobu od 2 hodin do 2,5 hodiny a vzplývavé tobolky po dobu 3,5 hodiny až 4,5 hodiny.

Studie gastrické retence byly také provedeny pro formulaci s ciprofloxacinovou bází o podobném složení, jak je uvedeno v příkladě 2. Dobrovolníkům byly podány dvě tablety po běžné snídani. Snímáním magnetické rezonance se potvrdilo, že tablety podle vynálezu se v žaludku zadržely po dobu od 5 hodin do 7 hodin.

V dalším experimentu byla provedena náhodná, křížově provedená pilotní studie biologické dostupnosti o třech léčeních a třech periodách pro formulaci A (dvě tablety s 500 mg ciprofloxacin hydrochloridu pro podávání jednou denně, připravené podle příkladu 1), pro formulaci B (tablety s 1000 mg volné ciprofloxacinové báze pro podávání jednou denně, připravené podle příkladu 2) a pro referenční formulaci R (CiprofloxacinTM(Bayer Corp.) s obsahem 500 mg ve formě tablet s okamžitým uvolňováním podávaných dvakrát denně). Tablety byly podávány 30 minut po běžné snídani. Profil průměrné časové závislosti koncentrace v séru je uveden na obr. 1. Obr.1 je založen na následujících hodnotách, které jsou uvedeny dále v tabulce 11.

Tabulka 11

čas (hodiny)	průměrná koncentrace (mcg/ml)		
	A	B	C
0	0,0000	0,0000	0,0000
0,5	*	*	0,30000
1	0,0489	0,3720	1,8379
1,5	*	*	2,0779
2	0,1557	0,9940	1,8546
2,5	*	*	1,6348
3	1,1806	1,5004	1,3731
4	2,7070	2,1164	1,0868
5	2,8478	1,8898	0,7638
6	1,7944	1,3594	0,5404
8	1,2467	0,9494	0,3579
10	0,9367	0,7855	0,2323
12	0,6503	0,8714	0,1687
12,5	*	*	0,1594
13	*	*	0,3916
13,5	*	*	0,8982
14	0,4171	0,6831	1,0993
14,5	*	*	1,1432
15	*	*	1,3889
16	0,2753	0,4826	1,1187
17	*	*	0,9377
18	0,1901	0,3812	0,7633
20	*	*	0,4864
22	*	*	0,3766
24	0,1039	0,1778	0,2825

A: 500 mg x 2 OD Fed (FDA Meal)

B: 1000 mg OD, Fed (FDA Meal)

R: 500 mg b.i.d. Fed (FDA Meal)

*pro OD formulaci nebyly tyto vzorkovací body zkoumány)

Obě jednou denně podávané formulace (A i B) vykazují zvýšení absorpce v porovnání s tabletami s okamžitým uvolňováním (R). Z toho lze odvodit, že doba uvolňování léčiva do žaludeční tekutiny byla nastavena tak, aby retenční čas tablet na místě absorpce byl zhruba stejný nebo kratší než doba uvolňování. Dále formulace B vykazovala takový profil časové závislosti koncentrace v séru, který by byl vhodný pro jednou denně podávanou formulaci, protože maximální koncentrace v séru byla porovnatelná s maximální koncentrací pro léčivo s okamžitým uvolňováním a efektivní koncentrace léčiva v séru se udržovaly po delší dobu.

Příklad 5

V některých ohledech nevykazovala formulace B předchozího příkladu tak dobré výsledky jako dvakrát denně podávané Cipro™ 500 mg tablety. Například plocha pod křivkou nad minimální inhibiční koncentrací (Area Under the Curve above the Minimum Inhibitory Concentration – AUC above MIC) pro formulaci B byla menší než pro běžné Cipro™ tablety.

Byla vyvinuta vylepšená jednou denně podávaná formulace s 1 000 mg volné ciprofloxacinové báze („OD“ formulace), jejíž kompozice je uvedena v tabulce 12. V OD formulaci je množství želatinačního činidla (alginát sodný) asi o polovinu vyšší, než u formulace B (0,49 % oproti 1,0 %).

Tabulka 12

složky	hmotnost (mg/tableta)	hmotn. % léčiva
ciprofloxacinová báze	1000,0	69,9
alginát sodný	5,0	0,34
xanthanová guma	15,0	1,03
hydrogenuhličitan sodný	200,0	13,74
příčně zesítněný polyvinylpyrolidon (Kollidon CL-M)	176,8	12,15
stearan hořečnatý	33,0	2,26
mastek	10,0	0,68
celkem	1440	100

Tablety byly připraveny ze složek uvedených v tabulce 12 a byly zkoumány na rozpustnost, jak bylo uvedeno dříve. Překvapivě bylo pozorováno, že *in vitro* profil rozpouštění OD formulace (tabulka 13) vykazoval mnohem rychlejší uvolňování, než u formulace B. Tedy více než 80 % léčiva u OD tablet se uvolnilo během 4 hodin v porovnání s 8 hodinami pro formulaci B. Porovnejte tabulku 12 s tabulkou 13.

Tabulka 13

čas (hodiny)	uvolňování v kumulativních procentech
1	35,49

2	53,61
4	82,33
6	98,72

Průměrná retence OD tablet v žaludku byla studována snímáním magnetické rezonance a bylo zjištěno, že je 5,33 hodiny, což dobře koreluje s 6-ti hodinovým profilem rozpouštění těchto tablet.

Pro porovnání farmakokinetických a farmakodynamických parametrů této jednou denně podávané formulace byla provedena náhodná, vyrovnaná a křížově provedená studie biologické dostupnosti o třech periodách u 12 zdravých, dospělých mužských jedinců mezi 18 – 45 lety, kde byla podávána jedna dávka OD tablet s 1000 mg ciprofloxacinu 30 minut po běžné snídani s vysokým obsahem tuků. Okamžité uvolňování CiproTM tablet bylo testováno jak při podmínkách nasycení, tak i nenasycení.

Při podmínkách nasycení byly podány dvě orální dávky 500 mg CiproTM tablet s okamžitým uvolňováním. První orální dávka byla podána do 30 minut po snídani s vysokým obsahem tuků a druhá dávka byla podána 12 hodin po jídle s vysokým obsahem tuků (hlavní jídlo dne).

Při podmínkách hladovění byly podávány dvě orální dávky 500 mg tablet CiproTM s okamžitým uvolňováním. První orální dávka byla podána nalačno po noci a druhá orální dávka byla podána o 12 hodin později, avšak alespoň čtyři hodiny po lehkém jídle.

Výsledky studie jsou ukázány na obr. 2 a 3, kde obr. 2 ukazuje koncentraci v pazmě u OD tablet (nasycení) oproti CiproTM (nasycení) a obr. 3 ukazuje koncentraci v pazmě OD tablet (nasycení) oproti CiproTM (nalačno). Obr. 2 a 3 jsou založeny na následujících hodnotách, které jsou dále uvedeny v tabulce 14 a tabulce 15, v tomto pořadí.

Tabulka 14

čas (hodiny)	průměrná koncentrace (mcg/ml)	
	A	B
0	0,0000	0,0000
0,5	0,2190	*

1	1,0964	0,3430
1,5	1,9702	*
2	2,0397	0,9751
2,5	1,8232	*
3	1,5617	1,6335
4	1,2265	2,6216
5	1,0123	2,9162
6	0,7777	2,0336
8	0,5291	1,4256
10	0,3527	1,3841
12	0,2608	0,9790
12,5	0,3159	*
13	0,4176	*
13,5	0,8401	*
14	1,9238	0,5942
14,5	1,8384	*
15	1,6543	*
16	1,2336	0,4393
17	0,9689	*
18	0,8258	0,3357
20	0,5962	*
22	0,4366	*
24	0,3653	0,1843

A: 500 mg b.i.d. Fed (FDA Meal)

C: 1000 mg OD Fed (FDA Meal)

*pro OD formulaci nebyly tyto vzorkovací body zkoumány

Tabulka 15

čas (hodiny)	průměrná koncentrace (mcg/ml)	
	B	C
0	0,0000	0,0000
0,5	1,3580	*

1	2,4747	0,3430
1,5	2,7413	*
2	2,3684	0,9751
2,5	2,0204	*
3	1,5997	1,6335
4	1,1985	2,6216
5	0,9429	2,9162
6	0,7298	2,0336
8	0,5172	1,4256
10	0,3575	1,3841
12	0,2709	0,9790
12,5	0,9855	*
13	2,5113	*
13,5	2,7718	*
14	2,4376	0,5942
14,5	1,9856	*
15	1,7173	*
16	1,1702	0,4393
17	0,8631	*
18	0,7360	0,3357
20	0,5095	*
22	0,4207	*
24	0,3431	0,1843

B: 500 mg b.i.d. Fed (FDA Meal)

C: 1000 mg OD Fed (FDA Meal)

*pro OD formulaci nebyly tyto vzorkovací body zkoumány

OD formulace vykazala profil časové závislosti koncentrace v plazmě požadovaný pro jednou denně podávanou formulaci tím, v němž maximální plazmová koncentrace (C_{max}) byla porovnatelná s léčivem s okamžitým uvolňováním vykazujícím podobnou rychlost absorpce léčiva. Celková biologická dostupnost léčiva $AUC_{(0-\infty)}$ (plocha pod křivkou) byla také porovnatelná s tabletami

s okamžitým uvolňováním což ukazuje, že veškeré léčivo se uvolňuje z formulace během jeho přítomnosti v žaludku. Viz tabulka 16.

Tabulka 16

studie	C max ($\mu\text{g/ml}$)	AUC ($\mu\text{g.h/ml}$)
ciprofloxacin 1000 mg OD (Fed)	3,04	24,81
Cipro TM 500 mg Bid (Fasted)	3,17	26,28
Cipro TM 500 Mg Bid (Fed)	26,66	22,39

Tabulka 17 ukazuje plochu pod křivkou nad minimální inhibiční koncentrací pro tři hladiny 0,1 $\mu\text{g/ml}$, 0,25 $\mu\text{g/ml}$ a 0,5 $\mu\text{g/ml}$ pro ciprofloxacin OD 1000 mg oproti CiproTM 500 mg bid. Tyto hodnoty pro ciprofloxacin OD byly lepší než pro CiproTM tablety s okamžitým uvolňováním podávané dvakrát denně při nasycení, což ukazuje na lepší terapeutickou účinnost OD formulace při podání jak formy s okamžitým, tak i řízeným, uvolňováním po jídle. Terapeutická účinnost OD tablet při nasycení byla porovnatelná s terapeutickou účinností CiproTM tablet s okamžitým uvolňováním užitým nalačno.

Na základě výše uvedených výsledků na obr. 1, 2 a 3 se předpokládá, že pevná forma dávky s postupným uvolňováním ciprofloxacinu by měla vykazovat farmakokinetickou účinnost, jak bylo naměřeno u průměrné koncentrace v séru, pomocí plochy pod křivkou časové závislosti koncentrace nad minimální inhibiční koncentrací a doby působení nad minimálními inhibičními koncentracemi v séru/plazmě ne nižší, než 70 % v porovnání s dělenými dávkami ekvivalentního množství konvenční pevné formy dávky s ciprofloxacinem pro okamžité uvolňování.

Zatímco byly oba výsledky specificky identifikovány pro 1 000mg tablety, předpokládá se, že 100 – 1 000mg tablety s ciprofloxacinem podávané orálně lidem za nasycení by poskytly křivku koncentrace v séru/plazmě – čas s plochou pod křivkou (pro čas od nuly do nekonečna) v rozmezí od 3,5 $\mu\text{g/ml.h}$ do asi 30 $\mu\text{g/ml.h}$. Obdobně se předpokládá, že 100mg – 1 000mg tablety by poskytly maximální koncentraci v séru/plazmě v rozmezí od asi 0,5 $\mu\text{g/ml}$ do asi 4 $\mu\text{g/ml}$. Dále se předpokládá, že 100mg – 1 000mg tablety by poskytly křivku koncentrace léčiva v

séru/plazmě – čas s plochou pod křivkou (nad minimální inhibiční koncentrací 0,1 µg/ml) v rozmezí od asi 3 do asi 26 µg/ml. Také se předpokládá, že 100mg – 1 000mg tablety by poskytly křivku koncentrace léčiva v séru/plazmě – čas s plochou pod křivkou (nad minimální inhibiční koncentrací 0,25 µg/ml) v rozmezí od asi 2µg/ml.h do asi 22 µg/ml.h. Konečně se předpokládá, že 100mg – 1 000mg tablety by poskytly křivku koncentrace léčiva v séru/plazmě – čas s plochou pod křivkou (nad minimální inhibiční koncentrací 0,5 µg/ml) v rozmezí od asi 1 µg/ml.h do asi 18 µg/ml.h.

Tabulka 17

léčení	0,1 µg/ml.h	0,25 µg/ml.h	0,5 µg/ml.h
ciprofloxacinová báze 1000 mg, OD (Fed)	20,7 ± 4,4	17,4 ± 4,3	13,2 ± 4,1
Cipro TM 2 x 500 mg bid (Fasted)	21,5 ± 3,7	18,0 ± 3,8	13,4 ± 4,0
Cipro TM 2 x 500 mg bid (Fed)	17,68 ± 3,9	14,2 ± 3,9	9,7 ± 3,4

Tudíž malá změna v procentuálním zastoupení hydrofilního polymeru (alginát sodný) od 0,71 hmotn.% kompozice do 0,34 hmotn.% kompozice vedla k dramatickému a nečekanému zlepšení farmakodynamických a farmakokinetických parametrů, což jsou významná měřítko terapeutické účinnosti.

Příklad 6

Příklad ilustruje vynález v případě, kdy aktivní složkou je ciprofloxacinová báze:

Tabulka 18

složka	hnotnost (mg/tableta)	hmotn. %
ciprofloxacin	1012,10	68,53
xanthanová guma	45,0	3,05
hydrogenuhličitan sodný	200	13,54
crospovidon	176,82	11,97

stearan hořečnatý	33	2,23
mastek	10	0,68
celkem	1476,92	100

Tablety se připravily, jak je popsáno v příkladu 2. U tablet se zkoumalo rozpouštění, jak je popsáno v příkladu 1. Výsledky rozpouštění jsou uvedeny v tabulce 19.

Tabulka 19

čas (hodiny)	uvolňování v kumulativních procentech
1	34
2	51,4
4	69,0
6	94,8
8	100,5

Příklad 7

Příklad ilustruje vynález v případě, kdy aktivní složkou je ciprofloxacinová báze:

Tabulka 20

Složka	Hmotnost (mg/tableta)	% hmotnostních
Ciprofloxacin	1012,10	69,47
alginát sodný	25	1,72
hydrogenuhličitan sodný	200	13,73
crospovidon	176,82	12,14
stearan hořečnatý	33	2,27
mastek	10	0,69
celkem	1456,92	100,02

Tablety byly připraveny tak, jak je popsáno v příkladu 2. U tablet bylo testováno rozpouštění jak je popsáno v příkladu 1. Výsledky rozpouštění jsou uvedeny v tabulce 21.

Tabulka 21

čas (hodiny)	uvolňování v kumulativních procentech
1	34,6
2	52
3	68,4
4	79,5
6	92,4
8	95,7

Příklad 8

Příklad ilustruje vynález v případě, kdy aktivní složkou je ciprofloxacinová báze:

Tabulka 22

složka	hmotnost (mg/tableta)	hmotn. %
ciprofloxacin	1012,10	69
alginát sodný	5,0	0,34
hydrogenuhličitan sodný	200	13,63
crospovidon	176,82	12,05
stearan hořečnatý	33	2,25
mastek	10	0,68
Methocel K15M	30	2,04
celkem	1466,92	99,99

Tablety byly připraveny tak, jak je popsáno v příkladu 2. U tablet se testovalo rozpouštění jak je popsáno v příkladu 1. Výsledky rozpouštění jsou uvedeny v tabulce 23.

Tabulka 23

čas (hodiny)	uvolňování v kumulativních procentech
1	43,6
2	57,6
3	74,4

4	87,0
6	97,5
8	100,2

Příklad 9

Příklad ilustruje vynález v případě, kdy aktivní složkou je ciprofloxacinová báze:

Tabulka 24

složka	hmotnost (mg/tableta)	hmotn. %
ciprofloxacin	1015,18	75,15
alginát sodný	5,0	0,37
xanthanová guma	15	1,11
hydrogenuhličitan sodný	200	14,8
crospovidon	72,75	5,39
stearan hořčnatý	33	2,44
mastek	10	0,74
celkem	1350,93	100

Tablety byly připraveny tak, jak je popsáno v příkladu 2. U tablet se testovalo rozpouštění jak je popsáno v příkladu 1. Výsledky rozpouštění jsou uvedeny v tabulce 25.

Tabulka 25

čas (hodiny)	uvolňování v kumulativních procentech
1	39,2
2	54,2
3	72,39
4	84,9
6	100,29

Příklad 10

Příklad ilustruje vynález v případě, kdy aktivní složkou je ciprofloxacinová báze:

Tabulka 26

složka	hmotnost (mg/tableta)	% hmotnostních
ciprofloxacin	1015,18	67,35
alginát sodný	5,0	0,33
xanthanová guma	15	1,0
crospovidon	176,82	11,73
stearan hořečnatý	33	2,19
mastek	10	0,66
uhličitan sodný	252,32	16,74
celkem	1507,32	100

Tablety byly připraveny tak, jak je popsáno v příkladu 2. U tablet bylo testováno rozpouštění tak, jak je popsáno v příkladu 1. Výsledky rozpouštění jsou uvedeny v tabulce 27.

Tabulka 27

čas (hodiny)	uvolňování v kumulativních procentech
1	31,34
2	59,86
3	75,3
4	81,69
6	90,39
8	91,5

Příklad 11

Příklad ilustruje vynález v případě, kdy aktivní složkou je ciprofloxacinová báze:

Tabulka 28

složka	hmotnost (mg/tableta)	hmotn. %
ciprofloxacin	1015,18	69,66
alginát sodný	7,28	0,5
xanthanová guma	15	1,03
hydrogenuhličitan sodný	200	13,72
crospovidon	176,82	12,13
stearan hořečnatý	33	2,26
mastek	10	0,69
celkem	1457,28	99,99

Tablety byly připraveny tak, jak je popsáno v příkladu 2. U tablet se testovalo rozpouštění tak, jak je popsáno v příkladu 1. Výsledky rozpouštění jsou uvedeny v tabulce 29.

Tabulka 29

čas (hodiny)	uvolňování v kumulativních procentech
1	40,06
2	59,26
3	86,19
4	96,39
6	100,2

Příklad 12

Příklad ilustruje vynález v případě, kdy aktivní složkou je ciprofloxacinová báze:

Tabulka 30

složka	hmotnost (mg/tableta)	hmotn. %
ciprofloxacin	1015,18	70,43
alginát sodný	5,0	0,35
xanthanová guma	1,46	0,1
hydrogenuhličitan sodný	200	13,87
crospovidon	176,82	12,27
stearan hořečnatý	33	2,29
mastek	10	0,69
celkem	1441,46	100

Tablety byly připraveny tak, jak je popsáno v příkladu 2. U tablet bylo testováno rozpouštění jak je popsáno v příkladu 1. Výsledky rozpouštění jsou uvedeny v tabulce 31.

Tabulka 31

čas (hodiny)	uvolňování v kumulativních procentech
1	33,34
2	58,94
3	76,11
4	83,91
6	95,7

Příklad 13

Příklad ilustruje vynález v případě, kdy aktivní složkou je ciprofloxacinová báze:

Tabulka 32

složka	hmotnost (mg/tableta)	hmotn. %
ciprofloxacin	1015,18	69,44
alginát sodný	5,0	0,34

xanthanová guma	21,83	1,5
hydrogenuhličitan sodný	200	13,68
crospovidon	176,82	12,1
stearan hořečnatý	33	2,26
mastek	10	0,68
celkem	1461,83	100

Tablety byly připraveny tak, jak je popsáno v příkladu 2. U tablet se testovalo rozpouštění jak je popsáno v příkladu 1. Výsledky rozpouštění jsou uvedeny v tabulce 33.

Tabulka 33

čas (hodiny)	uvolňování v kumulativních procentech
1	44,2
2	61,86
3	87,9
4	98,7
6	106,95

Příklad 14

Příklad ilustruje vynález v případě, kdy aktivní složkou je ciprofloxacinová báze:

Tabulka 34

složka	hmotnost (mg/tableta)	hmotn. %
ciprofloxacin	1016,19	72,51
alginát sodný	5,0	0,36
xanthanová guma	15	1,07
hydrogenuhličitan sodný	145,5	10,38
crospovidon	176,82	12,61
stearan hořečnatý	33	2,35
mastek	10	0,71
celkem	1401,51	99,99

Tablety byly připraveny tak, jak je popsáno v příkladu 2. U tablet se testovalo rozpouštění jak je popsáno v příkladu 1. Výsledky rozpouštění jsou uvedeny v tabulce 35.

Tabulka 35

čas (hodiny)	uvolňování v kumulativních procentech
1	44,46
2	56,8
3	65,91
4	74,19
6	89,31
8	98,49

Dále uvedená tabulka 36 shrnuje výše uvedené příklady 5 – 14 s ohledem na jejich složky a obsahuje profily rozpouštění pro každou formulaci.

Tabulka 36

složka		hmotn. % v příkladu													
	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14					
ciprofloxacínová báze	69,9	68,53	69,47	69,0	75,15	67,35	69,66	70,43	69,44	72,15					
xanthanová guma 0,5 – 2,0	1,03	3,05	nic	nic	1,11	1,0	1,03	0,1	1,5	1,07					
alginát sodný 0,2 – 0,9	0,34	nic	1,72	0,34	0,37	0,33	0,5	0,35	0,34	0,36					
XL polyvinylpyrrolidon 5 – 20	12,15	11,97	12,14	12,05	5,39	11,73	12,13	12,27	12,1	12,61					
hydrogenuhličitan sodný 10 - 25	13,74	13,54	13,73	13,63	14,8	nic	13,72	13,87	13,68	10,38					
uhličitan sodný						16,74									
Methocel K 15 M				2,04											
[poměr xanthan : alginát] 10 : 1 až 1 : 1	3,03 : 1	NA	NA	NA	3 : 1	3,03: 1	2,06:1	0,29:1	4,41:1	2,97:1					
čas (hodiny)	uvolňování v kumulativních procentech														
1	35,49	34,0	34,6	43,6	39,2	31,4	40,06	33,34	44,2	44,46					
2	53,61	51,4	52,0	57,6	54,2	59,86	59,26	58,94	61,86	56,8					
3			68,4	74,4	72,4	75,3	86,19	76,11	87,9	65,91					
4	82,33	69,0	79,5	87,0	84,9	81,69	96,39	83,91	98,7	74,19					
6	98,72	94,8	92,4	97,5	100,29	90,39	100,2	95,7	106,95	89,31					
8		100,5	95,7	100,2		91,5				98,49					

Příklad 15

Příklad ilustruje vynález v případě, kdy aktivní složkou je ciprofloxacinová báze:

Tabulka 37

složka	hmotnost (mg/tableta)	hmotn. %
ciprofloxacin	1015,18	67,98
alginát sodný	5,0	0,003
xanthanová guma	15,0	0,01
crospovidon	176,82	11,84
stearan hořečnatý	33,0	2,21
mastek	10,0	0,67
uhličitan vápenatý	238,27	15,96
celkem	1493,27	98,637

Tablety byly připraveny tak, jak je popsáno v příkladu 2. U tablet se testovalo rozpouštění, jak je popsáno v příkladu 1. Výsledky rozpouštění jsou uvedeny v tabulce 38.

Tabulka 38

čas (hodiny)	uvolňování v kumulativních procentech
1	44,4
2	62,4
3	73,11
4	78,0
6	84,09
8	87,0

Příklad 16

Příklad ilustruje vynález v případě, kdy aktivní složkou je ciprofloxacinová báze:

Tabulka 39

složka	hmotnost (mg/tableta)	hmotn. %
ciprofloxacin	1015,18	69,32
alginát sodný	14,55	0,009
xanthanová guma	15,0	0,01
hydrogenuhličitan sodný	200,0	13,66
crospovidon	176,82	12,07
stearan hořečnatý	33,0	2,25
mastek	10,0	0,68
celkem	1464,55	97,32

Tablety byly připraveny tak, jak je popsáno v příkladu 2. U tablet se testovalo rozpouštění jak je popsáno v příkladu 1. Výsledky rozpouštění jsou uvedeny v tabulce 40.

Tabulka 40

čas (hodiny)	uvolňování v kumulativních procentech
1	37,9
2	45,06
3	65,91
4	71,1
6	78,81

Příklad 17

Příklad ilustruje vynález v případě, kdy aktivní složkou je ciprofloxacinová báze:

Tabulka 41

složka	hmotnost (mg/tableta)	% hmotnostních
ciprofloxacin	1015,18	67,11
alginát sodný	5,0	0,003
xanthanová guma	72,75	4,81
hydrogenuhličitan sodný	200,0	13,22
crospovidon	176,82	11,69
stearan hořečnatý	33,0	2,18
mastek	10,0	0,006
celkem	1512,75	99,019

Tablety byly připraveny tak, jak je popsáno v příkladu 2. U tablet se testovalo rozpouštění jak je popsáno v příkladu 1. Výsledky rozpouštění jsou uvedeny v tabulce 42.

Tabulka 42

čas (hodiny)	uvolňování v kumulativních procentech
1	32,26
2	47,2
3	63,3
4	74,01
6	94,2

Kromě výše uvedených pokusů byly připraveny následující formulace ve formě tablet, jak je popsáno výše. Pro tyto formulace se také zkoumaly charakteristiky rozpouštění a vzplývání. Pro tablety podle následujících formulací bylo zjištěno, že jedna z nich, t. zn. profil rozpouštění nebo charakteristika vzplývání, je neuspokojivá ve srovnání s předchozími příklady.

Tabulka 43

složka	příklad 18	příklad 19
ciprofoxacin	1015,18	1015,18
alginát sodný	0	5,0
xanthanová guma	15,0	0
hydrogenuhličitan sodný	200,0	200,0
crospovidon	176,82	176,82
stearan hořečnatý	33,0	33,0
mastek	10,0	10,0
celkem	1450,00	1440,0
rozpouštění		
čas (hodiny)	uvolňování v kumulativních procentech	
1	68,8	52,5
2	93,2	68,94
3	104,1	90,39
4	-	100,8
6	-	104,79
8	-	-

Tabulka 44

složky	příklad 20	příklad 21	příklad 22	příklad 23	příklad 24
ciprofloxacín	1016,19	1016,19	1012,1	1016,19	1012,1
alginát sodný	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
hydrogenuhličitan sodný	200,0	200,0	200,0	200,0	200,0
crospovidon	176,82	176,82	176,82	176,82	176,82
stearan hořečnatý	33,0	33,0	33,0	33,0	33,0
mastek	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Methocel K15M	15,0	-	-	-	-
gellanová guma (Gelrit)	-	15,0	30,0	-	-
Carrageenan	-	-	-	15,0	45,0
celkem	1456,01	1456,01	1466,92	1456,01	1481,92
rozpouštění					

čas (hodiny)	uvolňování v kumulativních procentech				
1	48,66	50,74	49,6	72,46	88,8
2	63,54	62,86	58,2	81,54	93,2
3	80,31	74,19	67,2	87,09	97,8
4	89,49	80,79	74,4	92,1	99,0
6	100,11	91,71	88,2	96,45	100,2
8	101,7	99,99	95,1	97,11	101,1

Tabulka 45

složky	příklad 25	příklad 26	příklad 27	příklad 28	příklad 29	příklad 30
ciprofloxacin	1015,18	1012,1	1015,18	1012,1	1015,18	1012,1
xanthanová guma	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0
hydrogenuhličitan sodný	200,0	200,0	200,0	200,0	200,0	200,0
crospovidon	176,82	176,82	176,82	176,82	176,82	176,82
stearan hořečnatý	33,0	33,0	33,0	33,0	33,0	33,0
mastek	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Carbopol 971 P	5,0	10,0	-	-	-	-
methylcelulóza	-	-	5,0	20,0	-	-
Eudragit EPO	-	-	-	-	5,0	30,0
celkem	1455,0	1446,92	1455,0	1456,92	1455,0	1466,92
rozpouštění						
čas (hodiny)	uvolňování v kumulativních procentech					
1	45,2	56,8	74,26	68,2	94,26	101,4
2	59,34	67,0	87,06	83,0	94,94	-
3	71,79	76,8	95,61	92,4	97,89	-
4	80,91	84,9	97,71	95,4	98,79	-
6	92,01	95,1	99,21	99,0	-	-
8	93,0	97,5	100,59	100,8	-	-

Tabulka 46

složka	příklad 31	příklad 32	příklad 33	příklad 34	příklad 35	příklad 36
ciprofloxacin	1015,18	1012,1	1015,18	1012,1	1015,18	1012,1
alginát sodný	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
xanthanová guma	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0
hydrogenuhličitan sodný	200,0	200,0	200,0	200,0	200,0	200,0
stearan hořečnatý	33,0	33,0	33,0	33,0	33,0	33,0
mastek	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Ac-di-sol	176,82	100,0	-	-	-	-
škrobový glykolan sodný	-	-	176,82	125,0	-	-
MCC (Avicel pH 101)	-	-	-	-	176,82	125,0
celkem	1455,0	1375,1	1455,0	1400,1	1455,0	1400,1
rozpouštění						
čas (hodiny)	uvolňování v kumulativních procentech					
1	42,86	47,6	57,46	53,8	67,4	62,6
2	51,4	55,8	65,6	62,4	79,26	74,4
3	60,21	62,4	72,81	70,8	86,7	84,9
4	66,81	67,5	77,19	75,6	91,5	88,2
6	81,09	76,2	84,69	82,4	95,49	94,8
8	87,6	83,1	92,31	88,2	98,79	97,2

Tabulka 47

složka	příklad 37	příklad 38	příklad 39
ciprofloxacin	1015,18	1015,18	1015,18
alginát sodný	5,0	5,0	5,0
xanthanová guma	15,0	15,0	15,0
hydrogenuhličitan sodný	200,0	200,0	200,0
crospovidon	0	261,9	363,75
stearan hořečnatý	33,0	33,0	33,0
mastek	10,0	10,0	10,0

celkem	1278,18	1540,08	1641,93
rozpouštění			
čas (hodiny)	uvolňování v kumulativních procentech		
1	66,66	49,2	57,26
2	79,8	75,66	77,74
3	91,2	96,99	106,2
4	94,71	100,71	-
6	97,59	-	-

Tabulka 48

složky	příklad 40	příklad 41	příklad 42
ciprofloxacin	1016,19	1016,19	1016,19
alginát sodný	5,0	5,0	5,0
hydrogenuhličitan sodný	200,0	200,0	200,0
crospovidon	176,82	176,82	176,82
stearan hořčnatý	33,0	33,0	33,0
mastek	10,0	10,0	10,0
Methocel K15M	15,0	-	-
gellanová guma (Gelrit)	-	15,0	-
Carrageenan	-	-	15,0
celkem	1456,01	1456,01	1456,01
rozpouštění			
čas (hodiny)	uvolňování v kumulativních procentech		
1	48,66	50,74	72,46
2	63,54	62,86	81,54
3	80,31	74,19	87,09
4	89,49	80,79	92,1
6	100,11	91,71	96,45
8	101,7	99,99	97,11

Tabulka 50

složky	příklad 46	příklad 47	příklad 48
ciprofloxacin	1015,18	1015,18	1015,18
alginát sodný	5,0	5,0	5,0
xanthanová guma	15,0	15,0	15,0
hydrogenuhličitan sodný	200,0	200,0	200,0
stearan hořečnatý	33,0	33,0	33,0
mastek	10,0	10,0	10,0
Ac-di-sol	176,82	-	-
škrobový glykolan sodný	-	176,82	-
MCC (avicel pH 101)	-	176,82	-
celkem	1455,0	1455,0	1455,0
rozpouštění			
čas (hodiny)	uvolňování v kumulativních procentech		
1	42,86	57,46	67,4
2	51,4	65,6	79,26
3	60,21	72,81	86,7
4	66,81	77,19	91,5
6	81,09	84,69	95,49
8	87,6	92,31	98,79

Tabulka 51

složky	příklad 49
ciprofloxacin	1015,18
alginát sodný	5,0
xanthanová guma	15,0
crpspovidon	176,82
stearan hořečnatý	33,0
mastek	10,0
hydrogenuhličitan draselný	238,34
celkem	1493,34
rozpouštění	
čas (hodiny)	uvolňování v kumulativních procentech

1	69,06
2	77,74
3	85,2
4	87,0
6	87,0
8	98,1

Tabulka 52

složka	příklad 50	příklad 51
ciprofloxacin	1015,18	1015,18
alginát sodný	0	1,46
xanthanová guma	15,0	15,0
hydrogenuhličitan sodný	200,0	200,0
crospovidon	176,82	176,82
stearan hořečnatý	33,0	33,0
mastek	10,0	10,0
celkem	1450,00	1451,46
rozpouštění		
čas (hodiny)	uvolňování v kumulativních procentech	
1	68,8	51,46
2	93,2	65,34
3	104,1	84,36
4	-	92,79
6	-	97,41

Tabulka 53

složka	příklad 52
ciprofloxacin	1015,18
alginát sodný	5,0
hydrogenuhličitan sodný	200,0
crospovidon	176,82
stearan hořečnatý	33,0
mastek	10,0

celkem	1440,0
rozpouštění	
čas (hodiny)	uvolňování v kumulativních procentech
1	52,5
2	68,94
3	90,39
4	100,8
6	104,79

Tabulka 54

složka	příklad 53	příklad 54	příklad 55	příklad 56
ciprofloxacin	1015,18	1016,19	1015,18	1015,18
alginát sodný	5,0	5,0	5,0	5,0
xanthanová guma	15,0	15,0	15,0	15,0
hydrogenuhličitan sodný	0	72,75	291,0	436,5
crospovidon	176,82	176,82	176,82	176,82
stearan hořečnatý	33,0	33,0	33,0	33,0
mastek	10,0	10,0	10,0	10,0
celkem	1255,0	1328,76	1546,0	1691,5
rozpouštění				
čas (hodiny)	% uvolňování			
1	73,06	50,86	49,0	42,46
2	73,7	63,6	72,14	74,66
3	-	73,89	96,3	96,6
4	94,8	83,7	103,8	104,1
6	87,9	93,51	-	-
8	-	98,19	-	-

I když byl vynález popsán pomocí odkazů na specifické příklady, bylo to pouze pro ilustrační účely. Odborníkům budou zřejmá mnohá alternativní provedení, která také spadají do rozsahu vynálezu.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Formulace ve formě tablety pro orální podávání jednou denně lidem za účelem řízeného uvolňování ciprofloxacinu, **vyznačující se tím, že** obsahuje farmaceuticky účinné množství ciprofloxacinu, od 0,1 do 8,0 hmotn.% viskolyzačního činidla a/nebo želatinačního činidla, od 5,0 % do 15 hmotn.% plynotvorného činidla a 3,0 hmotn.% až 15 hmotn.% nadouvadla, přičemž hmotnostní procenta jsou vztažena k celkové hmotnosti kompozice.
2. Formulace ve formě tablety pro orální podávání jednou denně lidem za účelem řízeného uvolňování ciprofloxacinu, **vyznačující se tím, že** obsahuje farmaceuticky účinné množství ciprofloxacinu, od 0,2 % do 5,0 hmotn.% viskolyzačního činidla a/nebo želatinačního činidla, od 5,0 % do 15 hmotn.% plynotvorného činidla a 5,0 hmotn.% až 15 hmotn.% nadouvadla, přičemž hmotnostní procenta jsou vztažena k celkové hmotnosti kompozice.
3. Formulace nároku 1 nebo 2, **vyznačující se tím, že** viskolyzační činidlo je buď sacharidová guma, nebo etery celulózy.
4. Formulace nároku 3, **vyznačující se tím, že** sacharidová guma je xanthanová guma a eter celulózy je hydroxypropyl methylcelulóza (methocel).
5. Formulace nároku 1 nebo 2, **vyznačující se tím, že** želatinačním činidlem je alginát sodný.
6. Formulace nároku 1 nebo 2, **vyznačující se tím, že** obsahuje buď viskolyzační činidlo, nebo želatinační činidlo nebo obojí.
7. Formulace nároku 6, **vyznačující se tím, že**, viskolyzačním činidlem je xanthanová guma.

8. Formulace nároku 3, **vyznačující se tím, že** se plynotvorné činidlo vybere ze skupiny sestávající z hydrogenuhličitanu sodného, uhličitanu vápenatého, uhličitanu sodného a jejich směsí.
9. Formulace nároku 3, **vyznačující se tím, že** nadouvadlem je příčně zesítený polyvinylpyrrolidon.
10. Formulace určená k orálnímu podávání jednou denně lidem za účelem řízeného uvolňování ciprofloxacinu, **vyznačující se tím, že** obsahuje farmaceuticky účinné množství ciprofloxacinu, od 0,2 do 0,5 hmotn.% alginátu sodného, od 0,5 do 2,0 hmotn.% xanthanové gumy, od 10,0 do 25% hydrogenuhličitanu sodného a 5,0 hmotn.% až 20 hmotn.% příčně zesíteného polyvinylpyrrolidonu, přičemž hmotnostní procenta jsou vztažena k celkové hmotnosti kompozice, hmotnostní poměr alginátu sodného a xanthanové gumy je od 1:1 do 1:10.
11. Formulace nároku 10, **vyznačující se tím, že** obsahuje 69,9 hmotn.% ciprofloxacinové báze, 0,34 hmotn.% alginátu sodného, 1,03 hmotn.% xanthanové gumy, 13,7 hmotn.% hydrogenuhličitanu sodného, 12,1 hmotn.% příčně zesíteného polyvinylpyrrolidonu a případně další farmaceutické pomocné látky.
12. Formulace nároku 10, **vyznačující se tím, že** je ve formě tablet.
13. Formulace homogenní tablety pro orální dodávání jednou denně lidem **vyznačující se tím, že** se sestává z jedné vrstvy, přičemž k řízenému uvolňování ciprofloxacinu dochází v žaludku nebo horních částech tenkého střeva, která obsahuje farmaceuticky účinné množství ciprofloxacinu, od 0,2 do 0,5 hmotn.% alginátu sodného, od 0,5 do 2,0 hmotn.% xanthanové gumy, od 10,0 do 25 hmotn.% hydrogenuhličitanu sodného a 5,0 do 20 hmotn.% příčně zesíteného polyvinylpyrrolidonu, přičemž hmotnostní procenta jsou vztažena k celkové hmotnosti kompozice, hmotnostní poměr alginátu sodného a xanthanové gumy je v rozmezí od 1:1 do 1:10.

14. Formulace nároku 13, **vyznačující se tím, že** obsahuje 69,9 hmotn.% ciprofloxacinové báze, 0,34 hmotn.% alginátu sodného, 1,03 hmotn.% xanthanové gumy, 13,7 hmotn.% hydrogenuhličitanu sodného, 12,1 hmotn.% příčně zesíťeného polyvinylpyrrolidonu a případně další farmaceutické pomocné látky.
15. Formulace tablety pro orální podávání jednou denně lidem pro řízené uvolňování ciprofloxacinu v žaludku nebo horních částech tenkého střeva, **vyznačující se tím, že** obsahuje farmaceuticky účinné množství ciprofloxacinu, od 0,2 do 0,5 hmotn.% alginátu sodného, od 0,5 do 2,0 hmotn.% xanthanové gumy, od 10,0 do 25 hmotn.% hydrogenuhličitanu sodného, a od 5,0 do 20 hmotn.% příčně zesíťeného polyvinylpyrrolidonu a případně další farmaceutické pomocné látky, přičemž hmotnostní procenta jsou vztažena k celkové hmotnosti kompozice, hmotnostní poměr alginátu sodného a xanthanové gumy je mezi 1:1 a 1:10, kde zmíněné složky přítomné v poměrných množstvích se nacházejí v jedné vrstvě.
16. Formulace podle nároku 15, **vyznačující se tím, že** obsahuje 69,9 hmotn.% ciprofloxacinové báze, 0,34 hmotn.% alginátu sodného, 1,03 hmotn.% xanthanové gumy, 13,7 hmotn.% hydrogenuhličitanu sodného, 12,1 hmotn.% příčně zesíťeného polyvinylpyrrolidonu a případně další farmaceutické pomocné látky.
17. Formulace nároku 15 **vyznačující se tím, že** je ve formě tablet.
18. Tabletová formulace pro orální podávání jednou denně lidem, **vyznačující se tím, že** k řízenému uvolňování ciprofloxacinu dochází v žaludku nebo horních částech tenkého střeva, přičemž obsahuje farmaceuticky účinné množství ciprofloxacinu, od 0,2 do 0,5 hmotn.% alginátu sodného, od 0,5 do 2,0 hmotn.% xanthanové gumy, od 10,0 do 25 hmotn.% hydrogenuhličitanu sodného, a od 5,0 do 20 hmotn.% příčně zesíťeného polyvinylpyrrolidonu, přičemž hmotnostní procenta jsou vztažena k celkové hmotnosti kompozice, hmotnostní poměr alginátu sodného a xanthanové gumy je v rozmezí od 1:1 do 1:10.

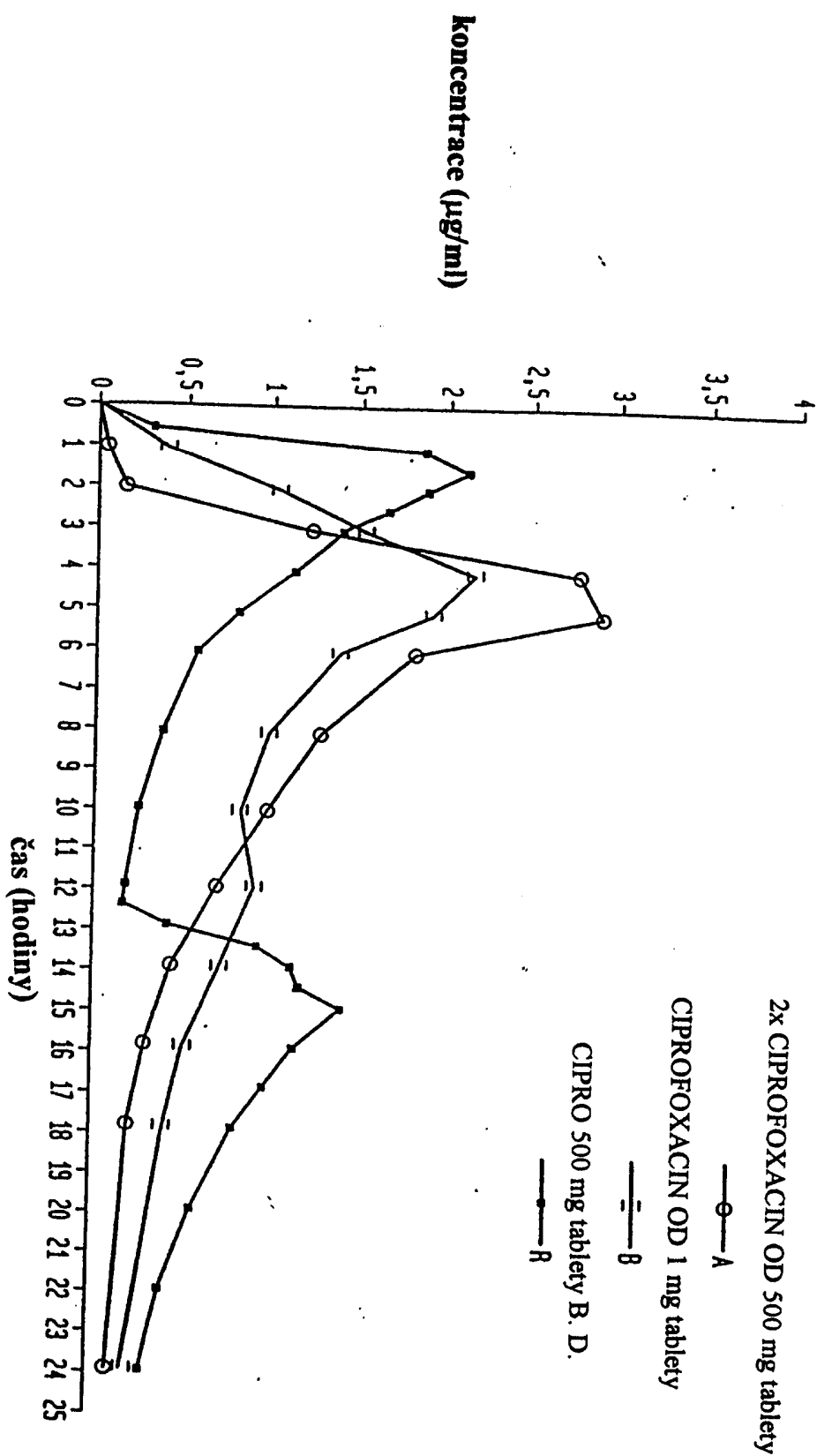
19. Formulace podle nároku 18, **vyznačující se tím, že** obsahuje 69,9 hmotn.% ciprofloxacinové báze, 0,34 hmotn.% alginátu sodného, 1,03 hmotn.% xanthanové gumy, 13,7 hmotn.% hydrogenuhličitanu sodného, 12,1 hmotn.% příčně zesíťného polyvinylpyrrolidonu a případně další farmaceutické pomocné látky.
20. Formulace podle nároku 18, **vyznačující se tím, že** je ve formě tablet.
21. Formulace s postupným uvolňováním obsahující ciprofloxacin, **vyznačující se tím, že** uvolňuje více než 50 % léčiva za dobu méně než 4 hodin a uvolňuje více než 60 % léčiva za dobu méně než 8 hodin.
22. Formulace s postupným uvolňováním, **vyznačující se tím, že** obsahuje ciprofloxacin, přičemž uvolňuje více než 50 % léčiva v průběhu 2 až 4 hodin a uvolňuje více než 60 % léčiva v průběhu 4 až 8 hodin.
23. Formulace nároku 22, **vyznačující se tím, že** je vhodná pro profil podávání jednou denně.
24. Formulace nároku 23, **vyznačující se tím, že** je ve formě tablety nebo tobolky.
25. Formulace nároku 24, **vyznačující se tím, že** je ve formě tablety, která je pokryta farmaceuticky přijatelnou pomocnou látkou.
26. Formulace s postupným uvolňováním, **vyznačující se tím, že** obsahuje 100 až 1 000 mg ciprofloxacinu a farmaceuticky přijatelných pomocných látek, kde celková hmotnost jednotky dávky je méně než 2 000 mg.
27. Formulace nároku 26, **vyznačující se tím, že** farmaceuticky přijatelné pomocné látky obsahují viskolyzační činidlo a/nebo želatinační činidlo, plynotvorné činidlo a nadouvadlo.
28. Formulace podle nároku 27, **vyznačující se tím, že** obsahuje od 0,1 do 8,0 hmotn.% viskolyzačního a/nebo želatinačního činidla, 5,0 do 15 hmotn.%

plynotvorného činidla a 5,0 do 15 hmotn.% nadouvadla, přičemž hmotnostní procenta jsou vztažena k celkové hmotnosti kompozice.

29. Formulace podle nároku 28, **vyznačující se tím, že** obsahuje od 0,2 do 5,0 hmotn.% viskolyzačního a/nebo želatinačního činidla, 5,0 do 15 hmotn.% plynotvorného činidla a 5,0 % do 15 hmotn.% nadouvadla, přičemž hmotnostní procenta jsou vztažena k celkové hmotnosti kompozice.
30. Formulace podle nároku 29, **vyznačující se tím, že** viskolyzační činidlo je buď xanthanová guma, nebo hydroxypropyl methylcelulóza (methocel) a želatinační činidlo je alginát sodný.
31. Formulace nároku 30, **vyznačující se tím, že** obsahuje jak viskolyzační činidlo, tak i alginát sodný.
32. Formulace podle nároku 31, **vyznačující se tím, že** viskolyzačním činidlem je xanthanová guma.
33. Formulace podle nároku 28, **vyznačující se tím, že** se plynotvorné činidlo vybere ze skupiny sestávající z hydrogenuhličitanu sodného, uhličitanu vápenatého, uhličitanu sodného a jejich směsí.
34. Formulace podle nároku 28, **vyznačující se tím, že** nadouvadlem je příčně zesíťný polyvinylpyrrolidon.
35. Formulace podle nároku 26, **vyznačující se tím, že** je vhodná pro profil podávání jednou denně.
36. Formulace podle nároku 26, **vyznačující se tím, že** je ve formě tablety nebo tobolky.
37. Formulace podle nároku 26, **vyznačující se tím, že** je ve formě tablety, která je pokrytá farmaceuticky přijatelnou pomocnou látkou.

38. Pevná dávková forma ciprofloxacinu s postupným uvolňováním, **vyznačující se tím, že** při orálním podávání u lidí za nasycení poskytuje střední sérum/plazmovou koncentraci, plochu pod časovou závislostí sérum/plazmová koncentrace nad minimálními inhibičními koncentracemi a doby působení nad minimálními inhibičními sérum/plazmovými koncentracemi ne nižší, než 70 % v porovnání s dělenými dávkami ekvivalentního množství konvenční pevné formy dávky s ciprofloxacinem pro okamžité uvolňování.
39. Pevná dávková forma s postupným uvolňováním podle nároku 38, **vyznačující se tím, že** při orálním podávání lidem při nasycení, poskytuje časovou závislost sérum/plazmové koncentrace léčiva s plochou pod křivkou, pro čas od nuly do nekonečna, v rozsahu od 3,5 do 30 $\mu\text{g/ml.h}$.
40. Pevná dávková forma s postupným uvolňováním podle nároku 38, **vyznačující se tím, že** při orálním podávání lidem při nasycení, poskytuje střední sérum/plazmovou koncentraci v rozsahu od 0,5 do 4 $\mu\text{g/ml}$.
41. Pevná dávková forma s postupným uvolňováním podle nároku 38, **vyznačující se tím, že** při orálním podávání lidem při nasycení poskytuje časovou závislost sérum/plazmové koncentrace léčiva s plochou pod křivkou nad minimální inhibiční koncentrací 0,1 $\mu\text{g/ml}$ v rozsahu od 3 do 26 $\mu\text{g/ml.h}$.
42. Pevná dávková forma s postupným uvolňováním nároku 38, **vyznačující se tím, že** při orálním podávání lidem při nasycení poskytuje časovou závislost sérum/plazmové koncentrace léčiva s plochou pod křivkou nad minimální inhibiční koncentrací 0,25 $\mu\text{g/ml}$ v rozsahu od 2 do 22 $\mu\text{g/ml.h}$.
43. Pevná dávková forma s postupným uvolňováním podle nároku 38, **vyznačující se tím, že** při orálním podávání lidem při nasycení poskytuje časovou závislost sérum/plazmové koncentrace léčiva s plochou pod křivkou nad minimální inhibiční koncentrací 0,5 $\mu\text{g/ml}$ v rozsahu od 1 do 18 $\mu\text{g/ml.h}$.

Lineární graf závislosti průměrných koncentrací sérového ciprofloxacinu na čase u zdravých mužů

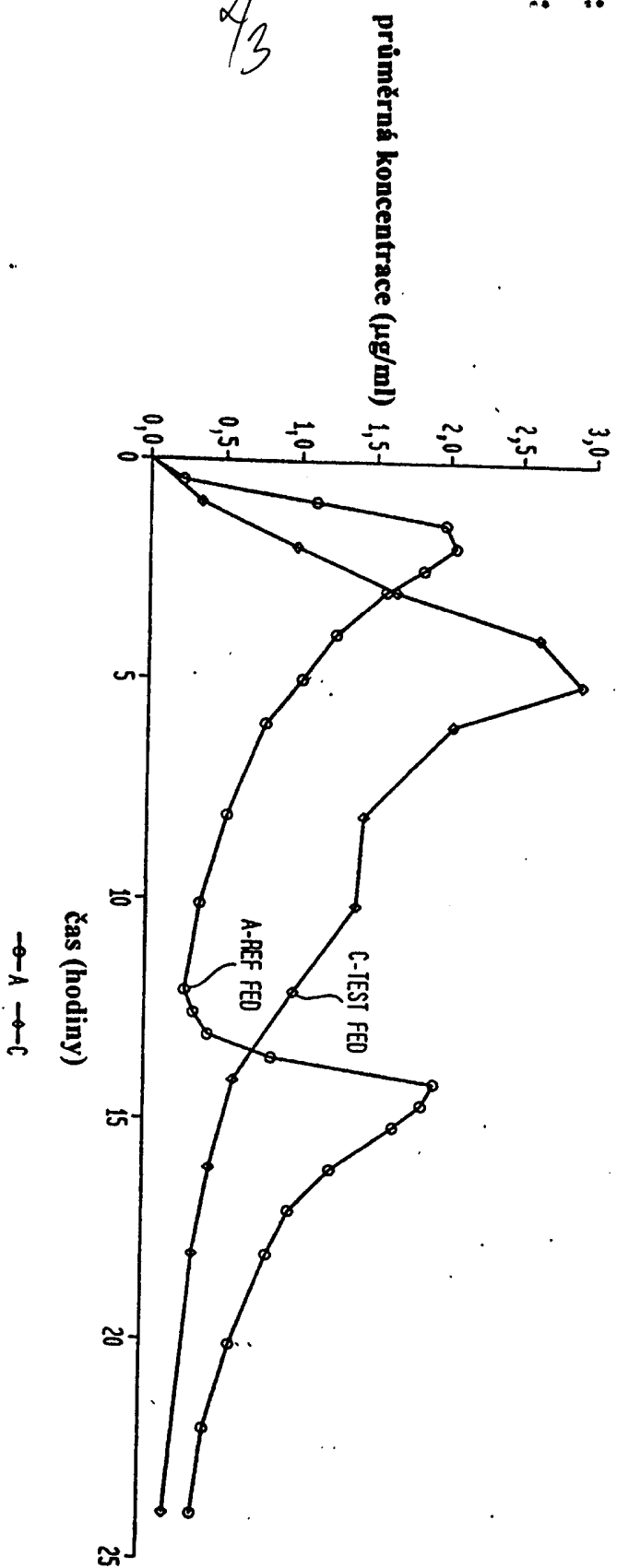


Obř. 1

08.01.03

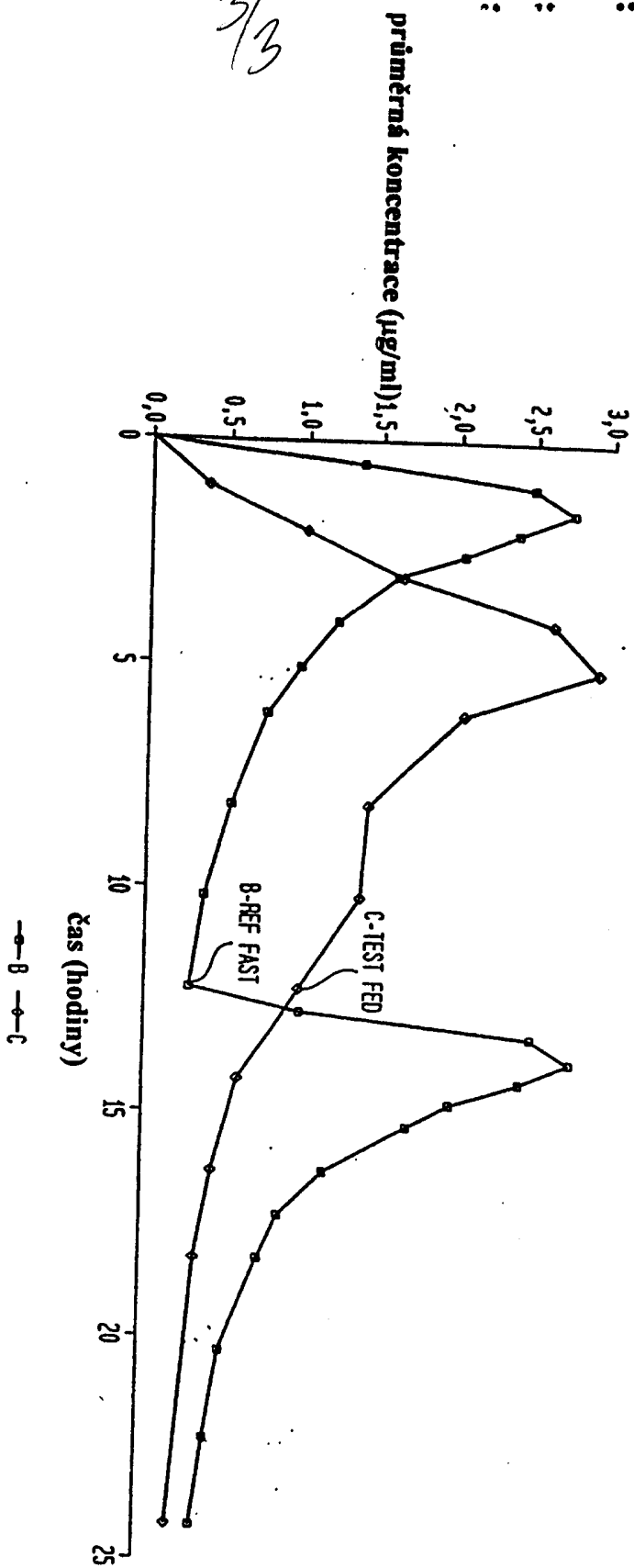
2/3

Lineární graf závislosti koncentrací ciprofloxacinu v plazmě na čase u zdravých mužů (N = 12)
(testované FED (test FED) vůči referenčnímu FED (ref FED))



Obr. 2

3/3



Obr. 3