

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

305 671

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2003-1985**
(22) Přihlášeno: **20.12.2001**
(30) Právo přednosti:
20.12.2000 US 2000 256484
20.12.2000 EP 2000 00610135
(40) Zveřejněno: **12.11.2003**
(Věstník č. 11/2003)
(47) Uděleno: **23.12.2015**
(24) Oznámení o udělení ve věstníku: **03.02.2016**
(Věstník č. 5/2016)
(86) PCT číslo: **PCT/IB2001/002605**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2002/049675**

C08B 37/00 (2006.01)
A61K 47/48 (2006.01)
A61K 31/565 (2006.01)
A61K 47/48 (2006.01)
A61P 15/18 (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)
A61K 47/40 (2006.01)
A61K 31/724 (2006.01)
A61K 31/715 (2006.01)
A61K 31/585 (2006.01)
A61K 31/57 (2006.01)
A61K 31/566 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 31/565 (2006.01)
A61P 15/12 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:

EP 349091 A1; US 4727064; EP 579435 A1; WO 00/21570 A1; US 5798338.

(73) Majitel patentu:
Bayer Intellectual Property GmbH, 40789
Monheim am Rhein, DE

(72) Původce:
Thomas Backensfeld, Berlin, DE
Wolfgang Heil, Stelle, DE
Ralph Lipp, Berlin, DE

(74) Zástupce:
TRAPLOVÁ HAKR KUBÁT
Advokátní a patentová kancelář, Ing. Eduard Hakr,
Přístavní 24, 170 00 Praha 7

(54) Název vynálezu:

**Farmaceutické kompozice obsahující
komplex estrogen-cyklohextrin a způsob její
přípravy**

(57) Anotace:

Farmaceutické kompozice obsahující i) komplex estrogenu a cyklohextrinu v granulátovém přípravku, přičemž v případě, že uvedený granulátový přípravek obsahuje polyvinylpyrrolidon, je přítomen v koncentraci nejvýše 2 % hmotn./hmotn.; a případně ii) jednu či více pomocných látek, přičemž tato kompozice vykazuje takovou stabilitu, že množství uvedeného estrogenu po skladování po dobu 12 měsíců při 40 °C a 75% relativní vlhkosti činí alespoň 85 % hmotn./hmotn., vztaženo k počátečnímu obsahu uvedeného estrogenu, a je vhodná jako antikoncepční prostředek či prostředek pro hormonální substituční terapii u žen, a způsob přípravy této kompozice.

CZ 305671 B6

Farmaceutické kompozice obsahující komplex estrogen–cyklodextrin a způsob její přípravyOblast techniky

5

Předkládaný vynález se týká farmaceutických kompozic a přípravků obsahujících komplex cyklodextrin–estrogen s velmi vysokou chemickou stabilitou estrogenu. Vynález poskytuje při skladování lepší fyzikální stabilitu komplexů cyklodextrin–estrogen a chemickou stabilitu estrogenů, jako je ethinylestradiol.

10

Dosavadní stav techniky

Degradace estrogenů, jako je ethinylestradiol, v běžných farmaceutických produktech je jedním z nejkritičtějších problémů s ohledem na skladovatelnost produktu. Stabilizace estrogenu lze dosáhnout buď zabalením produktu do hermetických obalů, nebo účinněji, jako v předkládaném vynálezu, skutečnou stabilizací farmaceutického produktu.

Farmaceutické produkty obsahující přírodní nebo synteticky připravené pohlaví hormony často obsahují nízké dávky těchto účinných látek. Při malých množstvích účinné látky požadovaných pro jednu dávku pohybujících se často mezi 0,1 a 500 µg je obtížné spolehlivě připravovat jednotkové dávkové formy se stálým množstvím účinného činidla, které by se v rámci jedné šarže nebo mezi šaržemi nelišilo. Tak nelze splnit požadavky na jednotnost obsahu vyhlášené zdravotnickými orgány.

25

Degradace těchto malých množství účinné látky je dalším faktorem, který přispívá k fluktuaci účinné látky v nízkodávkových přípravcích.

Obecně jsou tyto nízkodávkové přípravky obsahující nestabilní účinná činidla problematická, a to pokud jde o jejich přípravu, skladování a použití, a existuje potřeba poskytnutí prostředků pro stabilizaci těchto přípravků.

Komplexace estrogenů s cyklodextriny se rozsáhle používá pro zlepšení stability, rozpustnosti či biologické dostupnosti. Například dokument EP 0 349 091 popisuje kompozice obsahující komplexy 17-β-estradiolu a dimethyl-β-cyklodextrinu pro zlepšení nazálního podávání, Fridriksdotir a kol. (Die Pharmazie, sv. 51, 1996, str. 39 až 42) popisují komplexy cyklodextrinu a 17-β-estradiolu pro zlepšení rozpustnosti ve vodném roztoku za účelem vylepšení sublinguální aplikace. Na zlepšení rozpustnosti se soustředí také dokument US 4 596 795, který se týká komplexu α-, β- a γ-cyklodextrinů a jejich derivátů s testosteronem, progesteronem a estradiolem. Dokument US 4 383 992 popisuje ve vodě rozpustné inkluzní sloučeniny vytvořené komplexací steroidních sloučenin, jako např. estrogenu s beta-cyklodextrinem.

Dokument US 5 798 338 uvádí, že při vytvoření clathrátů (komplexů) β-cyklodextrinu a 17-α-ethinylestradiolu se omezuje oxidativní degradace 17-α-ethinylestradiolu.

45

Nicméně, přestože může komplexace estrogenů s cyklodextriny řešit kritické potíže s ohledem na rozpustnost, biologickou dostupnost a stabilitu, stále ještě zbývají další problémy k vyřešení před tím, než budou komplexy účinných činidel, jako jsou estrogeny, a cyklodextrinů vhodné pro použití ve farmaceutických produktech. Konkrétně jsou komplexy náchylné k rozštěpení na volný estrogen a cyklodextrin, zejména při kontaktu s vodou. Výsledkem fyzikální nestability komplexů cyklodextrin–estrogen jsou významná množství volného estrogenu přítomná v kompozicích například kvůli vystavení vodnému prostředí v průběhu výrobního procesu, zejména během granulace. Následkem toho může dojít k omezení doby použitelnosti kompozice kvůli degradaci volného estrogenu.

50

Navíc se, díky fyzikální nestabilitě komplexu cyklodextrin–estrogen a chemické nestabilitě volného estrogenu, nedosáhlo zamýšlené zlepšené biologické dostupnosti, o níž se usilovalo komplexací estrogenu s cyklodextrinem.

- 5 Za účelem stabilizace kompozic obsahujících komplexy cyklodextrinu a estrogenu byly provedeny rozličné pokusy. Kompozici lze například stabilizovat pomocí stabilizace komplexu samotného. Tak se dokument US 4 727 064 pokouší stabilizovat komplexy použitím amorfních forem komplexu. Alternativně lze komplexy stabilizovat a zvýšit jejich rozpustnost přidáním polymerů k reakčnímu médiu při komplexaci, jak je popsáno v Loftsson a kol. (Int. J. Pharmaceutics, sv. 110, 1994, str. 169 až 177). Také dokument EP 0 579 435 popisuje komplexy estradiolu a cyklodextrinů, přičemž přidání polymerů k reakčnímu médiu zvyšuje stabilitu komplexu.

Kompozice lze stabilizovat také vyhnutím se granulačnímu stupni při výrobním procesu kompozice, jak je popsáno v dokumentu WO 00/21 570.

- 15 V oboru existuje potřeba způsobů přípravy fyzikálně stabilních komplexů cyklodextrinu a estrogenu a kompozic, které zlepšují stabilitu jak komplexu, tak volného estrogenu. Dále v oboru existuje potřeba granulátových přípravků, které poskytují stabilní komplexy cyklodextrin–estrogen.

20

Podstata vynálezu

- Předmětem vynálezu je poskytnout stabilní a homogenní farmaceutický produkt obsahující estrogen, v němž je stabilita estrogenu významně lepší než v běžných produktech, které obsahují komplexní estrogen nebo senzitivní komplexy cyklodextrinu a estrogenu. Degradace estrogenů, jako je ethinylestradiol, v běžných produktech představuje jednu z nejkritičtějších potíží s ohledem na skladovatelnost produktu.

- 30 Překvapivě bylo zjištěno, že se produktů se zlepšenou stabilitou estrogenu dosáhne pomocí komplexace estrogenu a cyklodextrinů, správnou volbou pomocných látek nebo/a vhodnou úpravou výrobního procesu. Následkem toho se zlepšuje skladovatelnost produktu obsahujícího estrogen.

- Proto se předkládaný vynález týká přípravků a kompozic obsahujících komplexy estrogenu a cyklodextrinu, které jsou stabilní, přestože se připravují granulací.

35

- Podle jednoho provedení se předkládaný vynález týká kompozic obsahujících i) komplex estrogenu a cyklodextrinu v granulátovém přípravku, přičemž v případě, že uvedený granulátový přípravek obsahuje polyvinylpyrrolidon, je přítomen v koncentraci nejvýše 2 % hmotn.; a případně ii) jednu či více pomocných látek, přičemž kompozice vykazuje takovou stabilitu, že množství uvedeného estrogenu po skladování po dobu 12 měsíců při 40 °C a 75% relativní vlhkosti činí alespoň 85 % hmotn., vztaženo k počátečnímu obsahu uvedeného estrogenu. Ve výhodném provedení je kompozice stlačena přímo do podoby tablety nebo odpovídajících jednotkových dávkovacích forem.

- 45 Tak lze, na rozdíl od dřívějších zjištění, získat stabilní kompozice obsahující komplex estrogen–cyklodextrin v granulátovém přípravku.

- Kompozice podle předkládaného vynálezu lze použít jako léčiva. V souladu s tím je použití kompozic popsaných níže pro přípravu léčiva pro antikoncepci u žen, pro hormonální substituční terapii nebo pro ošetřování akné či PMDD (premenstruální dysfunkční poruchy) dalším provedením předkládaného vynálezu.

- 55 V širším pojetí se předkládaný vynález týká způsobu zlepšení stability estrogenu ve farmaceutické kompozici, která obsahuje komplex estrogen–cyklodextrin a jednu či více pomocných látek v granulátovém přípravku, přičemž tento způsob zahrnuje stupně: i) vytvoření komplexu uvede-

ného estrogeneru a cyklodextrinu; a ii) smíchání uvedeného komplexu s jednou či více pomocnými látkami za granuláčních podmínek tak, že relativní vlhkost konečného granulátu nepřekročí 60 %, stanoveno při teplotě mezi 20 a 40 °C; přičemž v případě, že je jednou či více pomocnými látkami polyvinylpyrrolidon, je v kompozici přítomen v koncentraci nejvýše 2 % hmotn.

5

Nakonec se předkládaný vynález týká způsobu přípravy kompozice obsahující granulátový přípravek komplexu estrogeneru a cyklodextrinu, při němž příprava granulátového přípravku zahrnuje stupně, při nichž:

- i) se získá komplex uvedeného estrogeneru a cyklodextrinu;
- 10 ii) komplex a jedna či více pomocných látek se vloží do granulátoru; a
- iii) na vložený komplex a jednu či více pomocných látek se za granuláčních podmínek aplikuje kapalina tak, že se získá granulát s relativní vlhkostí nepřekračující 60 %, stanoveno při teplotě mezi 20 a 40 °C,
- přičemž v případě, že je jednou či více pomocnými látkami polyvinylpyrrolidon, je v kompozici
- 15 přítomen v koncentraci nejvýše 2 % hmotn.

Termín „komplex“ má znamenat komplex estrogeneru a cyklodextrinu, v němž je molekula uvedeného estrogeneru alespoň částečně vsunuta do dutiny jedné cyklodextrinové molekuly. Dále může být molekula estrogeneru alespoň částečně vsunuta do dutiny více cyklodextrinových molekul a 20 dvě části jediné estrogenové molekuly mohou být každá vsunuta do jedné cyklodextrinové molekuly tak, že poměr mezi cyklodextrinem a estrogenem činí 2:1. Proto lze komplex nazvat jako inkluzní komplex (clathrát) estrogeneru a cyklodextrinu. Podobně může komplex obsahovat více než jednu molekulu estrogeneru alespoň částečně vsunutou do jedné či více cyklodextrinových molekul, kde jsou například dvě estrogenové molekuly alespoň částečně vsunuty do jediné cyklodextrinové molekuly tak, že poměr mezi cyklodextrinem a estrogenem činí 1:2. Komplexy, 25 v nichž je komplexována jedna estrogenová molekula s jednou či více cyklodextrinovými molekulami, se jistě používají jako například 1 estrogenová molekula komplexovaná s 2 cyklodextrinovými molekulami nebo 3 cyklodextrinovými molekulami. Typicky je komplexem ethinylestradiol- β -cyklodextrin připraveným podle předkládaného vynálezu komplex jedné molekuly ethinylestradiolu a dvou molekul β -cyklodextrinu. Termín „komplex ethinylestradiol- β -cyklodextrin“ či „EE- β -CD“ má znamenat komplex ethinylestradiolu a β -cyklodextrinu v libovolném poměru.

Termín „granulátový přípravek“ se vztahuje k přípravku prášku, přičemž se velikost částic tohoto 35 prášku zvyšuje buď při zpracování pomocí kapaliny, nebo stlačením. Kapalinou může být libovolný druh vodných či organických rozpouštědel nebo jejich směsí, případně dále obsahujících pojivo, jako je škrob. Tak se v širším pojetí termín „granulátový přípravek“ týká granulí, pelet a stlačeného prášku nebo libovolné částice vytvořené granulací, peletací nebo stlačením prášku tak, že se vytvoří částice s velikostí alespoň přibližně 100 μ m.

40

Termín „cyklodextrin“ má znamenat cyklodextrin nebo jeho derivát, a rovněž tak směsi různých cyklodextrinů, směsi různých derivátů cyklodextrinů a směsi různých cyklodextrinů a jejich derivátů. Cyklodextrin je dále definován v souladu s předkládaným vynálezem.

45 Nyní byly vyvinuty produkty, v nichž bylo dosaženo značného zlepšení stability estrogeneru kombinovanými prostředky. Jedním z těchto prostředků je ochrana estrogeneru vytvořením cyklodextrinového komplexu. Jiným z těchto prostředků je vhodná úprava granuláčního procesu tak, že se například při přípravě granulátového přípravku zamezí štěpení komplexu na volný estrogen a cyklodextrin. Ukázalo se, že komplex ethinylestradiolu a β -cyklodextrinu je při vystavení účinkům 50 vody pouze málo stabilní. Ve skutečnosti se v případě, že se komplex rozpustí ve vodě, přibližně 50 % komplexu rozštěpí na volný ethinylestradiol a cyklodextrin během 3 minut (viz příklad 6). Proto se, bez omezení na konkrétní teorii, stabilita produktů alespoň částečně zlepší omezením štěpení komplexu na volný estrogen při výrobním procesu, a tím snížením obsahu volného estrogeneru v konečném produktu.

Proto se první provedení předkládaného vynálezu týká farmaceutické kompozice, která obsahuje:

- i) komplex estrogeneru a cyklohextrinu v granulátovém přípravku, přičemž v případě, že uvedený granulátový přípravek obsahuje polyvinylpyrrolidon, je přítomen v koncentraci nejvýše 2 % hmotn.; a případně
 - 5 ii) jednu či více pomocných látek,
- přičemž kompozice vykazuje takovou stabilitu, že množství uvedeného estrogeneru po skladování po dobu 12 měsíců při 40 °C a 75% relativní vlhkosti činí alespoň 85 % hmotn., vztaženo k počátečnímu obsahu uvedeného estrogeneru.
- 10 Počátečním obsahem estrogeneru je méně hmotnostní množství estrogeneru obsaženého v kompozici po přípravě konečného přípravku.

Podle jednoho provedení je kompozice ve formě tablety připravené přímým stlačením kompozice. Výhodně kompozice obsahuje omezené množství polyvinylpyrrolidonu, jak je popsáno níže.

- 15 Podle dalšího provedení se komplex estrogeneru a cyklohextrinu upraví do podoby granulátového přípravku, jak je zde definován.

- 20 Podle výhodných provedení vykazuje kompozice takovou stabilitu, že množství uvedeného estrogeneru činí po skladování po dobu 12 měsíců při 40 °C a 75% relativní vlhkosti alespoň 90 % hmotn., výhodně alespoň 95 % hmotn., nejvýhodněji alespoň 97 % hmotn., jako je alespoň 98 % hmotn., vztaženo k počátečnímu obsahu estrogeneru.

- 25 Jedním z dalších prostředků pro zlepšení stability estrogeneru v těchto přípravcích a kompozicích zahrnuje vhodný výběr pomocných látek tak, že je obsah pomocných látek schopných vyvolat degradaci ethinylestradiolu v přípravcích minimalizován nebo vyloučen. Jednou z těchto kritických pomocných látek je polyvinylpyrrolidon, který se typicky používá jako pojivo pro granulaci ve fluidním loži. Jak je zde popsán, je ethinylestradiol vůči polyvinylpyrrolidonu senzitivní a přesto, že je ethinylestradiol chráněn ve formě clathrátu, dochází v přípravcích a kompozicích k degradaci významného množství ethinylestradiolu. Například kompozice obsahující polyvinylpyrrolidon a připravené podle příkladu 3 dokumentu US 5 798 338 pomocí granulace ve fluidním loži vykazují nízkou stabilitu s ohledem na ethinylestradiol. Ukázalo se, že se v těchto kompozicích po skladování po dobu 12 měsíců při teplotě 40 °C a 75% relativní vlhkosti sníží obsah ethinylestradiolu o 25 %, vztaženo k počátečnímu obsahu ethinylestradiolu (viz tabulka 1.3, příklad 1, tableta A).
- 30 Proto se jedno provedení předkládaného vynálezu týká kompozic/přípravků s nízkým obsahem sloučenin s relativně vysokým oxidačním potenciálem, jako je oxidační potenciál vyšší než nebo stejný jako potenciál oxidační polyvinylpyrrolidonu. Kompozice/přípravky podle předkládaného vynálezu výhodně obsahují například méně polyvinylpyrrolidonu než kompozice z příkladu 3 dokumentu US 5 798 338. Výhodněji se vhodná provedení předkládaného vynálezu týkají kompozic/přípravků obsahujících nejvýše 2 % hmotn. polyvinylpyrrolidonu, výhodně nejvýše 1 % hmotn., výhodněji nejvýše 0,5 % hmotn., nejvýhodněji nejvýše 0,2 % hmotn. polyvinylpyrrolidonu. Obzvláště výhodná provedení se dále týkají kompozic/přípravků v podstatě prostých polyvinylpyrrolidonu.

- 45 Výše uvedené prostředky, jednotlivě či působící ve shodě, vedou ke kompozicím, v nichž je estrogen stabilnější než v běžných kompozicích obsahujících polyvinylpyrrolidon, které jsou připravovány přímým stlačením nebo nevhodným granulacním procesem ve fluidním loži. Takto poskytované stabilní kompozice se vyznačují obsahem uvedeného estrogeneru po skladování po dobu 3 měsíců při 40 °C a 75% relativní vlhkosti ve výši alespoň 90 % hmotn., vztaženo k počátečnímu obsahu uvedeného estrogeneru. Výhodně činí obsah uvedeného estrogeneru po skladování po dobu 3 měsíců při 40 °C a 75% relativní vlhkosti alespoň 92 % hmotn., výhodněji alespoň 94 % hmotn., ještě výhodněji alespoň 96 % hmotn. a nejvýhodněji alespoň 98 % hmotn., vztaženo k počátečnímu obsahu uvedeného estrogeneru.
- 50

Kompozice jsou rovněž stabilní při vyšších teplotách, např. při 60 °C a 75% relativní vlhkosti, přičemž stabilita je taková, že obsah estrogenu stanovený po 3 měsících skladování při 60 °C a 75% relativní vlhkosti, činí 85 % hmotn., vztaženo k počátečnímu obsahu uvedeného estrogenu, výhodně alespoň 90 % hmotn., výhodněji alespoň 92 % hmotn., ještě výhodněji alespoň 94 % hmotn. a nejvýhodněji alespoň 96 % hmotn., vztaženo k počátečnímu obsahu uvedeného estrogenu.

Významné je, že jsou kompozice podle předkládaného vynálezu v porovnání s běžnými kompozicemi stabilnější ve vnějším prostředí. Tak mají zde popisované kompozice lepší stabilitu při skladování po dobu 12 měsíců při 25 °C a 60% relativní vlhkosti, takže množství uvedeného estrogenu činí alespoň 95 % hmotn., vztaženo k počátečnímu obsahu uvedeného estrogenu. Výhodně činí obsah estrogenu po skladování po dobu 12 měsíců při 25 °C a 60% relativní vlhkosti alespoň 96 % hmotn., výhodněji alespoň 97 % hmotn. a nejvýhodněji alespoň 98 % hmotn., vztaženo k počátečnímu obsahu estrogenu.

Odborníkovi v oboru je zřejmé, že lze estrogen zvolit ze skupiny zahrnující ethinylestradiol (EE), estradiol, estradiolsulfamáty, estradiolvalerát, estradiolbenzoát, estron, estriol, estriolsukcinát a konjugované estrogény, včetně konjugovaných koňských estrogenů, jako je estronsulfát, 17 β -estradiolsulfát, 17 α -estradiolsulfát, equilinsulfát, 17 β -dihydroequilinsulfát, 17 α -dihydroequilinsulfát, equilensulfát, 17 β -dihydroequilensulfát a 17 α -dihydroequilensulfát nebo jejich směsi. Obzvláště výhodné estrogény se zvolí ze skupiny zahrnující ethinylestradiol (EE), estradiolsulfamáty, estradiolvalerát, estradiolbenzoát, estron a estronsulfát nebo jejich směsi, především ethinylestradiol (EE), estradiolvalerát, estradiolbenzoát a estradiolsulfamáty. Nejvýhodnější je ethinylestradiol (EE).

Při výhodném provedení, při němž je estrogenem ethinylestradiol (EE), jsou dobře známy některé degradační produkty. Nestabilní kompozice, např. kompozice obsahující senzitivní komplex ethinylestradiolu a cyklodextrinu, které se připravují uvedenými běžnými granulárními postupy, tak obsahují degradační produkty ethinylestradiolu, zejména po skladování po určitou dobu. Protože se v uvedených běžných kompozicích degraduje více ethinylestradiolu než v kompozicích podle předkládaného vynálezu (viz příklad 2, tabulka 1.3), mohou běžné kompozice obsahovat vyšší množství těchto degradačních produktů.

V souladu s tím je stabilita podle jednoho provedení předkládaného vynálezu taková, že celkový molární součet známých degradačních produktů ethinylestradiolu činí nejvýše 0,8 %, vztaženo k počátečnímu obsahu ethinylestradiolu. Pokud je estrogenem ethinylestradiol, tak celkový molární součet 6- α -hydroxy-ethinylestradiolu, 6- β -hydroxy-ethinylestradiolu, 6-keto-ethinylestradiolu, Δ -6,7-ethinylestradiolu a Δ -9,11-ethinylestradiolu po skladování po dobu 12 měsíců při 25 °C a 60% relativní vlhkosti činí nejvýše 0,8 %, vztaženo k počátečnímu molárnímu obsahu ethinylestradiolu. Výhodně činí celkový molární součet za těchto skladovacích podmínek nejvýše 0,7 % a výhodněji nejvýše 0,6 %.

Stabilita je dále taková, že celkový molární součet 6- α -hydroxy-ethinylestradiolu, 6- β -hydroxy-ethinylestradiolu, 6-keto-ethinylestradiolu, Δ -6,7-ethinylestradiolu a Δ -9,11-ethinylestradiolu stanovený po skladování po dobu 12 měsíců při 40 °C a 75% relativní vlhkosti činí nejvýše 3 %, vztaženo k počátečnímu molárnímu obsahu ethinylestradiolu. Výhodně činí celkový molární součet za těchto skladovacích podmínek nejvýše 2 % a výhodněji nejvýše 0,6 %.

Jak bylo uvedeno, je úkolem předkládaného vynálezu poskytnout farmaceutickou kompozici/-farmaceutický přípravek obsahující komplex estrogenu a cyklodextrinu, kde je stabilita uvedeného estrogenu významně zlepšena oproti běžným kompozicím/přípravkům. Proto kompozice/přípravek pro další zlepšení stability nebo zajištění stability provedení podle vynálezu obsahuje dále antioxidant. Antioxidant může být obsažen v granulátovém přípravku nebo přidán ke kompozici jako další pomocná látka.

Cyklodextrin lze zvolit ze skupiny zahrnující α -cyklodextrin, β -cyklodextrin, γ -cyklodextrin a jejich deriváty. Cyklodextrin může být modifikován tak, že některé či všechny primární či sekundární hydroxylové skupiny makrocyklu, či oboje, mohou být alkylovány či acylovány. Způsoby modifikace těchto alkoholů jsou odborníkovi v oboru dobře známé a mnohé jsou komerčně dostupné. Tak mohou některé či všechny hydroxylové skupiny cyklodextrinu modifikovat cyklodextrin ve smyslu substituce skupinou O-R či O-C(O)-R, kde R znamená popřípadě substituovanou alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, popřípadě substituovanou alkenylovou skupinu obsahující 2 až 6 uhlíkových atomů, popřípadě substituovanou alkynylovou skupinu obsahující 2 až 6 uhlíkových atomů, popřípadě substituovanou arylovou nebo heteroarylovou skupinu. Tak může substituent R znamenat methylovou skupinu, ethylovou skupinu, propylovou skupinu, butylovou skupinu, pentylovou skupinu nebo hexylovou skupinu. Proto může být skupinou O-C(O)-R acetát. Dále lze k derivatizaci cyklodextrinu použít R s běžně používanou 2-hydroxyethylovou skupinou či 2-hydroxypropylovou skupinou. Dále mohou být cyklodextrinové alkoholy perbenzoylované, perbenzoylované nebo benzylované či benzoylované na právě jedné straně makrocyklu, nebo je benzylováno či benzylováno pouze 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 hydroxylových skupin. Přirozeně mohou být cyklodextrinové alkoholy peralkylované nebo peracylované, jako např. permethylované nebo peracetylované, nebo alkylované či acylované, jako např. methylované či acetylované, na právě jedné straně makrocyklu, nebo je alkylováno či acylováno, jako např. methylováno či acetylováno, pouze 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 hydroxylových skupin.

Komplex estrogen-cyklodextrin lze získat způsoby odborníkovi v oboru známými (např. US 5 798 338).

Komplex ethinylestradiol- β -cyklodextrin lze také získat koprecipitací, jak je uvedeno následovně: Ethinylestradiol se rozpustí v ethanolu; β -cyklodextrin se rozpustí při 45 °C ve vodě; roztok ethinylestradiolu se přidá k roztoku β -cyklodextrinu; získaná suspenze se míchá po dobu několika hodin při 20 až 25 °C a následně při 2 °C; produkt krystalizace se izoluje a suší.

Alternativně lze komplex ethinylestradiol- β -cyklodextrin získat následovně: Ethinylestradiol se rozpustí v acetonu; β -cyklodextrin se rozpustí při 45 °C ve vodě; roztok ethinylestradiolu se přidá k roztoku β -cyklodextrinu; získaná suspenze se míchá po dobu několika hodin při teplotách nižších než 25 °C; produkt krystalizace se poté izoluje a suší.

Výhodně může komplex cyklodextrinu a estrogeneru vykazovat danou lipofilitu (hydrofobitu). Proto se ve vhodných provedeních předkládaného vynálezu rozdělovací koeficient n-oktanol/voda komplexu při pH 7 pohybuje přibližně od 2 do 5, výhodně od 3 do 4. Další výhodná provedení zahrnují komplex v krystalické formě. Tak se vynález v užším pohledu týká krystalických komplexů estrogeneru a cyklodextrinu. Termín „krystalický“ se vztahuje k různým modifikacím fyzikální struktury sloučeniny, kde část sloučeniny může být v amorfni formě. Krystalické sloučeniny mohou být charakteristické hydratací a obsahem krystalické vody. Komplexy mohou být definovány pomocí příkladů zde uvedených, jako jsou hydratované komplexy popsané v příkladu 12. Krystalický komplex může obsahovat části volného ethinylestradiolu a volného cyklodextrinu.

Výhodně komplex obsahuje β -cyklodextrin nebo jeho derivát, nejvýhodněji β -cyklodextrin. Proto je podle obzvláště výhodného provedení předkládaného vynálezu, které je kombinací výhodných provedení, estrogenem ethinylestradiol a cyklodextrinem β -cyklodextrin.

Podle alternativního provedení předkládaného vynálezu obsahuje kompozice dále jedno či více terapeuticky účinných činidel. Tak podle tohoto provedení kompozice dále obsahuje progestogen. Progestogen lze zvolit ze skupiny zahrnující drospirenon, levonorgestrel, norgestrel, gestoden, dienogest, cyproteronacetát, norethisteron, norethisteronacetát, desogestrel, 3-keto-desogestrel. Výhodným progestogenem je však drospirenon.

Podle výhodného provedení, při němž je terapeuticky účinnou látkou drospirenon, může být drospirenon popřípadě mikronizovaný. Podle výhodného provedení, při němž je terapeuticky účinnou látkou drospirenon, může být všečen či v podstatě všečen uvedený drospirenon přítomen jako komplex s cyklodextrinem. Jak je odborníkovi v oboru zřejmé, může být výsledkem štěpení komplexu drospirenon–cyklodextrin směs drospirenonu komplexovaného s cyklodextrinem a nekomplexovaného (volného) drospirenonu. Jako v případě nekomplexovaného drospirenonu může být také komplexovaný drospirenon mikronizovaný.

Tak se výhodné provedení předkládaného vynálezu týká kompozice/přípravku, kde je estrogenem ethinylestradiol a jednou či více terapeuticky účinnými látkami drospirenon. Dalším zajímavým provedením je v této souvislosti provedení, při němž je mikronizovaný jak komplex estrogen–cyklodextrin, tak drospirenon.

Jak bylo uvedeno, obsahují kompozice a přípravky nízké dávky účinného činidla, takže typická provedení podle vynálezu obsahují estrogen v množství odpovídajícím terapeuticky ekvivalentnímu množství ethinylestradiolu činícím přibližně od 0,002 % hmotn. do 2 % hmotn.

Podle dalších typických provedení obsahují kompozice/přípravky estrogen, tj. ethinylestradiol, v množství přibližně od 0,002 % hmotn. do 2 % hmotn. Výhodně množství činí přibližně od 0,004 % hmotn. do 0,2 % hmotn., výhodněji přibližně od 0,008 % hmotn. do 0,1 % hmotn., nejvýhodněji přibližně od 0,02 % hmotn. do 0,05 % hmotn.

Pokud se vezme v úvahu množství cyklodextrinu, jako např. ve výhodných provedeních, kde je estrogenem ethinylestradiol a cyklodextrinem je β -cyklodextrin, činí množství ethinylestradiolu v poměru ke komplexu ethinylestradiol– β -cyklodextrin přibližně od 5 % hmotn. do 20 % hmotn., výhodně přibližně od 8 % hmotn. do 15 % hmotn., nejvýhodněji přibližně od 9 % hmotn. do 13 % hmotn.

Poměr mezi estrogenem a cyklodextrinem lze dále upravit v souladu s předkládaným vynálezem. Proto je podle vhodných provedení množství estrogenu v poměru k cyklodextrinu takové, že se molární poměr mezi estrogenem a cyklodextrinem pohybuje přibližně od 2:1 do 1:10, výhodně přibližně od 1:1 do 1:5, nejvýhodněji přibližně od 1:1 do 1:3, jako je např. 1:1 a 1:2.

V provedeních, v nichž kompozice dále obsahuje terapeuticky účinnou sloučeninu, a uvedenou sloučeninou je drospirenon, pohybuje se množství drospirenonu přibližně od 0,4 % hmotn. do 20 % hmotn., výhodně přibližně od 0,8 % hmotn. do 10 % hmotn., výhodněji přibližně od 1,5 % hmotn. do 5 % hmotn.

Dalším úkolem předkládaného vynálezu je poskytnout kompozici nebo přípravek, jak jsou zde popsány, upravený do podoby jednotkové dávky, výhodně jako tabletu, kapsli či sáčky.

Typické provedení předkládaného vynálezu se týká kompozice nebo přípravku v podobě granulí, pelet nebo suchých stlačených směsí, které mohou být naplněny do tvrdých želatinových kapslí nebo sáčků nebo stlačeny do tabletových jader. V tom případě kompozice nebo přípravek obsahuje (% hmotn.):

- i) účinné činidlo: komplex ethinylestradiolu a β -cyklodextrinů;
- ii) 0 až 95 % hmotn. plnidel, jako např. laktózy, škrobu, celulózy nebo/a dalších;
- iii) 0 až 15 % hmotn. pojiv, jako např. škrobu, celulózy, hydroxypropylcelulózy, hydroxypropylmethylcelulózy, maltodextrinu nebo/a dalších;
- iv) 0 až 5 % hmotn. glidantů, jako např. koloidního oxidu křemičitého nebo/a dalších;
- v) 0 až 15 % hmotn. desintegračních činidel, jako např. škrobu, kalcium–karmelózy, natrium–crosskarmelózy, natrium–karboxymethyl–škrobu nebo/a dalších;

vi) 0 až 5 % hmotn. stabilizerů/antioxidantů, jako např. tokoferolacetátu, propylgalátu, kyseliny askorbové, askorbylpalmitátu nebo/a dalších; a

vii) 0 až 5 % hmotn. lubrikantů, jako např. stearátu hořečnatého nebo/a dalších.

- 5 V provedeních, v nichž kompozice/přípravek dále obsahuje terapeuticky účinnou sloučeninu, jako je progestogen, výhodně drospirenon, může typický přípravek dále obsahovat 0,1 až 15 % hmotn. drospirenonu.

Obzvláště zajímavé provedení se týká jednotkové dávkovací formy obsahující:

10

drospirenon (mikronizovaný)	3,00 mg
ethinylestradiol jako β -cyklodextrinový clathrát (mikronizovaný)	0,02 mg *
laktózu	48,18 mg **
15 kukuřičný škrob	28,00 mg
stearát hořečnatý	0,8 mg
vodu	(pomocný prostředek pro zpracování)

* 0,02 znamená koncentraci ethinylestradiolu (bez β -cyklodextrinu). Množství ethinylestradiolu v β -cyklodextrinovém clathrátu činí 9,5 až 12,5 %.

20

** množství laktózy se upraví množství β -cyklodextrinu.

- 25 Další provedení předkládaného vynálezu se týká způsobu zlepšování stability estrogenu ve farmaceutické kompozici, která obsahuje estrogen a jednu či více pomocných látek, přičemž tento způsob zahrnuje stupně: i) vytvoření komplexu uvedeného estrogenu a cyklodextrinu; a ii) smíchání uvedeného komplexu za granulacních podmínek s jednou či více pomocnými látkami tak, že relativní vlhkost konečného granulátu nepřekročí 60 %, stanoveno při teplotě mezi 20 a 40 °C; přičemž v případě, že je jednou či více pomocnými látkami polyvinylpyrrolidon, je v kompozici přítomen v koncentraci nejvýše 2 % hmotn.

- 30 Jak je zde popsáno, jsou výsledkem tohoto způsobu stabilizace kompozice, které jsou stabilnější než běžné kompozice. Důležité znaky vedoucí k lepší stabilitě se týkají, alespoň částečně, granulacního procesu a vhodné volby pomocných látek. Proto se způsob zlepšování stability týká vhodné úpravy relativní vlhkosti granulátového přípravku. Nejdůležitější je skutečnost, že relativní vlhkost nesmí překročit 60% relativní vlhkost, stanoveno při teplotě mezi 20 a 40 °C. Výhodně relativní vlhkost nepřekračuje 55 %, výhodněji nepřekračuje 45 %, nejvýhodněji nepřekračuje 40 %, stanoveno při teplotě mezi 20 a 40 °C.

- 40 Stabilita estrogenu ve farmaceutické kompozici, která obsahuje estrogen a jednu či více pomocných látek se dá dále zlepšit způsobem, který zahrnuje stupně: i) vytvoření komplexu uvedeného estrogenu a cyklodextrinu; a ii) přidání pomocných látek v takovém množství, že se minimalizuje celkové množství pomocných látek, které vykazují větší či stejný oxidační potenciál než polyvinylpyrrolidon.

- 45 Cílem je omezit či minimalizovat množství pomocných látek, které mají větší či stejný oxidační potenciál než polyvinylpyrrolidon.

- 50 Tak se způsob stabilizace týká také omezení obsahu pomocných látek s větším či stejným oxidačním potenciálem v porovnání s polyvinylpyrrolidonom, včetně omezení obsahu polyvinylpyrrolidonu v kompozicích/přípravcích. Tak se zajímavá provedení předkládaného vynálezu týkají těch provedení, v nichž jedna či více pomocných látek zahrnuje polyvinylpyrrolidon v množství nejvýše 2 % hmotn. Výhodně činí množství nejvýše 1 % hmotn., výhodněji nejvýše 0,5 % hmotn., nejvýhodněji nejvýše 0,2 % hmotn. Podle velmi výhodného provedení se způsob zlepšení stability týká vyloučení polyvinylpyrrolidonu z farmaceutické kompozice. Tak se způsob stabili-

zace estrogenu ve farmaceutické kompozici týká kompozice/přípravku v podstatě prosté(ho) polyvinylpyrrolidonu.

5 Dalším úkolem předkládaného vynálezu je poskytnutí způsobu přípravy kompozic a přípravků, které jsou stabilní a homogenní a takové, jak je popsáno výše. Vhodné podmínky způsobu zahrnují stupně přípravy granulační kapaliny, individuálního vložení účinných činidel a jedné či více pomocných látek do zařízení vhodného pro granulaci, granulace a sušení. Takto získané granule výhodně vykazují relativní vlhkost nejvýše 60 %.

10 Tak se předkládaný vynález týká způsobu přípravy kompozice obsahující komplex estrogenu a cyklodextrinu, který zahrnuje stupně, při nichž: i) se získá komplex uvedeného estrogenu a cyklodextrinu; ii) komplex a jedna či více pomocných látek se vloží do granulátoru; a iii) na vložený komplex a jednu či více pomocných látek se za granulačních podmínek aplikuje kapalina tak, že se získá granulát s relativní vlhkostí nepřekračující 60 %, stanoveno při teplotě mezi 20 a 40 °C,
15 přičemž v případě, že je jednou či více pomocnými látkami polyvinylpyrrolidon, je v kompozici přítomen v koncentraci nejvýše 2 % hmotn.

20 Výsledkem způsobu jsou nové kompozice obsahující méně degradovaný estrogen a méně degradačních produktů v porovnání s kompozicemi připravenými běžnými způsoby, jako jsou granulační techniky s použitím polyvinylpyrrolidonu nebo/a techniky, při nichž není relativní vlhkost vhodně upravována.

25 Tak jsou podle výhodných provedení předkládaného vynálezu granulační podmínky ještě více omezeny tak, že relativní vlhkost granulátového přípravku nepřekročí 55 %, výhodněji nepřekročí 45 %, nejvýhodněji nepřekročí 40 %, stanoveno při teplotě mezi 20 a 40 °C. Dále se omezuje množství polyvinylpyrrolidonu.

30 Jak bylo uvedeno, obsahuje přípravek nízké dávky účinných činidel, zejména komplexu ethinyl-estradiol-cyklodextrin. Proto je důležité dosáhnout homogenního přípravku a splnit požadavky jednotnosti obsahu. Tak je při přípravě kompozic/přípravků obsahujících nízké dávky účinné látky nutno vzít v úvahu důležitou otázku homogeneity granulátového přípravku. Běžnou praxí při přípravě nízkodávkových přípravků je použití předsměsí účinné látky s pomocnou látkou, např. laktózou. Předsměs se obvykle připravuje v rámci odděleného mísicího stupně. Nyní byl však podle předkládaného vynálezu nalezen způsob přípravy nízkodávkových přípravků bez pou-
35 žití stupně předmíchání účinného činidla s vhodnou pomocnou látkou.

40 Tak se zajímavé provedení předkládaného vynálezu týká způsobu popsaného výše, při němž se komplex a popřípadě další jedno či více terapeuticky účinných činidel poskytují jako jednotlivá činidla, aniž by byla předmísena s pomocnými látkami. Podle dalšího provedení se do granulátoru přidá jedno či více terapeuticky účinných činidel, jako je drospirenon.

45 Jak bylo uvedeno, vede vhodně upravený způsob podle předkládaného vynálezu k přípravě homogenních šarží granulátového přípravku. V případě, že jsou dále výsledkem způsobu jednotkové dávkovací formy, jako jsou tablety, je dosaženo jednotnosti obsahu. Tak podle velmi vhodných provedení předkládaného vynálezu vyhovují šarže konečného granulátu nebo/a konečných jednotkových dávkovacích forem požadavku jednotnosti obsahu tak, že se pohybuje v rozmezí 85 až 115 %, výhodně v rozmezí 90 a 110 %, výhodněji v rozmezí 95 a 105 %. Jednotnost obsahu se stanovuje výběrem 10 náhodných vzorků granulátového přípravku nebo náhodným výběrem 10 tablet ze šarže tablet a nakonec vypočtením variačního koeficientu na základě jednotlivých
50 množství estrogenu.

55 Uvedené nízké dávky se v této souvislosti týkají kompozic/přípravků obsahujících komplex v množství přibližně od 0,005 % hmotn. do 20 % hmotn., výhodně přibližně od 0,01 % hmotn. do 2 % hmotn., výhodněji přibližně od 0,05 % hmotn. do 1 % hmotn., ještě výhodněji přibližně od 0,1 % hmotn. do 0,7 % hmotn., nejvýhodněji přibližně od 0,15 % hmotn. do 0,5 % hmotn.

Granulaci lze provádět pomocí libovolného zařízení, které poskytne stabilní a homogenní granulát podle vynálezu. To znamená libovolné zařízení vhodné pro získání granulí s relativní vlhkostí činící při teplotách od 20 do 40 °C nejvýše 60 %. Podle výhodného provedení se však granulační podmínky zajišťují pomocí granulace ve fluidním loži.

5

Další úloha předkládaného vynálezu se týká použití kompozic, které jsou popsány zde a v příkladech, pro přípravu léčiva pro ženskou antikoncepci, hormonální substituční terapii, nebo pro léčení akné či PMDD (premenstruálních dysfunkčních poruch).

10

Použití sloučeniny podle předkládaného vynálezu pro hormonální substituční terapii se týká léčení menopauzálních, premenopauzálních nebo/a postmenopauzálních symptomů u ženy. Léčivo se vhodně upraví v souladu se všeobecnými znalostmi odborníka v oboru farmaceutik, typicky pro orální podávání.

15

Podle výhodného provedení je léčivo vhodné k inhibici ovulace u ženy. Kromě schopnosti inhibovat ovulaci se zjistilo, že kompozice podle vynálezu vykazuje výrazné antiandrogenní účinky a lze ji proto použít při prevenci nebo léčení poruch vyvolaných androgeny, zejména akné. Takové použití může být nezávislé či souběžné s použitím pro antikoncepci popsaným výše. Protože je drospirenon antagonist aldosteronu, vykazuje dále diuretické účinky, a je proto vhodná k působení proti účinkům ethinylestradiolu ve smyslu retence vody.

20

Jak bylo uvedeno, zahrnuje použití kompozic k přípravě léčiva pro orální podávání výhodně použití kompozic obsahujících komplex ethinylestradiolu a β -cyklodextrinu a dále terapeuticky účinné činidlo. Nejvýhodněji je činidlem drospirenon. V kombinaci podle výhodných provedení činí dávka ethinylestradiolu od 0,015 do 0,04 mg, zejména přibližně od 0,015 do 0,03 mg, a dávka drospirenonu činí přibližně od 2,5 do 3,5 mg, zejména přibližně 3 mg, pro denní dávkovací jednotku. Výhodněji obsahují kompozice podle vynálezu množství drospirenonu, které odpovídá denní dávce ve výši přibližně od 3,0 do 3,5 mg, a ethinylestradiol v množství odpovídajícím přibližně od 0,015 do 0,03 mg.

30

Přípravkem pro použití při inhibici ovulace může být jednofázová kompozice, tj. přípravek, v němž zůstává množství každého činidla po celé období 21 dnů konstantní, nebo se mohou množství každého z účinných činidel během období 21 dnů lišit za vytvoření vícefázového přípravku, např. dvou- či třífázového přípravku, v podstatě, jak je popsán např. v EP 148 724.

35

Podle zajímavého provedení předkládaného vynálezu, které se týká použití léčiva k inhibici ovulace, se léčivo podává každý den alespoň 21 po sobě jdoucích dnů, denní dávkovací jednotka obsahuje kombinaci drospirenonu v množství přibližně od 2 přibližně do 4 mg a ethinylestradiolu v množství přibližně od 0,01 do přibližně 0,05 mg, což následuje podávání, každý den po dobu 7 či méně po sobě jdoucích dnů, denní dávkovací jednotky neobsahující žádné účinné činidlo, nebo alternativně nepodávání žádné dávkovací jednotky po dobu 7 či méně dnů.

40

Podle dalšího vhodného provedení se každá z denních dávkovacích jednotek obsahujících kombinaci drospirenonu a ethinylestradiolu podává po dobu 21, 22, 23 nebo 24 po sobě jdoucích dnů a každou z denních dávkovacích jednotek neobsahujících žádné účinné činidlo lze podávat po dobu 7, 6, 5 nebo 4 po sobě jdoucích dnů, jak je to vhodné. Dále lze denní dávkovací jednotky obsahující kombinaci drospirenonu a ethinylestradiolu podávat po dobu 28 po sobě jdoucích dnů nebo 30 či 31 po sobě jdoucích dnů. Použití uvedeného léčiva vhodně zahrnuje podávání, každý den po dobu alespoň 21 po sobě jdoucích dnů, denní dávkovací jednotky obsahující kombinaci drospirenonu v množství přibližně od 2 do přibližně 4 mg a ethinylestradiol v množství přibližně od 0,01 do přibližně 0,05 mg, následované podáváním, každý den po dobu 7 či méně po sobě jdoucích dnů, denní dávkovací jednotky obsahující ethinylestradiol samotný v množství přibližně od 0,01 do přibližně 0,05 mg.

50

Podle této alternativní metody lze denní dávkovací jednotky obsahující kombinaci drospirenonu a ethinylestradiolu vhodně podávat po dobu 21, 22, 23 nebo 24 po sobě jdoucích dnů a denní dávkovací jednotky obsahující samotný ethinylestradiol lze poté podávat po dobu 7, 6, 5 nebo 4 po sobě jdoucích dnů, jak je to vhodné. Podle dalšího provedení této metody se denní dávkovací jednotky obsahující kombinaci drospirenonu a ethinylestradiolu podávají 2 až 4 krát, výhodně 2 či 3 krát, 28 po sobě jdoucích dnů, což následuje podávání denních dávkovacích jednotek obsahujících kombinaci drospirenonu a ethinylestradiolu po dobu 21 po sobě jdoucích dnů a následně podávání denních dávkovacích jednotek obsahujících ethinylestradiol samotný po dobu 7 po sobě jdoucích dnů.

Předkládaný vynález dále dokresluje příklady provedení vynálezu.

Příklady uskutečnění vynálezu

Příklad 1 popisuje farmaceutický produkt podle některých provedení předkládaného vynálezu spolu s farmaceutickými produkty odborníkově v oboru známými. Tabulka 1.3 ukazuje vlastnosti, pokud jde o stabilitu, v porovnání se známými přípravky, po určitém časovém období za kontrolovaných podmínek okolního prostředí. Údaje ukazují, že výsledkem přímého stlačení práškové směsi je dobrá stabilita ethinylestradiolu, pokud je poskytován v podobě cyklodextrinového komplexu (produkt D). Produkt E byl připraven jako prostý polyvinylpyrrolidonu podle předkládaného vynálezu. Tento produkt také vykazoval dobrou stabilitu ethinylestradiolu, přestože byl připraven pomocí granulace. Avšak v případě, že produkt obsahoval polyvinylpyrrolidon a byl připraven podle příkladu 3 v US 5 798 338 (tableta A), byl tento produkt málo stabilní.

Příklad 2 ilustruje stabilitu EE v přípravcích D a E v porovnání s jinými přípravky, pokud jde o degradační produkty izolované ze vzorků po skladování po určité časové období za kontrolovaných podmínek okolního prostředí.

Příklad 3 popisuje složení jednoho provedení předkládaného vynálezu, kde kompozice dále obsahuje drospirenon.

Příklad 4 popisuje morfologii či některé fyzikální charakteristiky typické dávkovací formy přípravku podle předkládaného vynálezu.

Příklad 5 popisuje typický způsob přípravy tablety.

Příklad 6 popisuje metodu, v rámci níž byly zjišťovány určité fyzikální vlastnosti, jmenovitě rychlostní konstanta disociační konstanty komplexu EE a CD. Bylo zjištěno, že poločas 1:1 komplexu činí 155,8 s a disociační konstanta činí $4,45 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$.

Příklad 7 popisuje metodu, v rámci níž byla zjišťována rovnovážná konstanta stability (konstanta vzniku) komplexu EE a CD. Byla zjištěna konstanta stability 1:1 komplexu ve výši $9,5 \times 10^{-4} \text{ mol}^{-1}$. Bylo zjištěno, že se rozpustnost komplexovaného ethinylestradiolu v porovnání s volným steroidem zlepšila.

Příklad 8 popisuje metodu, v rámci níž byla zjišťována rovnovážná konstanta stability (konstanta vzniku) komplexu EE a CD v kyselém prostředí. Popisuje se konstanta stability 1:1 a 1:2 komplexu v kyselém prostředí. Bylo zjištěno, že se rozpustnost komplexovaného ethinylestradiolu v kyselém prostředí v porovnání s volným steroidem zlepšila.

Příklad 9 popisuje metodu, v rámci níž bylo zjištěno, že disociační konstanta kyseliny (pK_a) komplexu EE-CD ve vodném prostředí činí přibližně 10,51 oproti pK_a volného steroidu, která činila přibližně 10,25.

Příklad 10 popisuje metodu, v rámci níž byl stanovován rozdělovací koeficient n-oktanol/voda komplexu EE-CD a jeho závislost na pH. Jeho hodnoty logP se pohybovaly od 3,20 do 3,53.

Příklad 11 diskutuje, zda může komplex ethinylestradiol- β -cyklodextrin existovat v četrnách pevných formách, a poskytuje způsoby testování, pomocí nichž lze detekovat a odlišovat tyto formy.

Příklad 12 popisuje typické přípravy komplexu EE-CD.

10

Příklad 1

Degradace ethinylestradiolu v různých přípravcích

Byla zjišťována srovnávací data, pokud jde o stabilitu, o pěti tabletových přípravcích obsahujících ethinylestradiol. Různé přípravky se vzájemně lišily, pokud jde o způsob přípravy, použití ethinylestradiolu ve formě cyklodextrinového komplexu a použití polyvinylpyrrolidonu 25 000 (PVP). Tableta A byla připravena způsobem popsaným v US 5 798 338, příklad 3, pomocí granulace ve fluidním loži založené na předmíchání účinných látek s laktózou a na neupravování relativní vlhkosti granulí. Tablety B, C a E byly připraveny v souladu se způsobem přípravy popisovaným v rámci předkládaného vynálezu.

20

Tabulka 1.1

25

Souhrn parametrů filmem potažených tablet			
Tableta	Způsob přípravy	Účinné činidlo	Excipient
A	granulace ve fluidním loži*	komplex EE- β -CD	+ PVP
B	granulace ve fluidním loži**	EE	+ PVP
C	granulace ve fluidním loži**	EE	
D	přímé stlačení	komplex EE- β -CD	
E	granulace ve fluidním loži**	komplex EE- β -CD	

* granulace ve fluidním loži popsaná v příkladu 3 US 5 798 338,

** granulace ve fluidním loži popsaná v příkladu 5 zde, PVP = polyvinylpyrrolidon, EE = ethinylestradiol, CD = cyklodextrin

30

Tabulka 1.2

Složení testovaných přípravků					
Složení:	Tablety				
	A	B	C	D	E
EE	-	✓	✓	-	-
EE- β -CD	✓	-	-	✓	✓
DRSP	-	✓	✓	✓	✓
laktóza	✓	✓	✓	✓	✓
kukuřičný škrob	✓	✓	✓	✓	✓
mikrocelulóza	-	-	-	✓	-
škrob 1500	✓	✓	-	-	-
PVP 25 000	✓	✓	-	-	-
stearát hořečnatý	✓	✓	✓	✓	✓

5 Výsledky

Obsah ethinylestradiolu byl stanovován pomocí HPLC již po připravení (start) a po skladování při různých podmínkách po dobu 3 a 12 měsíců. Obsah ethinylestradiolu byl vyjádřen v poměru k počátečnímu obsahu ethinylestradiolu, který byl přidán do každého přípravku.

10

Tabulka 1.3

Obsah ethinylestradiolu (% regenerovaného)					
Přípravek	start	3 měsíce		12 měsíců	
		40 °C, 75% RH	60 °C, 75% RH	25 °C, 60% RH	40 °C, 75% RH
A	93,1	86,3	77,8	93,8	75,9
B	98,9	94,9	70,7	95,6	85,7
C	100,1	95,8	86,1	100,1	92,1
	99,1	96,2	86,1	99,1	92,1
D	101,5	98,8	96,4	101,4	99,9
	102,7	100,7	98,6	101,8	100,0
E	103,2	101,3	96,4	100,5	98,9
	103,3	102,0	96,6	101,8	99,3

15 RH = relativní vlhkost

Příklad 2

20 Tvorba oxidačních degradačních produktů ethinylestradiolu

Obsah známých oxidačních degradačních produktů ethinylestradiolu byl stanovován pomocí HPLC pro skladování po dobu 12 měsíců při 25 °C a 60% relativní vlhkosti (RH). Molární obsah každého degradačního produktu byl vyjádřen v poměru k počátečnímu molárnímu obsahu ethiny-

lestradiolu, který byl přidán do každého přípravku. Byly testovány 4 přípravky a rovněž čistý ethinylestradiol (EE) a komplex ethinylestradiol- β -cyklodextrin (EE- β -CD).

5 Tabulka 2.1

Výsledky stability po 12 měsících, 25 °C, 60% RH

Tvorba degradačních produktů (% počátečního obsahu EE)					
Přípravky	6- α -OH-EE	6- β -OH-EE	6-keto-EE	Δ 9,11-EE	celkem známé
EE	0,004	0,005	n.d.	0,38	0,389
EE- β -CD	0,002	0,003	n.d.	0,38	0,385
B	0,04	0,07	0,32	0,74	1,20
C	0,05	0,09	0,11	0,73	1,00
	0,04	0,07	0,08	0,70	0,91
D	0,01	0,02	n.d.	0,49	0,52
	0,01	0,01	n.d.	0,45	0,47
E	0,03	0,01	n.d.	0,46	0,50
	0,02	0,01	n.d.	0,40	0,43

10 n.d. = nedetekovatelné; 6- α -OH-EE = 6- α -hydroxy-ethinylestradiol; 6- β -OH-EE = 6- β -hydroxy-ethinylestradiol; 6-keto-EE = 6-keto-ethinylestradiol; Δ 9,11-EE = Δ 9,11-ethinylestradiol.

15 Tabulka 2.2

Výsledky stability po 12 měsících, 40 °C, 75% RH

Tvorba degradačních produktů (% počátečního obsahu EE)					
Přípravky	6- α -OH-EE	6- β -OH-EE	6-keto-EE	Δ 9,11-EE	celkem známé
EE	0,004	0,005	n.d.	0,38	0,389
EE- β -CD	0,002	0,003	n.d.	0,38	0,385
B	0,16	0,25	1,92	3,14	5,47
C	0,33	0,61	1,03	1,86	3,83
	0,28	0,54	0,87	1,59	3,28
D	0,03	0,09	0,10	0,79	1,01
	0,03	0,10	0,09	0,79	0,98
E	0,08	0,19	0,30	0,93	1,50
	0,08	0,19	0,41	0,89	1,58

20 n.d. = nedetekovatelné; 6- α -OH-EE = 6- α -hydroxy-ethinylestradiol; 6- β -OH-EE = 6- β -hydroxy-ethinylestradiol; 6-keto-EE = 6-keto-ethinylestradiol; Δ 9,11-EE = Δ 9,11-ethinylestradiol.

Příklad 3

- 5 Popisuje se typická kompozice obsahující tabletové jádro. Tabletové jádro může být popřípadě potaženo filmem nebo cukrem za použití popisovaných látek. Konkrétní látky jsou typickými vhodnými látkami podle vynálezu, vynález však není omezen na tyto látky.

Tabulka 3

Látka	Konkrétní látky	Množství % hmotn.
Tabletové jádro:		
Účinné činidlo I	estrogeny ve formě komplexu s cyklodextrinem	
Účinné činidlo II	progestogen	
Plnidlo	laktóza, škrob, celulóza	0 až 95 %
Pojivo	škrob, celulóza, hydroxypropyl- celulóza, hydroxypropyl- methylcelulóza, maltodextrin	0 až 15 %
Glidant	koloidní oxid křemičitý	0 až 5 %
Desintegrační činidlo	škrob, kalciumkarmelóza, nat- riumcrosskarmelóza, natrium- -karboxymethyl-škrob	0 až 15 %
Stabilizer/anti- oxidant	tokoferolacetát, propylgal- lát, kyselina askorbová, askorbylpalmitát	0 až 5 %
Lubrikant	stearát hořečnatý	0 až 5 %
Filmový potah:		
Filmové pojivo	hydroxypropylmethylcelulóza, deriváty polyakrylové kyseli- ny, Eudagrit	20 až 100 %

Plastifikátor	polyethylenglykol	0 až 20 %
Plnidlo	talek, oxid titaničitý, uhličitan vápenatý	0 až 20 %
Pigment	oxid titaničitý, uhličitan vápenatý	0 až 20 %
Barvivo	pigmenty na bázi oxidu železitého	0 až 10 %
Cukrový potah:		
Potahovací čínidlo	sacharóza	30 až 90 %
Plastifikátor	povidon 700000, polyethylen- glykol 6000	0 až 10 %
Plnidlo/potahové čínidlo	talek, oxid titančitý, uhličitan vápenatý	10 až 50 %
Zvlhčovadlo	glycerol	0 až 5 %
Pigment	oxid titaničitý, uhličitan vápenatý	0 až 10 %
Barvivo	pigmenty na bázi oxidu železitého	0 až 10 %
Leštidlo	vosk	0 až 0,5

Příklad 4

5

Výhodné kompozice

Výhodná kompozice se skládá ze složek uvedených níže. Velikost šarže činí 200 000 až 550 000 tablet (místo vývoje), respektive 2,5 mil. tablet až 5 mil. tablet (místo výroby). Voda se použije jako pomocný prostředek pro zpracování při přípravě tabletové hmoty (granulace ve fluidním loži) a filmového potahu.

10

Látka	Jedna tableta (mg)	Vývoj (kg)	Výroba (kg)
Drospirenon	3,0	1,650	7,500
Komplex ethinylestradiol- β -cyklodextrin, mikro	0,020*	0,011*	0,050*
Monohydrát laktózy	48,18	26,499	120,450
Kukuřičný škrob	28,0	15,400	70,000
Stearát hořečnatý	0,8**	0,440**	2,000**
Hmotnost tabletové hmoty	80,0 mg	44,000 kg	200,000 kg
Hydroxypropylmethylcelulóza	1,5168	0,83424	3,792
Talek	0,3036	0,16698	0,759
Oxid titaničitý	1,1748	0,64614	2,937
Pigment na bázi oxidu železitého, červený	0,0048	0,00264	0,012
hmotnost filmového potahu	3,0 mg	1,650 kg	7,500 kg
celková hmotnost	83,0 mg	45,650 kg	207,500 kg

*: daná množství označují množství ethinylestradiolu

5 Příklad 5

Způsob přípravy

Způsob přípravy zahrnuje následující stupně:

10

• Příprava granulační kapaliny

V purifikované vodě se suspenduje kukuřičný škrob a tato suspenze se za míchání přidá do purifikované vody.

15

• Příprava granulí

Do granulátoru s fluidním ložem se vloží laktóza, drospirenon mikro 15, komplex ethinylestradiol- β -cyklodextrin mikro a kukuřičný škrob (část). Aktivuje se kontinuální fluidní lože a aplikuje se granulační kapalina. Suší se. Zkontroluje se relativní vlhkost granulátové hmoty. Pokud je to nutné, suší se granulátová hmota až do dosažení požadovaného rozmezí relativní vlhkosti (30 až 45 %).

20

• Příprava tabletové hmoty

25

Do granulátoru s fluidním ložem se vloží kukuřičný škrob (část) a stearát hořečnatý. Směs se míchá.

• Stlačení tabletové hmoty

30

Do tabletových jader se provádí na rotačním tabletovacím zařízení.

- Příprava suspenze filmového potahu

V purifikované vodě se suspenduje talek, pigment na bázi oxidu železitého a oxid titaničitý a suspenze se homogenizuje. Za míchání se ve vodě rozpustí hydroxypropylmethylelulóza. Směsi se smíchají a homogenizují a zkontroluje se výtěžek.

- Filmový potah

Tabletová jádra se vloží do vhodného potahovacího zařízení a zahřejí se.

Za horkovzdušného sušení se na rotující jádra rozprašováním kontinuálně nanáší příslušné množství suspenze filmového potahu. Jádra se leští a zkontroluje se jednotnost hmotnosti, doba desintegrace a výtěžek.

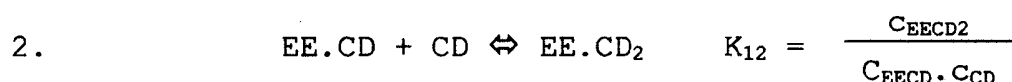
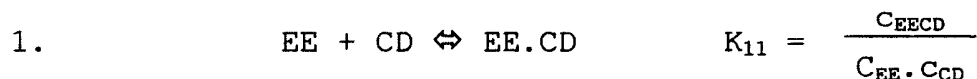
Příklad 6

Štěpení komplexu EE-β-CD

Byla stanovována rychlostní konstanta disociační konstanty komplexu EE-β-CD ve vodném roztoku.

Způsob testování

Komplex ethinylestradiol-β-cykloextrin se při rozpouštění ve vodě štěpí na své složky, tj. ethinylestradiol (EE) a ligand β-cykloextrin (CD), v souladu se zákonem rovnováhy působení hmoty.



V rámci této studie byla zjišťována rychlost štěpení 1:1 komplexu pomocí metody obnovení zastaveného proudu s konduktometrickou detekcí. Byla použita nepřímá metoda založená na kompetitivní reakci pomocí natriumdodecylsulfátu (SDS), který rovněž vytváří komplex. SDS jako sůl ve vodném roztoku disociuje a dostatečně přispívá k vodivosti. Pokud se anion DS^- váže na β-cykloextrin, je vytvořený komplex ve vodě méně mobilní než volný ion DS^- a elektrická vodivost roztoku se snižuje. Rozdíl ve vodivosti volného aniontu DS^- a komplexovaného aniontu byl použit k detekci kinetiky uvolňování ethinylestradiolu z clathrátového komplexu pomocí zařízení pro kinetiku zastaveného proudu s detektorem vodivosti.

Souhrn výsledků

Bylo zjištěno, že disociační rychlostní konstanta 1:1 komplexu ethinylestradiol-β-cykloextrin činí:

$$K_d = 4,45 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}.$$

Za podmínek prvního řádu bylo vypočteno, že poločas disociace 1:1 komplexu ethinylestradiol-β-cykloextrin činí:

$$t_{1/2} = 155,8 \text{ s (2,6 min)}.$$

Příklad 7

Konstanta stability komplexu EE-β-CD ve vodném roztoku

- 5 Byla stanovována rovnovážná konstanta stability (konstanta vzniku) komplexu EE-β-CD ve vodném roztoku.

Podklady

- 10 Léčivá látka, tj. komplex ethinylestradiol-β-cykloextrin, je clathrátový komplex obsahující jednu molekulu ethinylestradiolu a dvě molekuly β-cykloextrinu.

- 15 Tvorba clathrátu ethinylestradiol-β-cykloextrin ve vodném roztoku z jeho složek, tj. ethinylestradiolu (S) a ligandu β-cykloextrinu (L), je podle zákona působení hmoty definována následujícími rovnicemi.

$$1. \quad S + L = SL \quad K_{11} = \frac{C_{SL}}{C_S \cdot C_L}$$

$$2. \quad SL + L = SL_2 \quad K_{12} = \frac{C_{SL_2}}{C_{SL} \cdot C_L}$$

- 20 Rovnovážná konstanta stability (konstanta vzniku) K_{11} byla stanovována pomocí metody fázové rozpustnosti. Pro K_{12} byly získány pouze hrubé odhady.

Souhrn výsledků

- 25 Pomocí techniky diagramu fázové rozpustnosti (PSD) byla u vodných roztoků při 20 °C získána následující data.

- | | |
|-----------------------------------|---|
| Konstanta stability 1:1 komplexu: | $K_{11} = 9,5 \cdot 10^4 \text{ mol}^{-1}$. |
| Rozpustnost ethinylestradiolu: | $S_{EE} = 2,17 \cdot 10^{-5} \text{ mol/l}$
($6,43 \cdot 10^{-3} \text{ g/l}$) |
| 30 Rozpustnost 1:1 komplexu: | $S_{11} = 1,92 \cdot 10^{-3} \text{ mol/l}$
($2,75 \text{ g/l}$) |
| Rozpustnost 1:2 komplexu: | $S_{12} = 1,44 \cdot 10^{-3} \text{ mol/l}$
($3,7 \text{ g/l}$) |

35

Příklad 8

Konstanta stability komplexu EE-β-CD v 0,1M HCl

- 40 Byla stanovována rovnovážná konstanta stability (konstanta vzniku) komplexu EE-β-CD v 0,1M HCl, způsobem popsaným v příkladu 7.

Souhrn výsledků

- 45 Pomocí techniky digramu fázové rozpustnosti (PSD) byla v 0,1M HCl při 20 °C získána následující data.

Konstanta stability 1:1 komplexu: $K_{11} = 1,56 \cdot 10^4 \text{ mol}^{-1}$.

Celková konstanta stability 1:1 komplexu ($= K_{11} \cdot K_{12}$):
 $K_{12}^* = \text{cca } 1.6 \cdot 10^4 \text{ mol}^{-1}$.

Rozpustnost ethinylestradiolu: $S_{EE} = 1,68 \cdot 10^{-4} \text{ mol/l}$
 (0,05 g/l)

5 Rozpustnost 1:1 komplexu: $S_{11} = 2 \cdot 10^{-3} \text{ mol/l}$
 (2,9 g/l)

Rozpustnost 1:2 komplexu: $S_{12} = 5 \cdot 10^{-4} \text{ mol/l}$
 (1,3 g/l)

10

Příklad 9

Disociační konstanta komplexu EE-β-CD ve vodném roztoku

15 Byla stanovována disociační konstanta komplexu EE-β-CD ve vodném prostředí.

Podklady

20 Léčivá látka, tj. komplex ethinylestradiol-β-cykloextrin, je clathrátový komplex obsahující jednu molekulu ethinylestradiolu a dvě molekuly β-cykloextrinu.

25 Ve vodném roztoku se komplex ethinylestradiol-β-cykloextrin štěpí na své složky podle zákona působení hmoty. K potlačení disociace komplexu ethinylestradiol-β-cykloextrin byl při měřeních použit vodný roztok obsahující přibližně třináásobný (0,0114 molární) přebytek β-cykloextrinu nad ethinylestradiolem. Hodnota pK_a byla stanovována fotometrickou titrační metodou podle návodu uvedeného v Enviromental Assessment Technical Handbook.

Souhrn výsledků

30 Bylo zjištěno, že disociační konstanta kyseliny komplexu ethinylestradiol-β-cykloextrin činí při 20 °C:

$$pK_a = 10,51 \pm 0,03.$$

Pro srovnání, pK_a ethinylestradiolu za nepřítomnosti β-cykloextrinu činí: $pK_a = 10,25 \pm 0,04$.

35

Příklad 10

Hodnota log P komplexu EE-β-CD

40 Podklady

Léčivá látka, tj. komplex ethinylestradiol-β-cykloextrin, je komplex obsahující jednu molekulu ethinylestradiolu a dvě molekuly β-cykloextrinu.

45 Bylo zjišťováno rozdělování komplexu ethinylestradiol-β-cykloextrin za rovnováhy ve dvoufázovém systému, n-oktanol/voda. Lze stanovit pouze celkové množství ethinylestradiolu ve vodné a oktanolové fázi. Výsledkem je zřejmý rozdělovací koeficient n-oktanol/voda ethinylestradiolu. Ke stanovení závislosti zřejmého rozdělovacího koeficientu n-oktanol/voda ethinylestradiolu na pH byla měření provedena při pH 5, 7 a 9 metodou protřepávání baňky podle směrnice OECD 107¹⁾. Měření byla provedena za použití vodného roztoku pufrovaného na pH 5, 7 a 9. Koncentrace ethinylestradiolu byla stanovována v každé fázi po uvedení do rovnováhy při 25 °C pomocí HPLC.

Souhrn výsledků

Závislost zřejmého rozdělovacího koeficientu ethinylestradiolu			
pH	střední přibl. P_{ow} se směrodatnou odchylkou	přibl. $\log P_{ow}$	95% intervaly spolehlivosti pro přibl. $\log P_{ow}$
5	2395 $\pm$ 623	3,38	3,28 až 3,46
7	3424 $\pm$ 1298	3,53	3,35 až 3,67
9	1579 $\pm$ 505	3,20	3,08 až 3,29

5

Příklad 11

Pevné formy komplexu ethinylestradiol- β -cyklodextrin

- 10 Byly nalezeny mnohé pevné formy komplexu ethinylestradiol- β -cyklodextrin, a byly poskytnuty způsoby testování, pomocí nichž lze detekovat a odlišovat tyto formy.

Podklady

- 15 Různé krystalizační produkty získané za odlišných podmínek krystalizace, sušení a skladování byly zkoumány s ohledem na formu jejich pevného stavu. Za účelem identifikace a charakterizace pevných forem byla použita metoda zvolená, jak bylo pokládáno za vhodné a možné, z následujících analytických metod:
- rentgenová prášková difrakce (XRPD)
- 20 diferenční termální analýza (DTA) v kombinaci s termogravimetrií (TG)
- diferenční skenovací kalorimetrie (DSC) v kombinaci s termogravimetrií (TG)

Souhrn výsledků

- 25 Znaky tvoření komplexu byly získány zkoumáním čistého ethinylestradiolu a beta-cyklodextrinu, mechanických směsí obou látek, a rovněž tak vzorků komplexu ethinylestradiol-beta-cyklodextrin pomocí rentgenové práškové difrakce a termální analýzy. V souladu s těmito výzkumy by v komplexu mělo být vázáno alespoň přibližně 90 % ethinylestradiolu.
- 30 Převládající formou komplexu ethinylestradiol-beta-cyklodextrin je forma hydrátu obsahující různé množství vody. Variabilita obsahu vody je následkem inherentní vlastnosti volného cyklodextrinu, a rovněž tak jeho inkluzních sloučenin (komplexy či clathráty) a vyrovnání alespoň části hydrátové vody s okolní atmosférou. Při skladování se utvoří rovnovážný obsah vody, který závisí na teplotě, tlaku a relativní vlhkosti. Hydrátová voda se může snadno uvolnit z krystalové
- 35 mřížky. Za přísnějších podmínek sušení lze odstranit všechnu krystalovou vodu, výsledný materiál je však extrémně hygroskopický, a proto nevýznamný pro léčivé látky. To samé platí pro plně vodu nasycené hydráty, které jsou stabilní pouze v přítomnosti mateřské kapaliny nebo při relativní vlhkosti vyšší než 97 %. Proto se jakákoliv diskuse o pevných formách komplexu ethinylestradiol- β -cyklodextrin soustředila na charakterizaci rozmezí hydrátů vykazujících střední
- 40 obsah vody s horní hranicí při nasycení vodou.

Hydrátová voda je součástí krystalové mřížky, a proto jsou změny obsahu vody spojeny se změnami krystalové mřížky. Toto ukazují odlišnosti rentgenových práškových obrazců šarží clathrátu s odlišným obsahem vody. Podle těchto obrazců lze rozlišit čtyři různé typy. Šarže typu I obsahuje méně než 1 % vody. U šarží typu II a II bylo zjištěno mezi 4 a 10 % vody, respektive 8 až 15

45

5 % . Typ IV se vyznačuje obsahem vody vyšším než 15 %. Mezi dvěma sousedními typy však neexistuje jasná dělicí čára. Poloha difrakčních píků se stupňovitě mění kvůli bobtnání a smršťování krystalové mřížky během sorpce či desorpce vody. Zkoumání těchto čtyř typů pomocí diferenční termální analýzy v kombinaci s termogravimetrií ukázala, že k dehydrataci dochází mezi 25 a 170 °C.

Různé formy se snadno a reverzibilně přeměňují při úpravě podmínek okolní vlhkosti. Toto chování ukazuje významnou rigiditu strukturální kostry, která nedovoluje velké změny základního uspořádání beta–cyklodextrin/ethinylestradiolových stavebních bloků pevné látky během hydratace a dehydratace.

Příklad 12

15 Příprava komplexu ethinylestradiol–beta–cyklodextrin

Komplex ethinylestradiol–beta–cyklodextrin se získá následovně:

20 Způsob 1 (P1):

Ethinylestradiol se rozpustí v ethanolu. β –Cyclodextrin se rozpustí při 45 °C ve vodě. Roztok ethinylestradiolu se přidá k roztoku β –cyclodextrinu. Získaná suspenze se míchá po dobu několika hodin při 20 až 25 °C a následně při 2 °C. Produkt krystalizace se izoluje a suší způsoby popsanými níže.

25 Způsob 2 (P2):

Ethinylestradiol se rozpustí v acetonu. β –Cyclodextrin se rozpustí při 45 °C ve vodě. Roztok ethinylestradiolu se přidá k roztoku beta–cyclodextrinu. Získaná suspenze se míchá po dobu několika hodin při teplotách nižších než 25 °C. Poté se izoluje produkt krystalizace a suší se způsoby popsanými níže.

Mechanické směsi β –cyclodextrinu a ethinylestradiolu se připraví navážením a následnou homogenizací rozmělněním v achátovém moždíři.

35

p.t. = pokojová teplota

Tabulka 12.1a Krystalizační produkty komplexu

Šarže	Podmínky rozpouštění/zpracování	obsah EE [%]	obsah vody [%]
Im2180	P 1, sušení ve vakuové sušicí komoře	10,9	5,57
Im2181	P 1, sušení ve vakuové sušicí komoře	11,2	5,26
Im2182/1	P 1, sušení 1 h při p.t. pomocí P ₂ O ₅ ve vakuové sušičce	n.d.	6,5
Im2182/2	P 1, sušení 2 h při p.t. pomocí P ₂ O ₅ ve vakuové sušičce	n.d.	6,5
Im2182/3	P 1, sušení 4 h při p.t. pomocí P ₂ O ₅ ve vakuové sušičce	n.d.	6,4
Im2182/4	P 1, sušení 4 h při p.t. pomocí P ₂ O ₅ ve vakuové sušičce	n.d.	7,7
Im2182/5	P 1, sušení 43,5 h při p.t. pomocí P ₂ O ₅ ve vakuové sušičce	10,8	4,47
Im2182/6 Act.	P 1, promytí acetonem, sušení 3 h při 2 °C pomocí P ₂ O ₅ ve vakuové sušičce	10,9	4,65
Im2182/7	P 1, promytí acetonem a vodou sušení 3 h při 2 °C pomocí P ₂ O ₅ ve vakuové sušičce	10,6	4,47
Im2183/V	P 1, sušení několik hodin při p.t. pomocí P ₂ O ₅ ve vakuové sušičce	11,4	4,21
Im2183/VT	P 1, sušení ve vakuové sušicí komoře	10,7	5,59
Im2183/L	P 1, uchovávána na vzduchu	11,4	10,2
Im2183/VT+L	P 1, sušení ve vakuové sušicí komoře a poté uchovávána na vzduchu	10,6	8,75
Im2184	P 1, sušení ve vakuové sušicí komoře	10,9	5,60
Im2188	P 1, 20 h při p.t.	10,8	11,85
Im2190f.	P 1, sušení ve vakuové sušicí komoře - 1d	n.d.	-
Im2191f.	P 1, sušení ve vakuové sušicí komoře - 1d	n.d.	-
Im2190	P 1, sušení ve vakuové sušicí komoře - 5d	10,6	7,5
Im2191	P 1, sušení ve vakuové sušicí komoře - 5d	10,6	7,7
28052591	šarže Im2190 mikronizovaná	10,7	8,23
Im2220	P 2, sušení ve vakuové sušicí komoře	10,7	5,61
Im2221	P 1, sušení ve vakuové sušicí komoře	10,2	5,78
Im2222	P 1, sušení ve vakuové sušicí komoře	10,4	5,57
Im2223	P 1, sušení ve vakuové sušicí komoře	10,1	5,64
Im2224	P 2, sušení ve vakuové sušicí komoře	10,4	5,75

Tabulka 12.1b Krystalizační produkty komplexu

Šarže	Podmínky rozpouštění/zpracování	obsah EE [%]	obsah vody [%]
Im2225/1	P 1; promytí 2x vodou; sušení ve vakuové sušicí komoře	11,2	3,34
Im2225/2	P 1; promytí 2x vodou, 1x acetonem; sušení ve vakuové sušicí komoře	10,5	3,31
Im2225/3	P 1; promytí 2x vodou, 1x acetonem, 1x vodou; sušení ve vakuové sušicí komoře	10,9	3,8
Im2230	P 1; promytí 1x vodou, 1x acetonem, 1x vodou; sušení ve vakuové sušicí komoře	10,8	4,35
Im2231	P 1; promytí 1x vodou, 1x acetonem, 1x vodou; sušení ve vakuové sušicí komoře	11	2,63
Im2240	P 1; promytí 1x vodou, 1x acetonem, 1x vodou; sušení ve vakuové sušicí komoře	10,5	6,71
28052591, DVS1 0% RH	Šarže 28052591 po jednom cyklu sorpce/desorpce, uchovávaná při 0% RH	n.d.	< 1% ⁵
Im2180, DVS1 0% RH	Šarže Im2180 po cyklu sorpce/desorpce, uchovávaná při 0% RH	n.d.	< 1% ⁵
Im2180, DVS1 45% RH	Šarže Im2180 uchovávaná při 45% RH	n.d.	6,5 ⁵
Im2180, DVS1 70% RH	Šarže Im2180 uchovávaná při 70% RH	n.d.	9,5 ⁵
Im2180, DVS1 75% RH	Šarže Im2180 uchovávaná při 75% RH	n.d.	9,5 ⁵
Im2180, DVS1 93% RH	Šarže Im2180 uchovávaná při 93% RH	n.d.	~15 ⁵
Im2180, 3d Mg(ClO ₄) ₂	Šarže Im2180 uchovávaná 3 d za Mg(ClO ₄) ₂	n.d.	n.d.
Im2190, 5d 97% RH	Šarže Im2190 uchovávaná 5 d při 97% RH	n.d.	~16,7 ⁵
Im2190, 7d 97% RH	Šarže Im2190 uchovávaná 7 d při 97% RH	n.d.	~16,5 ⁵
28052591, 7d Mg(ClO ₄) ₂	Šarže 28052591 uchovávaná 7 d za Mg(ClO ₄) ₂	n.d.	< 0,1 ⁵
28052591, 7d 97% RH	Šarže 28052591 uchovávaná 7 d při 97% RH	n.d.	16,9 ⁵
28052591, vlhká	Šarže 28052591 suspendovaná ve vodě, bez sušení	-	-
28052591, 7d 75% RH	Šarže 28052591 uchovávaná 7 d při 75% RH	n.d.	10,5 ⁵

⁵ vypočteno z obsahu vody výchozího materiálu a pozorované změny hmoty

PATENTOVÉ NÁROKY

- 5 1. Farmaceutická kompozice, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje:
 - i) komplex estrogenu a cyklodextrinu v granulátovém přípravku, přičemž v případě, že uvedený granulátový přípravek obsahuje polyvinylpyrrolidon, je přítomen v koncentraci nejvýše 2 % hmotn.; a případně
 - ii) jednu či více pomocných látek,
- 10 přičemž kompozice vykazuje takovou stabilitu, že množství uvedeného estrogenu po skladování po dobu 12 měsíců při 40 °C a 75% relativní vlhkosti činí alespoň 85 % hmotn., vztaheno k počátečnímu obsahu uvedeného estrogenu.
- 15 2. Kompozice podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že je estrogen zvolen ze skupiny zahrnující ethinylestradiol, estradiol, estradiolsulfamáty, estradiolvalerát, estradiolbenzoát, estron a estronsulfát nebo jejich směsi.
- 20 3. Kompozice podle nároku 1 nebo 2, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že je estrogen zvolen ze skupiny zahrnující ethinylestradiol, estradiolsulfamáty, estradiolvalerát, estradiolbenzoát, estron a estronsulfát nebo jejich směsi.
4. Kompozice podle libovolného z nároků 1 až 3, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že estrogenem je ethinylestradiol.
- 25 5. Kompozice podle libovolného z nároků 1 až 4, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že je cyklodextrin zvolen ze skupiny zahrnující α -cyklodextrin, β -cyklodextrin, γ -cyklodextrin a jejich deriváty.
- 30 6. Kompozice podle libovolného z nároků 1 až 5, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že cyklodextrinem je β -cyklodextrin nebo jeho deriváty.
- 35 7. Kompozice podle libovolného z nároků 1 až 6, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že estrogen je v množství odpovídajícím terapeuticky ekvivalentnímu množství ethinylestradiolu ve výši od 0,002 % hmotn. do 2 % hmotn.
8. Kompozice podle nároku 1 nebo 2, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že množství estrogenu činí od 0,002 % hmotn. do 2 % hmotn., výhodně od 0,004 % hmotn. do 0,2 % hmotn., výhodněji od 0,008 % hmotn. do 0,1 % hmotn., nejvýhodněji od 0,02 % hmotn. do 0,05 % hmotn.
- 40 9. Kompozice podle libovolného z nároků 1 až 8, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že estrogenem je ethinylestradiol a cyklodextrinem je β -cyklodextrin, množství ethinylestradiolu v poměru ke komplexu ethinylestradiol- β -cyklodextrin činí od 5 % hmotn. do 20 % hmotn., výhodně od 8 % hmotn. do 15 % hmotn., nejvýhodněji od 9 % hmotn. do 13 % hmotn.
- 45 10. Kompozice podle libovolného z nároků 1 až 9, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že množství estrogenu v poměru k cyklodextrinu je takové, že se molární poměr mezi estrogenem a cyklodextrinem pohybuje od 2:1 do 1:10, výhodně od 1:1 do 1:5, nejvýhodněji od 1:1 do 1:3, jako je 1:1 a 1:2.
- 50 11. Kompozice podle libovolného z nároků 1 až 10, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že dále obsahuje jedno či více terapeuticky účinných činidel.
12. Kompozice podle libovolného z nároků 1 až 11, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že jedním či více terapeutickými činidly je progestogen.

13. Kompozice podle nároku 12, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že je progestogen zvolen ze skupiny zahrnující drospirenon, levonorgestrel, norgestrel, gestoden, dienogest, cyproteronacetát, norethisteron, norethisteronacetát, desorgestrel, 3–keto–desorgestrel, výhodně drospirenon.
- 5 14. Kompozice podle nároku 13, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že progestogenem je drospirenon.
15. Kompozice podle nároku 14, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že je drospirenon mikronizovaný.
- 10 16. Kompozice podle nároku 14 nebo 15, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se množství drospirenonu pohybuje od 0,4 % hmotn. do 20 % hmotn., výhodně od 0,8 % hmotn. do 10 % hmotn., výhodněji od 1,5 % hmotn. do 5 % hmotn.
- 15 17. Kompozice podle libovolného z nároků 1 až 16, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že granulátový přípravek vykazuje relativní vlhkost nejvýše 55 %, výhodně nejvýše 45 %, nejvýhodněji nejvýše 40 %, stanoveno při teplotě mezi 20 a 40 °C.
- 20 18. Kompozice podle libovolného z nároků 1 až 17, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje nejvýše 1 % hmotn., výhodně nejvýše 0,5 % hmotn., výhodněji nejvýše 0,2 % hmotn. polyvinylpyrrolidonu.
- 25 19. Kompozice podle libovolného z nároků 1 až 18, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že jedna či více pomocných látek je zvolena ze skupiny zahrnující škrob, celulózu, hydroxypropylcelulózu, hydroxypropylmethylcelulózu a maltodextrin.
20. Kompozice podle libovolného z nároků 1 až 19, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že je komplex mikronizovaný.
- 30 21. Kompozice podle libovolného z nároků 1 až 20, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že dále obsahuje antioxidant.
22. Způsob přípravy kompozice obsahující komplex estrogenu a cyklodextrinu, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že:
- 35 i) se získá komplex uvedeného estrogenu a cyklodextrinu;
- ii) komplex a jedna či více pomocných látek se vloží do granulátoru; a
- iii) na vložený komplex a jednu či více pomocných látek se za granuláčních podmínek aplikuje kapalina tak, že se získá granulát s relativní vlhkostí nepřekračující 60 %, stanoveno při teplotě mezi 20 a 40 °C,
- 40 přičemž v případě, že je jednou či více pomocnými látkami polyvinylpyrrolidon, je v kompozici přítomen v koncentraci nejvýše 2 % hmotn.
23. Způsob podle nároku 22, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že relativní vlhkost granulátu nepřevyšuje 55 %, výhodně nepřevyšuje 45 %, nejvýhodněji nepřevyšuje 40 %, stanoveno při teplotě mezi 20 a 40 °C.
- 45 24. Použití komplexu estrogenu a cyklodextrinu jak je definován v nároku 1 k přípravě léčiva pro ženskou antikoncepci, při němž je uvedený komplex ve formě kompozice obsahující granulovaný přípravek uvedeného komplexu, přičemž pokud uvedená kompozice obsahuje polyvinylpyrrolidon, je přítomen v koncentraci nejvýše 2 % hmotn.,
- 50 přičemž kompozice vykazuje takovou stabilitu, že množství uvedeného estrogenu po skladování po dobu 12 měsíců při 40 °C a 75% relativní vlhkosti činí alespoň 85 % hmotn., vztaženo k počátečnímu obsahu uvedeného estrogenu.

25. Použití podle nároku 24, při němž je uvedená kompozice dále definována jako v libovolném z nároků 2 až 21.

5 26. Použití komplexu estrogeneru a cyklodextrinu jak je definován v nároku 1 k přípravě léčiva pro ženskou hormonální substituční terapii, při němž uvedené léčivo obsahuje kompozici obsahující uvedený komplex v granulátovém přípravku, přičemž pokud uvedený granulátový přípravek obsahuje polyvinylpyrrolidon, je přítomen v koncentraci nejvýše 2 % hmotn.,
přičemž léčivo vykazuje takovou stabilitu, že množství uvedeného estrogeneru po skladování po
10 dobu 12 měsíců při 40 °C a 75% relativní vlhkosti činí alespoň 85 % hmotn., vztaženo k počátečnímu obsahu uvedeného estrogeneru.

27. Použití podle nároku 26, při němž je uvedená kompozice dále definována jako v libovolném z nároků 2 až 21.

15

Konec dokumentu

20