

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

283 403

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLUVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **542-95**

(22) Přihlášeno: **27. 08. 93**

(30) Právo přednosti:
03. 09. 92 EP 92/92202664

(40) Zveřejněno: **13. 09. 95**
(Věstník č. 9/95)

(47) Uděleno: **11. 02. 98**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **15. 04. 98**
(Věstník č. 4/98)

(86) PCT číslo: **PCT/EP93/02327**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 94/05263**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶:

A 61 K 9/16

A 61 K 9/50

A 61 K 31/41

(73) Majitel patentu:

Janssen Pharmaceutica N.V., Beerse, BE;

(72) Původce vynálezu:

Gillis Paul Marie Victor, Beerse, BE;

De Condé Valentin Florent Victor, Lommel,
BE;

Vandecruys Roger Petrus Gerebern,
Westerlo, BE;

(74) Zástupce:

Čermák Karel JUDr., Národní tř. 32, Praha
1, 11000;

(54) Název vynálezu:

**Antifungální pelety, způsob jejich výroby
a farmaceutická dávkovací forma na
jejich bázi**

(57) Anotace:

Předmětem řešení jsou antifungální pelety zahrnující
a) centrální zakulacené nebo kulovité jádro, b) povla-
kový film hydrofilního polymeru a antifungálního či-
nidla a c) těsnicí povlakovou polymerní vrstvu, při-
čemž jádro má průměr v rozmezí od 600 do 700 μm .
Tyto pelety se vyrábějí tak, že se a) na jádra o zrnění
600 až 700 μm nastříká roztok antifungálního činid-
la a hydrofilního polymeru v organickém rozpouštěd-
le, které se skládá z dichlormethanu a ethanolu, b)
vzniklá potažená jádra se vysuší a c) na vysušená
jádra se nastříká roztok těsnicího povlakotvorného
polymeru v organickém rozpouštědle, které se skládá
z dichlormethanu a ethanolu. Řešení se týká i farma-
ceutických dávkovacích forem, například kapslí,
které tyto pelety obsahují. Jako antifungální léčivo
přichází v úvahu zejména itraconazol a saperkona-
zol. Pelety se vyznačují dobrými rozpouštěcími
vlastnostmi.

CZ 283 403 B6

Antifungální pelety, způsob jejich výroby a farmaceutická dávkovací forma na jejich báziOblast techniky

5

Vynález se týká antifungálních pelet, způsobu jejich výroby a farmaceutické dávkovací formy na jejich bázi. Na tyto pelety se účelně zpracovávají antifungální činidla s nízkou rozpustností a slouží pro výrobu orálních dávkovacích forem.

10

Dosavadní stav techniky

Vývoj účinných farmaceutických prostředků na bázi azolových antifungálních látek, jako je například itraconazol a saperkonazol, je významně ztěžován skutečností, že tyto antifungální látky jsou jen velmi omezeně rozpustné ve vodě. Rozpustnost a biologickou dostupnost těchto sloučenin je možno zvýšit převedením do komplexu s cykloextriny nebo jejich deriváty, jak je to popsáno v WO85/02767 a US patentu č. 4 764 604. Přesto stále ještě existuje významná poptávka po prostředcích na bázi antifungálních činidel, které by měly dobrou biologickou dostupnost při orálním podávání.

20

Itraconazol, $(\pm)$ -cis-4-[4-[4-[[2-(2,4-dichlorfenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl]fenyl]-2,4-dihydro-2-(1-methylpropyl)-3H-1,2,4-triazol-3-on, je antifungální sloučenina se širokým spektrem účinnosti vyvinutá pro orální, parenterální a topické použití, která je popsána v US 4 267 179. Její difluoranalogue saperkonazol, $(\pm)$ -cis-4-[4-[4-[[2-(2,4-difluorfenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl]fenyl]-2,4-dihydro-2-(1-methoxypropyl)-3H-1,2,4-triazol-3-on, vykazuje zlepšenou účinnost proti *Aspergillus* spp. a je popsán v US 4 916 134.

30 Podstata vynálezu

S překvapením se nyní zjistilo, že když se tato špatně rozpustná antifungální činidla zabudují do hydrofilních polymerů a vzniklých směsí se použije jakožto povlakového filmu na mnohé drobné pelety, získá se prostředek s dobrou biologickou dostupností, který lze snadno vyrábět a který se hodí pro výrobu farmaceutických dávkovacích forem pro orální podávání.

35

Předmětem vynálezu jsou antifungální pelety, jejichž podstata spočívá v tom, že zahrnují a) centrální zakulacené nebo kulovité jádro, b) povlakový film hydrofilního polymeru a antifungálního činidla a c) těsnicí povlakovou polymerní vrstvu, přičemž jádro má průměr v rozmezí od 600 do 700 μm .

40

Antifungální pelety připravitelné z jader o průměru asi 600 až asi 700 μm přibližně obsahují a) 20 až 60 % materiálu jádra, b) 25 až 50 % hydrofilního polymeru, c) 10 až 25 % antifungálního činidla a d) 2 až 5 % těsnicího povlakotvorného polymeru, přičemž uvedená procenta jsou hmotnostní a vztahují se k celkové hmotnosti pelet.

45

Konkrétní velikost jader má značný význam. Pokud jsou na jedné straně jádra příliš velká, je k dispozici menší povrchová plocha pro nanášení povlakové vrstvy obsahující léčivo, což se projeví tím, že povlaková vrstva je tlustší. To zvyšuje problémy při výrobním postupu, jako je potřeba intenzivního sušicího stupně pro snížení obsahu zbytkových rozpouštědel v povlakové vrstvě. Podmínky intenzivního sušení mohou nepříznivě ovlivnit rozpouštění léčiva z pelet a měly by být proto velmi dobře regulovány v průběhu výrobního procesu. Na druhé straně, malá jádra mají větší povrchovou plochu dostupnou pro povlékání, což má za následek, že se získají

50

tenčí povlakové vrstvy. V důsledku toho se může použít mnohem méně intenzivního sušicího stupně pro snižování obsahu zbytkových rozpouštědel. Jádra, která jsou příliš malá, například 500 až 600 μm , však mají nevýhodu v tom, že vykazují značný sklon k aglomeraci během potahování. Z toho důvodu představuje rozmezí velikosti jader 600 až 700 μm optimální velikost, při níž není výrobní postup nepatříčně omezován ani aglomerací, ani intenzivním sušicím stupněm.

Materiály vhodné pro použití jako jádra pelet podle vynálezu jsou rozmanité, za předpokladu, že se jedná o látky přijatelné z farmaceutického hlediska, které mají vhodné rozměry (600 až 700 μm) a pevnost. Jako příklady takových materiálů je možno uvést polymery, například plastické pryskyřice, anorganické látky, například oxid křemičitý, sklo, hydroxyapatit, soli (chlorid sodný, chlorid draselný, uhličitán vápenatý nebo uhličitán hořečnatý) apod.; organické látky, například aktivní uhlí, kyseliny (například kyselinu citrónovou, kyselinu fumarovou, kyselinu vinnou, kyselinu askorbovou a podobné kyseliny) a sacharidy a jejich deriváty. Obzvláště vhodnými materiály jsou sacharidy, jako cukry, oligosacharidy, polysacharidy a jejich deriváty, jako je například glukóza, rhamnóza, galaktóza, laktóza, sacharóza, mannitol, sobitol, dextrin, maltodextrin, celulóza, sodná sůl karboxymethylcelulózy, škroby (kukuřičný, rýžový, bramborový, pšeničný nebo tapiokový škrob) a podobné sacharidy.

Materiálem, kterému se dává obzvláštní přednost pro použití jako jader pelet podle vynálezu, je tvořen cukrovými kuličkami o zrnění 600 až 700 μm (NF XVII, strana 1989), které se skládají z 67,5 až 91,5 % hmotnostních sacharózy, přičemž zbytek tvoří škrob a popřípadě též dextriny. Tento materiál je z farmaceutického hlediska inertní nebo neutrální.

Povlaková vrstva s léčivem obsahuje přednostně hydrofilní polymer, jako je hydroxypropylmethylelulóza (Methocel^(R), Pharmacoat^(R)), methakrylátový polymer (Eudragit E^(R)), hydroxypropylcelulóza (Klucel^(R)) nebo polyvinylpyrrolidon. Přednost se dává hydroxypropylmethylelulóze s nízkou viskozitou, tj. asi 5 mPa.s, například hydroxypropylmethylelulóze 2910 5 mPa.s. Přednostními antifungálními činidly, kterých se používá jako léčiv v léčivé povlakové vrstvě, jsou lipofilní azolové antifungální látky, zejména itakonazol a saperkonazol. Optimálních výsledků při rozpouštění se dosahuje za použití hmotnostního poměru léčiva k polymeru přibližně 1 : 1 až 1 : 2, přednostně asi 1 : 1,5. V léčivé povlakové vrstvě je léčivová látka přítomna ve formě disperse pevné látky nebo roztoku, což lze potvrdit diferenciální kalorimetrií.

Na jádra potažená léčivem se nanáší vrstva těsnicího povlakotvorného polymeru zabraňující lepivosti pelet, která by měla nežádoucí vliv projevující se snížením rychlosti rozpouštění a biologické dostupnosti. Jako těsnicí vrstvy povlakotvorného polymeru se přednostně používá tenké vrstvy polyethylenglykolu (PEG), zejména polyethylenglykolu 20 000.

Přednostní pelety obsahují a) 26 až 38 % cukru, b) 32 až 33 % hydroxypropylmethylelulózy 2910 5 mPa.s. c) 21 až 22 % itakonazolu nebo saperkonazolu a d) 3 až 4 % polyethylenglykolu 20 000, přičemž výše uvedená procenta jsou hmotnostní a vztahují se celkové hmotnosti pelet.

Pelety podle vynálezu mohou kromě toho obsahovat různé přísady, jako jsou zahušťovadla, mazadla, povrchově aktivní látky, konzervační činidla, komplexotvorná a chelatační činidla, elektrolyty nebo jiné účinné přísady, například protizánětlivá činidla, antibakteriální činidla, desinfekční činidla nebo vitaminy.

Pelety podle tohoto vynálezu je možno účelně zpracovávat na různé farmaceutické dávkovací formy. Vhodné dávkovací formy obsahují antifungálně účinné množství výše popsaných pelet. Přednostně jsou pelety naplněny do kapslí z tvrdé želatiny, takovým způsobem, že je v dávkovací

formě například k dispozici 50 až 100 µg účinné přísady. Pro zpracování pelet, které obsahují 20 až 25 % hmotnostních itraconazolu nebo saperkonazolu v množství ekvivalentním asi 100 mg účinné přísady se například hodí kapsle z tvrdé želatiny o velikosti 0.

- 5 Předmětem vynálezu je také způsob výroby antifungálních pelet popsanych výše, jehož podstata spočívá v tom, že se

a) na jádra o zrnění 600 až 700 µm nastříká roztok antifungálního činidla a hydrofilního polymeru v organickém rozpouštědle, které se skládá z dichlormethanu a ethanolu,

10

b) vzniklá potažená jádra se vysuší a

c) na vysušená jádra se nastříká roztok těsnicího povlakotvorného polymeru v organickém rozpouštědle, které se skládá z dichlormethanu a ethanolu.

15

Pelety podle vynálezu se účelně vyrábějí následujícím způsobem. Léčivový povlékací roztok se vyrobí rozpuštěním vhodných množství antifungálního činidla a hydrofilního polymeru ve vhodném rozpouštědle. Vhodný rozpouštědlový systém zahrnuje směs dichlormethanu a ethanolu, který může být denaturován, například butanonem. Taková směs by měla obsahovat 20 přinejmenším 50 % hmotnostních dichlormethanu, který působí jako rozpouštědlo pro léčivovou látku. Jelikož se hydroxypropylmethylcelulóza úplně nerozpouští v dichlormethanu, musí se přidat přinejmenším 10 % ethanolu. Přednostně se v povlékacím roztoku používá poměrně nízkého hmotnostního poměru dichlormethanu k ethanolu, například poměru v rozmezí od 75 : 25 do 55 : 45, zejména asi poměru 60 : 40. Množství pevných látek, tj. antifungálního činidla a hydrofilního polymeru v léčivovém povlékacím roztoku může ležet v rozmezí od 7 do 25 10 % hmotnostních a přednostně činí asi 8 % hmotnostních.

Potahování jader o zrnění 600 až 700 µm léčivem se účelně provádí v granulátoru s fluidním ložem (například Glattova typu WSG-30), který je vybaven Wursterovou vložkou pro postřik 30 zesponu (například Wursterovou vložkou 45,7 cm (18 palců). Parametry postupu samozřejmě závisí na použitém zařízení.

Rychlost postřikování musí být pečlivě regulována. Příliš pomalá postřikovací rychlost může mít za následek v určitém rozsahu rozprašovací sušení léčivového povlakového roztoku, což má za 35 následek ztrátu produktu. Příliš vysoká postřikovací rychlost bude způsobovat nadměrné zvlhčování a následnou aglomeraci. Vzhledem k tomu, že nejzávažnějším problémem je aglomerace, může se nejprve použít nízké postřikovací rychlosti, přičemž tato rychlost se zvýší v průběhu nanášení, když se již pelety zvětšují.

40 Celková účinnost nanášení je také ovlivňována tlakem rozprašovacího vzduchu pomocí kterého se léčivový povlékací roztok nanáší. Nízký tlak rozprašovacího vzduchu má za následek tvorbu větších kapiček, což zvyšuje sklon k aglomeraci. Vysoký tlak rozprašovacího vzduchu by zdánlivě mohl vést k nebezpečí rozprašovacího sušení léčivového roztoku, ale zjistilo se, že tomu tak není. Díky tomu je možno tlak rozprašovacího vzduchu nastavit téměř na maximální úroveň.

45

Objem fluidizačního vzduchu se může monitorovat provozem výfukového vzduchového ventilu v zařízení a měl by být nastaven takovým způsobem, aby se dosáhlo optimální cirkulace pelet. Příliš nízký objem vzduchu bude způsobovat nedostatečnou fluidizaci pelet a příliš vysoký objem vzduchu bude narušovat cirkulaci pelet, poněvadž v zařízení budou vznikat vzduchové proudy opačného směru. Při způsobu podle vynálezu s se optimálních podmínek dosáhlo tehdy, 50 když byl výfukový vzduchový ventil otevřen přibližně na 50 % své maximální hodnoty, načež pokračovalo jeho otevírání až na asi 60 % maximální hodnoty, jak postup nanášení pokračoval.

- Povlékání se s výhodou provádí za použití vstupní, teploty vzduchu v rozmezí od asi 50 do asi 55 °C. Za použití vyšších teplot se sice může postup uspíšit, ale je to spojeno s nevýhodou, že se rozpouštědlo odpaří tak rychle, že nedojde k rovnoměrnému rozdělení nanášené kapaliny na povrchu pelet, což se projeví zvýšenou porozitou léčivové povlakové vrstvy. Se zvyšováním měrného objemu potažených pelet může rychlost rozpouštění léčiva podstatně poklesnout na nepříjemnou úroveň. Optimální teplota zpracování bude dále samozřejmě záviset na použitém zařízení, druhu jádra a antifungálního činidla, objemu vsázky, druhu rozpouštědla a rychlosti nástřiku.
- 10 Nastavení parametrů pro zajištění optimálního povlaku je podrobněji popsáno v dále uvedeném příkladu. Když se povlékání provádí za podmínek uvedených v tomto příkladu, dosáhne se velmi reprodukovatelných výsledků.
- 15 Pro snížení zbytkového obsahu rozpouštědla v léčivové povlakové vrstvě se jádro potažené léčivem účelně suší v jakémkoliv vhodné sušárně. Dobrých výsledků se může dosáhnout ve vakuové bubnové sušárně při teplotě v rozmezí od asi 60 do asi 90 °C, přednostně při teplotě asi 80 °C a za sníženého tlaku v rozmezí od asi 15 do 40 kPa, přednostně od 20 do 30 kPa, při době sušení alespoň 24 hodin, přednostně asi 36 hodin. Vakuová bubnová sušárna se účelně nechá otáčet minimální rychlostí, například s frekvencí otáčení 2 až 3 min⁻¹. Po vysušení se mohou jádra povlečená léčivem prosít.
- 20 Vrstva těsnicího povlakového polymeru se nanáší na jádra potažená léčivem v granulátoru s fluidním ložem vybaveným ve spodní části Wursterovou vložkou pro nástřik zespodu. Těsnicí nanášecí roztok se může vyrobit rozpuštěním vhodného množství těsnicího povlakotvorného polymeru ve vhodném rozpouštědlovém systému, kterým je směs dichlormethanu a ethanolu, který může být denaturován, například butanonem. Použitý hmotnostní poměr dichlormethanu k ethanolu může být podobný jako poměr, kterého se používá při nanášení léčivového povlaku a je tedy v rozmezí od asi 75 : 25 do asi 55 : 45, zejména asi 60 : 40. Množství těsnicího povlakotvorného polymeru v rozprašovaném těsnicím povlakovém roztoku může být v rozmezí od 7 do 12 % hmotnostních, přednostně je asi 10 % hmotnostních. Nanášený těsnicí povlakový roztok se během nanášení s výhodou míchá. Nastavení parametrů pro tento poslední stupeň je v podstatě podobné jako nastavení parametrů, kterého se používá při nanášení léčivového povlaku. Vhodné podmínky jsou podrobněji popsány v dále uvedeném příkladu.
- 30 Po nanesení vrstvy těsnicího povlakotvorného polymeru může být zapotřebí provést další sušení. Nadbytek rozpouštědel je možno snadno odstranit, když se zařízení nechá v provozu s nastavenými parametry po dobu asi 5 až 15 minut po dokončení nástřiku.
- 35 Jak nanášení léčivového povlaku, tak nanášení těsnicího povlaku se přednostně provádí pod atmosférou inertního plynu, například dusíku. Nanášecí zařízení by mělo být přednostně uzemněno a opatřeno vhodným systémem regenerace rozpouštědla zahrnujícím účinný kondenzační systém.
- 40 Pelety potažené léčivovým povlakem a těsnicím povlakem je možno plnit do kapslí z tvrdé želatiny za použití standardních automatických plniček. Elektrostatickému náboji se lze s výhodou vyhnout vhodným uzemněním a použitím deionizačního zařízení.
- 45 Rychlost plnění kapslí může ovlivnit rozdělení hmotnosti a měla by být monitorována. Dobrých výsledků se dosahuje, když zařízení pracuje přibližně při 75 až 85 % maximální rychlosti a v mnoha případech při plné rychlosti.
- 50 Pokud se dodrží výše uvedené parametry, představuje způsob podle vynálezu vhodný reprodukovatelný výrobní postup, kterým lze vyrobit pelety s jádrem o zrnění 600 až 700 μm, které jsou

potaženy vrstvou léčivového povlaku z antifungálního činidla a hydrofilního polymeru a tenkou těsnicí vrstvou povlakotvorného polymeru. Farmakokinetické studie prokázaly, že takto získané pelety mají vynikající vlastnosti při rozpouštění a vynikající biologickou dostupnost.

- 5 Vynález je blíže objasněn v následujícím příkladu provedení. Tento příklad má výhradně ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezuje.

Příklad provedení vynálezu

10

Příklad

a) Postřikový roztok obsahující itraconazol

15

Do nerezové nádoby se předloží dichlormethan (375 kg) a denaturovaný ethanol (250 kg), které se do nádoby napustí přes filtr s velikostí otvorů 5 μm . K předloženému rozpouštědлу se za míchání přidá itraconazol (21,74 kg) a hydroxypropylmethylcelulóza 2910 5 mPa.s (32,61 kg). V míchání se pokračuje až do úplného rozpouštění. (Stejným postupem se získá vhodný postřikový roztok obsahující saperkonazol.)

20

b) Postřikový roztok pro vytvoření těsnicího povlaku

Do nerezové nádoby se předloží dichlormethan (21,13 kg) a potom za míchání polyethylenglykol 20 000 (Macrogol 20 000) (3,913 kg). Přidá se denaturovaný ethanol (14,09 g) a roztok se míchá tak dlouho, dokud není homogenní.

25

c) Nanášení léčivového povlaku

Do granulátoru s fluidním ložem (Glatt, typ WSG 30) vybaveného Wursterovou vložkou (45,7 cm, 18 palců) pro postřik zespodu se předloží cukrové kuličky o zrnění 600 až 700 μm (41,74 kg). Kuličky se zahřejí suchým vzduchem na 50 až 55 °C. Objem fluidizačního vzduchu se reguluje tak, že se výfukový vzduchový ventil nejprve otevře přibližně na 50 % maximální hodnoty a potom se jeho otevření zvýší ke konci nástřiku až na 60 %. Na kuličky pohybující se v zařízení se nastříká výše uvedeným způsobem vyrobený postřikový roztok itraconazolu. Tento roztok se nastříkuje při počáteční rychlosti přibližně 600 až 700 $\text{g} \cdot \text{min}^{-1}$ za tlaku rozprašovacího vzduchu asi 0,343 MPa. Po nanesení asi 30 % postřikového roztoku se rychlost nástřiku zvýší na 700 až 800 $\text{g} \cdot \text{min}^{-1}$.

30

35

Po dokončení postřikového postupu se potažené kuličky vysuší další dodávkou suchého vzduchu o teplotě 50 až 55 °C po dobu asi 10 minut. Potom se potažené kuličky nechají v zařízení zchladnout přiváděním suchého vzduchu o teplotě 20 až 25 °C po dobu asi 10 až 20 minut. Potom se zařízení vyprázdní a potažené kuličky se shromáždí.

40

d) Mezisusušení

Pro minimalizaci zbytkového obsahu rozpouštědla se potažené kuličky podrobí mezisusušení. Kuličky se zavedou do vakuové bubnové sušárny, kde se suší alespoň 24 hodin, přednostně asi 36 hodin při teplotě asi 80 °C za tlaku přibližně v rozmezí od 20 do 30 kPa. Bubnová sušárna se nechá otáčet při minimální frekvenci otáčení (2 až 3 min^{-1}). Vysušené potažené kuličky se prosijí přes síto Sweco S24C se vzdáleností pletiva 1,14 mm.

50

e) Nanášení těsnicího povlaku

Vysušené potažené kuličky se znovu zavedou do granulátoru s fluidním ložem vybaveného Wursterovou vložkou a zahřejí se suchým vzduchem o teplotě 50 až 55 °C. Na potažené kuličky pohybující se v zařízení se nastříká výše uvedeným způsobem vyrobený postřikový roztok pro vytvoření těsnicího povlaku. Tento roztok se nastříkuje při rychlosti přibližně 400 až 500 g.min⁻¹ za tlaku rozprašovacího vzduchu asi 0,25 MPa. Po dokončení postřikového postupu se potažené pelety vysuší další dodávkou suchého vzduchu o teplotě 50 až 55 °C po dobu asi 10 minut. Potom se potažené pelety nechají v zařízení zchladnout přiváděním suchého vzduchu o teplotě 20 až 25 °C po dobu asi 5 až 15 minut. Potom se zařízení vyprázdní a pelety se uloží do vhodných nádob.

f) Plnění kapslí

Pelety potažené léčivem se plní do kapslí z tvrdé želatiny o velikosti 0 za použití standardní automatické plničky pro kapsle (například model GFK-1500, výrobce Höfflinger a Karg, Německo). Aby se získaly kapsle s dobrým rozdělením hmotnosti, sníží se rychlost plnění kapslí přibližně na 75 až 85 % maximální rychlosti. Do každé kapsle se naplní přibližně 460 mg pelet, což odpovídá asi 100 mg itrakonazolu. Za použití výše uvedených provozních parametrů se získají tvrdé želatinové kapsle s obsahem itrakonazolu 100 mg, které splňují všechny požadavky, zejména požadavky na rychlost rozpouštění. Tvrdé želatinové kapsle s obsahem 100 mg saperkonazolu je možno získat tak, že se při výše uvedených postupech použije saperkonazolového postřikového roztoku.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Antifungální pelety, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že zahrnují a) centrální zakulacené nebo kulovité jádro, b) povlakový film hydrofilního polymeru a antifungálního činidla a c) těsnicí povlakovou polymerní vrstvu, přičemž jádro má průměr v rozmezí od 600 do 700 μm.
2. Antifungální pelety podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že obsahují a) 20 až 60 % materiálu jádra, b) 25 až 50 % hydrofilního polymeru, c) 10 až 25 % antifungálního činidla a d) 2 až 5 % těsnicího povlakotvorného polymeru, přičemž uvedená procenta jsou hmotnostní a vztahují se k celkové hmotnosti pelet.
3. Antifungální pelety podle nároku 2, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že jako jádra obsahují cukrové kuličky o průměru 600 až 700 μm, jako hydrofilní polymer obsahují hydroxypropylmethylcelulózu a jako antifungální činidlo obsahují itrakonazol nebo saperkonazol.
4. Antifungální pelety podle nároku 3, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že hmotností poměr antifungálního činidla k hydrofilnímu polymeru leží v rozmezí od 1 : 1 do 1 : 2.
5. Antifungální pelety podle nároku 2, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že jako těsnicí povlakotvorný polymer obsahují polyethylenglykol.
6. Antifungální pelety podle nároku 2, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že obsahují a) 26 až 38 % cukru, b) 32 až 33 % hydroxypropylmethylcelulózy s obsahem methoxyskupin 29 % hmotnostních a hydroxypropoxyskupin 10 % hmotnostních a zdánlivou viskozitou ve 2% vodném roztoku při 20 °C 5 mPa.s, c) 21 až 22 % itrakonazolu nebo saperkonazolu a d) 3 až 4 %

polyethylenglykolu o molekulové hmotnosti 20 000, přičemž uvedená procenta jsou hmotnostní a vztahují se k celkové hmotnosti pelet.

5 7. Farmaceutická dávkovací forma, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že obsahuje antifungálně účinné množství antifungálních pelet podle některého z nároků 1 až 6.

10 8. Farmaceutická dávkovací forma podle nároku 7, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že je tvořena kapslí z tvrdé želatiny obsahující antifungální činidlo itrakonazol nebo saperkonazol ve formě antifungálních pelet podle některého z nároků 1 až 6.

15 9. Způsob výroby antifungálních pelet podle některého z nároků 1 až 6, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se

a) na jádra o zrnění 600 až 700 μm nastříká roztok antifungálního činidla a hydrofilního polymeru v organickém rozpouštědle, které se skládá z dichlormethanu a ethanolu,

b) vzniklá potažená jádra se vysuší a

20 c) na vysušená jádra se nastříká roztok těsnicího povlakovatelného polymeru v organickém rozpouštědle, které se skládá z dichlormethanu a ethanolu.

25

Konec dokumentu
