PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

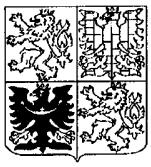
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

1717-97

(19)

ČESKÁ REPUBLIKA



ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **07. 12. 95**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **07.12.94**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **94/9424766**

(33) Země priority: **GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12. 11. 97**
(Věstník č. 11/97)

(86) PCT číslo: **PCT/GB95/02865**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 96/17611**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[6]:
A 61 K 31/53
A 61 K 9/00
A 61 K 9/20

(71) Přihlášovatel:
THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED, Greenford, GB;

(72) Původce:
Hiskett Simon Philip, Cliff Wood, GB;
Taylor Susan Ann, Dartford, GB;

(74) Zástupce:
Korejzová Zdeňka JUDr., Břehová 1, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:
Farmaceutický prostředek

(57) Anotace:
Popisuje se farmaceutický prostředek, obsahující od 0,5 do 50 % hmotnostních lamotriginu nebo jeho kyselé adiční soli, od 15 do 50 % hmotnostních laktozy a stejné množství škrobu, od 0,5 do 15 % hmotnostních krystalické celulozy, a od 5 do 15 % hmotnostních polyvinylpyrrolidinu, který je ve formě volně sypkého prášku složeného z granulí, přičemž žádné granule nemají velikost částic větší než 850 .mi.m, alespoň 90 % hmotnostních granulí má velikost částic v rozmezí od 75 do 850 .mi.m, granule se rozpadají v průběhu 30 minut a alespoň 90 % hmotnostních lamotriginu nebo soli lamotriginu v granulích se rozpustí v průběhu 30 minut a způsob jeho výroby, který zahrnuje sprejovou granulaci lamotriginu nebo soli lamotriginu, laktozy, kukuřičného škrobu a krystaliské celulozy v přítomnosti polyvinylpyrrolidinu jako vazné látky.

CZ 1717-97 A3

1717-97

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ
PŘÍL.
18. VIII 97
DOŠLO
č.j. (6 0 7 0 0

Farmaceutický prostředek

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká farmaceutického prostředku na bázi lamotriginu a jeho farmaceuticky přijatelných kyselých adičních solí. Vynález se rovněž týká přípravy takového farmaceutického prostředku.

Dosavadní stav techniky

Lamotrigin je 3,5-diamino-6-(2,3-dichlorofenyl)-1,2,4-triazin. Poprvé se popisuje v EP A 0021121. Lamotrigin se používá pro léčení epilepsie. Dosud však není dostupný žádný prostředek s obsahem lamotriginu nebo jeho solí ve formě prášku.

Farmaceutické prostředky v práškové formě je možno připravit granulačním postupem ve fluidním loži nebo sprejovou granulací. Takové postupy se však vyznačují komplexním vzájemným působením parametrů procesu.

Podstata vynálezu

Nyní bylo připraveno několik práškových farmaceutických prostředků na bázi lamotriginu. Ukázalo se však, že pouze jeden typ takového prostředku je zcela uspokojivý. Předkládaný vynález tedy poskytuje farmaceutický prostředek, který obsahuje:

(a) od 0,5 do 50 % hmotnostních lamotriginu nebo jeho farmaceuticky přijatelné kyselé adiční soli,

(b) od 15 do 50 % hmotnostních laktózy,

(c) od 15 do 50 % hmotnostních škrobu,

(d) od 0,5 do 15 % hmotnostních krystalické celulózy, a

(e) od 5 do 15 % hmotnostních polyvinylpyrrolidinu,

a který je ve formě volně sypkého prášku složeného z granulí s následujícími vlastnostmi:

(i) žádné granule nemají velikost částic větší než 850 μm,

(ii) alespoň 90 % hmotnostních granulí má velikost částic v rozmezí od 75 do 850 μm,

(iii) granule se rozpadají v průběhu 30 minut, přičemž určování se provádí testem na rozpadávání podle japonského lékopisu, 12. vydání, 1991, a

(iv) alespoň 90 % hmotnostních lamotriginu nebo soli lamotriginu v granulích se rozpustí v průběhu 30 minut, přičemž měření probíhá testem rozpouštění, metoda 2 (polštářková metoda) podle japonského lékopisu, 12. vydání, 1991.

Prostředek podle vynálezu se vyrábí způsobem, který zahrnuje sprejovou granulaci:

(a) od 0,5 do 50 % hmotnostních lamotriginu nebo soli lamotriginu,

(b) od 15 do 50 % hmotnostních laktózy,

(c) od 15 do 50 % hmotnostních škrobu, a

(d) od 0,5 do 15 % hmotnostních krystalické celulózy, v přítomnosti

(e) od 5 do 15 % hmotnostních polyvinylpyrrolidinu jako vazné látky.

Granule, ze kterých se skládá prášek podle vynálezu, jsou aglomeráty. Lamotrigin nebo sůl lamotriginu je přítomen na částicích z laktózy a škrobu, který každý působí jako objemová adsorpční látka (adsorbent bulking agent). Homogenní prášková směs, obsahující složky (a) - (d) může být vytvořena jako předběžná směs již před začátkem sprejového granulačního postupu. Přítomnost laktózy vytvoření této předběžné směsi usnadní. Krystalická celulóza

propůjčuje granulím vhodné vlastnosti při rozpadání a rozpouštění. Polyvinylpyrrolidon působí jako vazná látka.

Je možno použít jakékoliv vhodné lamotriginové soli, která je farmaceuticky přijatelnou kyselou adiční solí. Výhodnými solemi jsou methansulfonát a isethionát. Tyto soli mohou být připraveny reakcí lamotriginu jako volné báze s příslušnou kyselinou.

S výhodou až do 98 % hmotnostních částic podle vynálezu má velikost od 75 do 850 μm. Alespoň 92 % hmotnostních granulí může mít takovou velikost částic, například od 92 do 95 % hmotnostních granulí. S výhodou nemá více než 5 % hmotnostních granulí velikost částic větší než 500 μm, například ne více než 3 % hmotnostní. Je žádoucí, aby žádné z částic neměly velikost větší než 500 μm. Velikost částic se stanovuje testem distribuce velikosti částic pro prášky, japonský lékopis, 12. vydání, 1991.

Typicky alespoň 90 % hmotnostních lamotriginu nebo soli lamotriginu ve formě granulí se rozpustí v průběhu 15 minut podle metody 2 (polštářkové metody) testu na rozpouštění. Množství rozpuštěného lamotriginu se určuje vhodnou fyzikálně-chemickou technikou, například ultrafialovou (UV) analýzou nebo vysokotlakou kapalinovou chromatografií (HPLC).

Prášek podle vynálezu obvykle neobsahuje prach. Je s výhodou bílý, ačkoliv také může být bílý až šedobílý. Může také být přítomno barvivo. Jak je možno vizuálně zjistit, je volně sypký. Sypná hmotnost prášku je typicky od 0,3 do 0,6 g/cm^2, například od 0,35 do 0,50 g/cm^2 nebo od 0,36 do 0,40 g/cm^2. Množství zbytkové vlhkosti je obvykle od 0,5 do 5 % hmotnostních, například od 1 do 3 % hmotnostních.

Výhodné prostředky obsahují od 0,5 do 30 % hmotnostních lamotriginu nebo soli lamotriginu. Prostředky tedy mohou obsahovat od 0,5 do 20 % hmotnostních, například od 0,5 do 15 % hmotnostních nebo od 1 do 10 % hmotnostních lamotriginu nebo soli lamotriginu.

Zvláště výhodné jsou prostředky, obsahující 1 %, 2 %, 5 % nebo 10 % hmotnostních lamotriginu nebo jeho soli.

Množství laktózy a škrobu v prostředcích jsou větší nebo menší podle přítomného množství lamotriginu nebo jeho soli. Škrobem je s výhodou kukuřičný škrob. Vhodné množství laktózy a škrobu může být od 15 do 45 % hmotnostních, například od 30 do 45 % hmotnostních nebo od 35 do 45 % hmotnostních nebo od 40 do 45 % hmotnostních. S výhodou je množství laktózy 70 až 130 %, například 90 až 110 % množství škrobu. Typicky jsou množství laktózy a škrobu stejné.

Prášky podle vynálezu mohou obsahovat od 3 do 8 % hmotnostních, například od 3,5 do 6 % hmotnostních krystalické celulózy. Výhodné jsou prášky, které obsahují 5 % hmotnostních krystalické celulózy. Množství přítomného polyvinylpyrrolidinu je s výhodou od 5 do 10 % hmotnostních, například od 6 do 9 % hmotnostních z celkového prostředku. Výhodné jsou prášky, obsahující 8 % hmotnostních polyvinylpyrrolidinu.

Výhodný prostředek podle vynálezu obsahuje:
(a´) od 0,5 do 15 % hmotnostních lamotriginu nebo soli lamotriginu,
(b´) od 35 do 45 % hmotnostních laktózy,
(c´) od 35 do 45 % hmotnostních škrobu, a
(d´) od 3,5 do 6 % hmotnostních krystalické celulózy, a
(e´) od 6 do 9 % hmotnostních polyvinylpyrrolidinu.

Zvláště výhodný prostředek obsahuje 1 % hmotnostní lamotriginu, 43 % hmotnostních laktózy, 43 % hmotnostních škrobu, 5 % hmotnostních krystalické celulózy a 8 % hmotnostních polyvinylpyrrolidinu. Další výhodný prostředek obsahuje 10 % hmotnostních lamotriginu, 38,5 % hmotnostních laktózy, 38,5 % hmotnostních škrobu, 5 % hmotnostních krystalické celulózy a 8 % hmotnostních polyvinylpyrrolidinu.

Prostředek podle vynálezu se připravuje způsobem, který zahrnuje sprejovou granulaci lamotriginu nebo soli lamotriginu,

laktózy, škrobu, krystalické celulózy a polyvinylpyrrolidinu jako vazné látky. Sůl lamotriginu, laktóza, škrob a krystalická celulóza se každé dodávají ve formě prášků, které mají průměrnou velikost výrazně pod 850 µm, a dokonce pod 200 µm. Tyto čtyři složky mohou být smíseny předem před krokem sprejové granulace na jednotnou směs.

Jako vazný roztok se připravuje roztok polyvinylpyrrolidinu. Tento roztok může být ve vodě nebo ve vodě/ethanolu. Část polyvinylpyrrolidinu, například od 30 do 60 % hmotnostních, zvláště 50 % hmotnostních, může být předem smísena s lamotriginem nebo jeho solí, laktózou, škrobem a krystalickou celulózou.

Pro získání prášku podle vynálezu se používá granulační postup ve fluidním loži. Typicky se používá fluidní granulátor rotačního typu. Lamotrigin nebo sůl lamotriginu, laktóza, škrob a krystalická celulóza se v práškové formě přidávají do granulátoru, například jako předem připravená směs. Do prášku ve fluidním loži se nastřikuje roztok vazné látky. Částice prášku se přichytávají jedna ke druhé za vytvoření granulární formy. Je možno nastavit takové podmínky, které zajistí vhodnou granulaci.

Takto získané granule mohou být prosáty, aby se zajistilo splnění požadavků na vhodnou velikost částic. Granule tedy mohou být prosáty sítem 850 µm mesh pro zajištění, aby žádné částice neměly velikost větší než 850 µm. Dále mohou být granule prosáty sítem 500 µm mesh, aby bylo zajištěno, že velikost větší než 500 µm nebude mít více než 5 % hmotnostních granulí. Ještě dále mohou být granule prosívány sítem 75 µm mesh. Granule získané z granulátoru mohou ovšem procházet sadou sít 850, 500 a 75 µm. Materiál s větší nebo menší velikostí částic se nepoužívá.

Lamotrigin nebo sůl lamotriginu, použitá jako výchozí materiál, má typicky velikost částic 125 µm nebo menší. Výchozí laktóza má obvykle velikost částic menší než 250 µm, zvláště 200 µm nebo menší, nejčastěji 50 až 200 µm. Laktóza může být v bezvodé formě,

například laktóza z přímé komprese, jako laktóza DCL21, nebo ve formě monohydrátu.

Velikost částic laktózy DCL21 a další použitelné laktózy DMV200 je následující:

DCL21		DCL200 II	
	přibližně		přibližně
> 50 µm	85 %	> 45 µm	40 - 50 %
> 150 µm	40 %	> 63 µm	17 - 22 %
> 250 µm	5 %	> 100 µm	1 - 7 %
> 355 µm	0 %	> 160 µm	0 - 1 %
		> 250 µm	0 %

Škrob může být rýžový, pšeničný nebo kukuřičný. Prášek škrobu o velikosti částic 30 až 150 µm se používá typicky jako výchozí materiál. Škrobem může být částečně předželatinizovaný škrob jako je Starch 1500 firmy Colorcon, Indianopolis, Indiana 46218, USA nebo plně želatinizovaný škrob, jako National 1551.

Krystalická celulóza je typicky prášek například s průměrnou velikostí části od 40 do 100 µm, nejčastěji 50 - 90 µm. Vhodnou krystalickou celulózou je Avicel PH 102 s průměrnou velikostí částic 90 µm. Krystalická celulóza se také nazývá mikrokrystalická celulóza.

Může být použito jakéhokoliv vhodného polyvinylpyrrolidonu, který je schopen působit jako vazné činidlo. Polyvinylpyrrolidon může být lineární polymer 1-vinyl-2-pyrrolidonu s průměrnou molekulovou hmotností přibližně 40 000, jako je Povidone K30. Alternativně je možno použít lineárního polymeru 1-vinyl-2-pyrrolidonu s průměrnou molekulovou hmotností přibližně 1 200 000, jako je Povidone K90.

Prášek vyrobený sprejovou granulací se popřípadě proseje a potom vloží do nádoby, která se uzavře. Nádoba může být zatavena, může obsahovat jednu dávku nebo větší množství dávek a může jít o nádobu, pytel nebo sáček. Zvláště vhodné jsou sáčky, zvláště vyrobené z fólií.

Vynález ilustrují následující příklady:

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Sprejovou granulací byl připraven 1 kg každého z pěti následujících prášků. Složení prášků udává následující tabulka:

Prostředek A (srovnávací)

Lamotrigin 125 µm .....1,0 % hmotnostních
Laktóza Fastflo .....91,0 % hmotnostních
Povidone K30 brit. lékopis (BP).....8,0 % hmotnostních

Lamotrigin 125 µm je lamotrigin o velikosti částic do 125 µm. Laktóza Fastflo je bezvodá sprejově sušená laktóza, vyráběná firmou Wisconsin Dairies, Baraboo, Wisconsin 53913, USA.

Prostředek B (srovnávací)

Lamotrigin 125 µm .....1,0 % hmotnostních
Laktóza Fastflo .....43,0 % hmotnostních
Laktóza DCL21 .....43,0 % hmotnostních
Povidone K30 BP.....8,0 % hmotnostních
Nízkosubstituovaná hydroxypropylcelulóza (LHPC-11) .....5,0 % hmotnostních

Prostředek C (podle vynálezu)

Lamotrigin 125 µm .....1,0 % hmotnostních
Laktóza DCL21 .....43,0 % hmotnostních
Předželatinizovaný kukuřičný
škrob BP/USNF (Starch 1500).....43,0 % hmotnostních
Mikrokrystalická celulóza BP
(Avicel PH 102) .....5,0 % hmotnostních

Prostředek D (srovnávací)
Lamotrigin 125 µm .....1,0 % hmotnostních
Předželatinizovaný kukuřičný škrob
BP/USNF (Starch 1500) .....86,0 % hmotnostních
Nízkosubstituovaná
hydroxypropylcelulóza (LHPC-11) .....5,0 % hmotnostních
Povidone K30 BP .....8,0 % hmotnostních

Prostředek E (srovnávací)
Lamotrigin 125 µm .....1,0 % hmotnostních
Předželatinizovaný kukuřičný škrob
BP/USNF (Starch 1500) .....91,0 % hmotnostních
Povidone K30 BP .....8,0 % hmotnostních

Prostředek C byl sprejově granulován ve dvou pětikilogramových dávkách podle následujícího postupu:

1. Při pokojové teplotě byl připraven a skladován vazebný roztok povidonu.
2. Předželatinizovaný škrob byl prosát sítem 250 µm pro odstranění jakýchkoliv aglomerátů.

3. Předem byl smísen v mixéru typu Collette lamotrigin, laktóza, škrob a Avicel PH102 pro dosažení stejnoměrného rozdělení lamotriginu.

4. Prášek byl sprejově granulován v granulátoru Glatt GPCG5 s použitím rozprašovací pistole Schlick s průměrem trysky 1,2 mm a tlaku rozprašovacího vzduchu 0,2 MPa. Rychlost čerpání vazebného roztoku byla přibližně 90 ml/min. Teplota vstupujícího vzduchu byla nastavena na 72 °C a pro dosažení dostatečné fluidizace pro současné sušení a granulaci bylo přiváděno 150 až 250 m^3 vzduchu za hodinu. Vaky sušárny byly v 1,5 minutových intervalech setřásány po dobu 6 sekund pro odstranění jemného prachu.

5. V průběhu granulace byla zaznamenávána teplota produktu. Teplota byla typicky 32 až 34 °C, ale jakmile bylo rozprašování ukončeno, krátkodobě vzrostla na 45 až 50 °C, což ukazovalo, že probíhá konečné sušení. Celková doba tohoto postupu byla řádově 1 hodina na 1 dávku.

6. Uvedené dvě dávky granulí byly pak smíseny ve velkém polyethylénovém pytli a nakonec prosáty sítem Russell Finex s použitím sít 710 µm a 100 µm, aby byly odstraněny podíly s větším nebo menším průměrem granulí.

Prostředky A, B, D a E byly sprejově granulovány analogickým způsobem. Byly získány volně sypké prášky bílých granulí kromě prostředku D, jehož částice měly podstatně větší hmotnost. Tento prášek proto nebyl přijatelný a dále nebyl testován. Vlastnosti prášků získaných podle předpisů A až C a E jsou následující:

Prostředek	A	B	C	E
Výtěžek %	91,8	80,5	87,4	86,3
Vlhkost %	0.68	1,21	2,46	0,65
Sypná hmotnost g/cm^3	0,40	0,53	0,37	0,50
Hmot. % granulí > 850 µm	0 %	0 %	0 %	0 %
Hmot. % granulí > 500 µm	4,8	1,2	8,1	2,0
Hmot. % granulí > 75 µm	94,8	97,8	92,5	97,4
Test rozpadávání*	vyhovuje	vyhovuje	vyhovuje	vyhovuje

* Test rozpadávání podle japonského lékopisu, 12. vydání, 1991

Na počátku neprošlo sítem o velikosti 500 µm 9,8 % hmotnostních prášku prostředku B. Prášek byl proto znovu prosát stejným sítem. Následná analýza na sítech ukázala, že potom již pouze 1,2 % prášku neprošlo testovacím sítem 500 µm.

Příklad 2

Obecné vlastnosti

Byl studován vliv teploty, vlhkosti a umělého světla na stabilitu prášků získaných v příkladu 1 A až C a E. Prášky byly dva měsíce skladovány při 40 °C a 75 % relativní vlhkosti (R.H.) jak v hnědých skleněných lahvích, uzavřených plastickými uzávěry, tak ve stejných otevřených lahvích. Byly rovněž skladovány při 50 °C a 60 °C po dobu dvou měsíců v lahvích z hnědého skla, uzavřených plastickými uzávěry. Dále byly skladovány při 25 °C při umělém světle (1000 lux) až do celkové dávky ozáření 1,2 x 10^6 lux x hod.

Testované parametry

Pro určení stability prostředků byly sledovány následující parametry:

1. Vzhled

2. Ztráta při sušení

Pro prostředky A a B bylo použito 60 °C ve vakuu po dobu tří hodin a pro prostředky C a E 60 °C ve vakuu po dobu 6 hodin. Tyto testovací podmínky byly zvoleny s ohledem na testovací podmínky pro laktózu a škrob v japonském lékopise, 12. vydání, 1991.

3. Stanovení lamotriginu a příbuzných látek

Stanovení lamotriginu a test čistoty byl prováděn s použitím vysokotlaké kapalinové chromatografie.

4. Test rozpouštění

Rozpouštění prášků bylo studování s použitím testu rozpouštění, metoda 2 (polštářková metoda) japonského lékopisu, 12. vydání, 1991. Vzorky byly odebírány v 15, 30 a 46 minutách a jako testovací roztok byla použita 0,1 N kyselina chlorovodíková. Lamotrigin byl detekován ultrafialovou absorpcí.

Výsledky

1. Vzhled

Při 40 °C a 75 % relativní vlhkosti vytvořily všechny prášky v otevřených skleněných lahvích hrudky a jejich barva se změnila na bledě žlutobílou. Zabarvení zvláště prášku prostředku B se za ztížených podmínek snadněji měnilo ve srovnání se zbarvením jiných částic. Výsledky jsou uvedeny v tabulkách 1 až 5 níže.

2. Ztráta sušením

Nejvíce hygroskopický byl prášek prostředku E. Výsledky se uvádějí v tabulkách 1 až 5.

3. Stanovení lamotriginu a příbuzných látek

Z hlediska degradace byl nejstabilnější prášek prostředku E a největší nestabilitu měl prášek prostředku A, měřeno při 40 °C, 75 % relativní vlhkosti v otevřené skleněné lahvi.

4. Test rozpouštění

Všechny prostředky se velmi rychle rozpouštěly. V průběhu 15 minut se v každém prášku rozpustilo více než 90 % lamotriginu.

Tabulka 1: Granule skladované při 40 °C, 75 % relativní vlhkosti v uzavřených skleněných lahvích

Testované parametry	Prostředek	Doba skladování		
		na počátku	1 měsíc	2 měsíce
Vzhled	A	bílý prášek	bílý prášek	bílý prášek
	B	bílý prášek	bílý prášek	bledě žluto-bílý prášek
	C	bílý prášek	bílý prášek	bílý prášek
	E	bílý prášek	bílý prášek	bílý prášek
Ztráta sušením n=3, % hmot.	A	1,15±0,10*	1,40±0,01	1,23±0,02
	B	1,63±0,16	1,67±0,02	1,81±0,07
	C	4,29±0,12	4,98±0,17	4,78±0,01
	E	7,27±0,16	7,44±0,07	7,24±0,02

* znamená střední hodnotu ± směrodatná odchylka

Tabulka 2: Granule skladované při 40 °C, 75 % relativní vlhkosti v otevřených skleněných lahvích

Testované parametry	Prostředek	Doba skladování		
		na počátku	1 měsíc	2 měsíce
Vzhled	A	bílý prášek	bledě žluto-bílý koláč	bledě žluto-bílý koláč
	B	bílý prášek	bledě žluto-bílý koláč	bledě žluto-bílý koláč
	C	bílý prášek	bledě žluto-bílý koláč	bledě žluto-bílý koláč
	E	bílý prášek	bledě žluto-bílý koláč	bledě žluto-bílý koláč
Ztráta sušením n=3, % hmot.	A	1,15±0,10*	1,03 ±0,31	2,15±0,02
	B	1,63±0,16	1,05±0,03	2,65±0,03
	C	4,29±0,12	3,69±0,20	8,24±0,09
	E	7,27±0,16	6,66±0,24	14,32±0,03

* znamená střední hodnotu ± směrodatná odchylka

Tabulka 3: Granule skladované při 50 °C v uzavřených sklen. lahvích

Testované parametry	Prostředek	Doba skladování		
		na počátku	1 měsíc	2 měsíce
Vzhled	A	bílý prášek	bílý prášek	bílý prášek
	B	bílý prášek	bílý prášek	bílý prášek
	C	bílý prášek	bílý prášek	bílý prášek
	E	bílý prášek	bílý prášek	bílý prášek
Ztráta sušením n=3, % hmot.	A	1,15±0,10*	0,94±0,11	0,59±0,15
	B	1,63±0,16	1,57±0,19	1,05±0,13
	C	4,29±0,12	4,12±0,11	3,76±0,15
	E	7,27±0,16	7,04±0,12	6,57±0,14

* znamená střední hodnotu ± směrodatná odchylka

Tabulka 4: Granule skladované při 60 °C v uzavřených sklen. lahvích

Testované parametry	Prostředek	Doba skladování		
		na počátku	1 měsíc	2 měsíce
Vzhled	A	bílý prášek	bílý prášek	bílý prášek
	B	bílý prášek	bledě žluto-bílý koláč	bledě žluto-bílý koláč
	C	bílý prášek	bledě žluto-bílý koláč	bledě žluto-bílý koláč
	E	bílý prášek	bílý prášek	bílý prášek
Ztráta sušením n=3, % hmot.	A	1,15±0,10*	0,58±0,11	0,42±0,03
	B	1,63±0,16	0,75±0,14	0,64±0,08
	C	4,29±0,12	3,61±0,11	3,13±0,04
	E	7,27±0,16	6,71±0,17	6,03±0,03

* znamená střední hodnotu ± směrodatná odchylka

Tabulka 5: Granule skladované pod 25 °C, osvětlení 1000 lux na skleněných miskách

Testované parametry	Prostředek	Doba skladování		
		na počátku	1 měsíc	2 měsíce
Vzhled	A	bílý prášek	bílý prášek	bílý prášek
	B	bílý prášek	bílý prášek	bílý prášek
	C	bílý prášek	bílý prášek	bílý prášek
	E	bílý prášek	bílý prášek	bílý prášek
Ztráta sušením n=3, % hmot.	A	1,15±0,10*	-**	1,43±0,06
	B	1,63±0,16	-	1,90±0,03
	C	4,29±0,12	-	5,34±0,05
	E	7,27±0,16	-	9,03±0,07

* znamená střední hodnotu ± směrodatná odchylka

** nestanoveno

Závěr

Prostředek A (srovnávací)

Prášek tohoto prostředku byl při vysoké teplotě bez přítomnosti vlhkosti stabilní. Při vysoké vlhkosti však byl mírně nestabilní.

Prostředek B (srovnávací)

Prášek tohoto prostředku byl při vysoké teplotě bez přítomnosti vlhkosti stabilní. Nejsnadněji ze všech však měnil barvu. Při vysoké vlhkosti se stal mírně nestabilní.

Prostředek C (podle vynálezu)

Prášek tohoto prostředku byl stabilní při vysoké teplotě bez vlhkosti i při vysoké vlhkosti.

Prostředek E (srovnávací)

Prášek tohoto prostředku byl při vysoké teplotě bez přítomnosti vlhkosti stabilní. Byl také stabilní při vysoké vlhkosti. Při vysoké vlhkosti však absorboval nejvíce vlhkosti.

Příklad 3

Prášky byly připraveny sprejovou granulací následujících směsí:

	Prostředek 1	Prostředek 2
Lamotrigin 125 µm	1,0 % hmot.	10,0 % hmot.
Laktóza DMV200 mesh	43,0 % hmot.	38,5 % hmot.
Škrob 1500	43,0 % hmot.	38,5 % hmot.
Avicel PH102	5,0 % hmot.	5,0 % hmot.
Povidone K30	8,0 % hmot.	8,0 % hmot.

50 g lamotriginu 125 µm a vždy 2150 g laktózy DMV200 mesh a škrobu 1500 (prostředek 1) nebo 500 g lamotriginu 125 µm a vždy 1925 g laktózy DMV200 mesh a škrobu 1500 (prostředek 2) bylo míseno s 250 g Avicelu PH102 a 200 g Povidone K30 v mixéru Collette po dobu tří minut. Tak byla vytvořena přibližně stejnorodá směs prášku.

Odděleně bylo rozpuštěno v 600 ml demineralizované vody 200 g Povidone K30 (druhá polovina). Tento roztok byl potom doplněn na 1000 ml, čímž vznikl 20 % roztok. Ten byl použit jako granulační roztok.

Předběžná směs prášků byla přidána do rotorového granulátoru Freund SFC. Jde o typ granulátoru s fluidním ložem a aby bylo dosaženo vhodné distribuce granulí, poskytuje fluidizační pohyb prášků rotačního typu. Granulační roztok byl nastřikován do fluidizovaného prášku ve formě jemné mlhy vzduchovou rozprašovací pistolí. Tento způsob přídavku granulačního roztoku způsobil to, že částice prášku se spolu spojují za vytvoření granulí vhodné velikosti. Proces pokračoval, dokud nebyl přidán všechen granulační roztok a granule dosáhly vhodné velikosti.

V granulátoru Freund SFC byly použity následující parametry:

1) teplota vstupního vzduchu 80 °C
2) otáčky rotoru 300 min^{-1}
3) otáčky míchadla 450 min^{-1}
4) otáčky rozprašovacího kola 1500 min^{-1}
5) objem vstupního vzduchu 2,9 m^3/hod
6) tlak rozprašovacího vzduchu 0,4 MPa
7) průměr rozprašovací trysky 1,8 mm
8) rychlost rozprašování 45 g/min

Při použití těchto parametrů měl vlastní proces výroby granulí následující parametry:

1) teplota vstupního vzduchu 75 - 80 °C
2) teplota výstupního vzduchu 28 - 32 °C
3) teplota produktu 28 - 35 °C
4) objem vzduchu 2,9 - 3,0 m^3/hod
5) rychlost rozprašování 40 - 43 g/min

6) doba granulace 22 min

7) doba sušení granulí 11 min

Vyrobené granule potom procházely síty o velikosti 850, 500 a 75 µm. Granule byly prosévány, aby bylo dosaženo požadovaných parametrů částic. Je zvláště zapotřebí, aby žádné granule neměly velikost větší než 850 µm. Alespoň 90 % hmotnostních granulí mělo velikost částic od 75 do 850 µm. Velikost větší než 500 µm nemělo více než 5 % hmotnostních granulí. Byly použity granule s větší i menší velikostí.

Každý z prášků má následující další vlastnosti:

(i) granule se rozpadají v průběhu 30 minut podle testu rozpadání dle japonského lékopisu, 12. vydání, 1991 a

(ii) alespoň 90 % hmotnostních lamotriginu se rozpouští v průběhu 30 min podle testu rozpouštění, metody 2 (polštářkové metody) japonského lékopisu, 12. vydání, 1991.

Zastupuje:

JUDr. ZDEŇKA KOREJZOVÁ
ADVOKÁTKA

1717-97
ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ
PŘÍL.
18. VIII 97
DOŠLO
č.j.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e obsahuje:

(a) od 0,5 do 50 % hmotnostních lamotriginu nebo jeho farmaceuticky přijatelné kyselé adiční soli,

(b) od 15 do 50 % hmotnostních laktózy,

(c) od 15 do 50 % hmotnostních škrobu,

(d) od 0,5 do 15 % hmotnostních krystalické celulózy, a

(e) od 5 do 15 % hmotnostních polyvinylpyrrolidinu,

a který je ve formě volně sypkého prášku složeného z granulí s následujícími vlastnostmi:

(i) žádné granule nemají velikost částic větší než 850 µm,

(ii) alespoň 90 % hmotnostních granulí má velikost částic v rozmezí od 75 do 850 µm,

(iii) granule se rozpadají v průběhu 30 minut, přičemž určování se provádí testem na rozpadávání podle japonského lékopisu, 12. vydání, 1991, a

(iv) alespoň 90 % hmotnostních lamotriginu nebo soli lamotriginu v granulích se rozpustí v průběhu 30 minut, přičemž měření probíhá testem rozpouštění, metoda 2 (polštářková metoda) podle japonského lékopisu, 12. vydání, 1991.

2. Prostředek podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e obsahuje

(a´) od 0,5 do 15 % hmotnostních lamotriginu nebo soli lamotriginu,

(b´) od 35 do 45 % hmotnostních laktózy,

(c´) od 35 do 45 % hmotnostních kukuřičného škrobu,

(d´) od 3,5 do 6 % hmotnostních krystalické celulózy, a

(e´) od 6 do 9 % hmotnostních polyvinylpyrrolidinu.

3. Prostředek podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e obsahuje 1 % hmotnostní lamotriginu, 43 % hmotnostních laktózy, 43 % hmotnostních škrobu, 5 % hmotnostních krystalické celulózy a 8 % hmotnostních polyvinylpyrrolidinu

4. Prostředek podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e obsahuje 10 % hmotnostních lamotriginu, 38,5 % hmotnostních laktózy, 38,5 % hmotnostních škrobu, 5 % hmotnostních krystalické celulózy a 8 % hmotnostních polyvinylpyrrolidinu.

5. Prostředek podle některého z předcházejících nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e velikost větší než 500 µm má nejvýše 5 % hmotnostních granulí.

6. Prostředek podle některého z předcházejících nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e prášek má sypnou hmotnost od 0,36 do 0,40 g/cm^3.

7. Prostředek podle některého z předcházejících nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e škrobem je kukuřičný škrob.

8. Způsob přípravy farmaceutického prostředku, který zahrnuje
(a) od 0,5 do 50 % hmotnostních lamotriginu nebo jeho farmaceuticky přijatelné kyselé adiční soli,
(b) od 15 do 50 % hmotnostních laktózy,

(c) od 15 do 50 % hmotnostních škrobu,

(d) od 0,5 do 15 % hmotnostních krystalické celulózy, a

(e) od 5 do 15 % hmotnostních polyvinylpyrrolidinu,

a který je ve formě volně sypkého prášku složeného z granulí s následujícími vlastnostmi:

(i) žádné granule nemají velikost částic větší než 850 µm,

(ii) alespoň 90 % hmotnostních granulí má velikost částic v rozmezí od 75 do 850 µm,

(iii) granule se rozpadají v průběhu 30 minut, přičemž určování se provádí testem na rozpadávání podle japonského lékopisu, 12. vydání, 1991, a

(iv) alespoň 90 % hmotnostních lamotriginu nebo soli lamotriginu v granulích se rozpustí v průběhu 30 minut, přičemž měření probíhá testem rozpouštění, metoda 2 (polštářková metoda) podle japonského lékopisu, 12. vydání, 1991,

v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e zahrnuje sprejovou granulaci lamotriginu nebo soli lamotriginu, laktózy, kukuřičného škrobu a krystalické celulózy v přítomnosti polyvinylpyrrolidinu jako vazné látky.

Zastupuje:

JUDr. ZDENKA KOREJZOVÁ
ADVOKÁTKA