PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

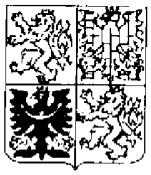
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2292-97

(19)

ČESKÁ REPUBLIKA



ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **19. 01. 96**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **20.01.95**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **95/9501127**

(33) Země priority: **GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **18. 02. 98**
(Věstník č. 2/98)

(86) PCT číslo: **PCT/GB96/00111**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 96/22082**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[6]:
A 61 K 9/20
A 61 K 47/02

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

(72) Původce:
Carter Barry Howard, Research Triangle Park, NC, US;
Tillman Lloyd Gary, Carlsbad, CA, US;

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

(54) Název přihlášky vynálezu:
Tablety s obsahem valacicloviru a způsob jejich výroby

(57) Anotace:
Řešení se týká tablet, obsahujících alespoň 50 % hmotnostních (2-|2-amino-1,6-dihydro-6-oxo-purin-9-yl)methoxy|ethyl L-valinátu (známého též jako valacykloviru), a 0,05 až 3 % hmotnostní koloidního oxidu křemičitého, které mají vynikající tvrdost a drobivost při zachování dobrých kluzných vlastností tabletových granulí.

CZ 2292-97 A3

01.12.97

Tablety s obsahem valacykloviru a způsob jejich výroby

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká tablet s obsahem antivirové sloučeniny valacykloviru a způsobu jejich výroby.

Dosavadní stav techniky

Sloučenina 9-[(2-hydroxyethoxy)methyl]guanin, známý pod názvem acyklovir, má silnou antivirovou účinnost a je široce používán při léčení a prevenci virových infekcí u člověka, zvláště infekcí způsobených herpetickou skupinou virů (viz např. Schaeffer a další, Nature, 272, 583 - 585 (1978), UK patent No. 1,523,865 a US patent No. 4,199,574). Acyklovir se však špatně absorbuje po orálním podání z gastrointestinálního traktu a kvůli této nízké biologické dostupnosti je nutno podávat několikanásobně vyšší orální dávky léčiva, zvláště pro léčení méně citlivých virů nebo infekcí, aby byly dosaženy a zachovány účinné antivirové hladiny v plazmě.

Ukázalo se, že L-valinový ester acykloviru, totiž (2-[2-amino-1,6-dihydro-6-oxo-purin-9-yl)methoxy]ethyl L-valinát, jinak známý jako valacyklovir (valaciclovir), má značně zlepšenou biologickou dostupnost a zachovává si přitom antivirové vlastnosti acykloviru. Výhodnou formou této sloučeniny je její hydrochloridová sůl, jinak známá jako valacyklovir hydrochlorid. L-valinový ester acykloviru a jeho soli včetně hydrochloridu se popisují v US patentu No. 4,957,924 (viz zvláště příklad 1B), evropském patentu No. 0308065 (viz zvláště příklad IB) a publikaci Beauchamp a další, Antiviral Chemistry and Chemotherapy, 3(3), 157 - 164 (1992) (viz zvláště str. 162, sloupec 1). Tablety valacykloviru se obecně popisují v US patentu No. 4,957,924 a evropském patentu 0308065.

V průběhu vývoje složení tablet, obsahujících vysoký podíl valacykloviru, bylo často naráženo na nesnáze při získávání tablet s dostatečnou tvrdostí a drobivostí pro farmaceutickou manipulaci a pro potahování filmem.

Jestliže je tableta příliš drobivá, v průběhu balení a transportu se štípe nebo láme. US lékopis (USP) No. 23,1995, str. 1981 v monografii 1216 vyžaduje, aby drobivost farmaceutických tablet nepřesahovala 1 %. Jestliže je tableta příliš měkká, bude se drobit v průběhu převracení na pánvi pro povlékání tablet filmem.

V referenční příručce „Problem Solver" (sestavené firmou FMC Corporation) se jako způsob odstranění nízké tvrdosti tablet popisuje na stranách 8 a 9 mimo jiné zvýšení stlačovací síly pro vytvoření tablety nebo snížení podílu kluzné látky ve složení tablety.

Autoři vynálezu se pokoušeli zvýšit tvrdost a snížit drobivost valacyklovirových tablet zvýšením stlačovací síly, snížením podílu kluzných látek a zvýšením podílu vazné látky, ale ve všech případech zjistili, že prakticky nelze vyrobit dostatečně tvrdou a nedrobivou tabletu.

Navíc byly v některých tabletách nalezeny praskliny způsobené zvýšenou stlačovací silou. Dále má valacyklovir „adhezívní" vlastnosti v tom smyslu, že se může lepit na tabletové raznice, a proto musí být přítomno dostatečné množství kluzných látek. Je proto obtížné snížit podíl kluzné látky, aniž by došlo k lepení tablet. Navíc je doba rozpadání valacyklovirových tablet také poměrně dlouhá, a proto možné řešení problémů s tvrdostí a drobivostí by nemělo mít podstatný škodlivý účinek buď na dobu rozpadávání nebo na kluzné vlastnosti (měřeno silou potřebnou k vytlačení tablety) tabletové směsi.

01.12.97

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu je proto poskytnout odolné tablety valacykloviru a jeho solí, které jsou schopné potahování filmem a získání tablet s drobivostí nepřesahující 1 %, tvrdostí alespoň 9 kP a vytlačovací silou nepřesahující 1000 newtonů (1 kN).

Tvrdost tablety by měla být taková, aby tablety měly nejen přijatelnou sílu potřebnou pro rozdrcení (měřeno hodnotou kP), ale aby se tablety nelámaly při překlápění.

Dalším výhodným předmětem vynálezu je poskytnout odolné složení tablety, schopné spolehlivě poskytovat tablety v podstatě bez prasklin.

Autoři vynálezu nyní nalezli účinný způsob předcházení jak výše uvedené drobivosti, tak i problémům s tvrdostí, který zahrnuje použití koloidního oxidu křemičitého v tabletové směsi.

Kniha Handbook of Pharmaceutical Excipients 1994, str. 253 - 256 koloidní oxid křemičitý jako prostředek pro zvýšení tvrdosti tablet neuvádí. Pro toto použití neuvádí koloidní oxid křemičitý ani publikace The Theory and Practice of Industrial Pharmacy (třetí vydání), autoři Lachman, Lieberman a Kanig.

V prvním hledisku vynálezu se tedy poskytuje tableta, obsahující alespoň přibližně 50 % hmotnostních valacykloviru nebo jeho soli, přítomných v granulích tablety, plnivo, pojivo, kluznou látku a přibližně 0,05 až přibližně 3 % hmotnostní koloidního oxidu křemičitého, přičemž kluzná látka a koloidní oxid křemičitý jsou přítomny mimo granule, kde drobivost tablety nepřesahuje 1 %, tvrdost je alespoň 9 kP a síla potřebná pro vytlačení nepřesáhne 1000 N.

Tableta s tímto složením obsahující 0,05 až 3 % hmotnostní koloidního oxidu křemičitého je odolná a má podstatně zlepšené hodnoty drobivosti a tvrdosti. Navíc je těchto zlepšených vlastností

dosaženo při zachování uspokojivé doby rozpadávání a kluzných vlastností i v případě, když je prostředek mísen s použitím vysokých střižných sil. S použitím vynálezu se tedy dosáhne vytvoření vynikající tablety, poskytující valacyklovir ve formě s vysokou biologickou dostupností.

Doba rozpadu tablety není s výhodou větší než přibližně 30 min, výhodněji není větší než přibližně 25 min a nejvýhodněji není větší než přibližně 20 min.

Síla pro vytlačení (ejection force) by neměla být vyšší než přibližně 1000 N, s výhodou ne větší než přibližně 800 N, výhodněji ne více než přibližně 500 N pro tablety, stlačované při přibližně 10 až 30 kN, s výhodou 10 až 20 kN.

Valacyklovir nebo jeho soli se zde dále obecně označují jako „aktivní složka".

US lékopis z roku 1994 popisuje koloidní oxid křemičitý (v monografii, která se ho týká) jako: submikroskopický oxid křemičitý (fumed silica), připravený hydrolýzou křemičité sloučeniny v parní fázi.

Koloidní oxid křemičitý je přítomen s výhodou v množství přibližně 0,05 % až přibližně 1 % hmotnostní z celkového prostředku, výhodněji v množství přibližně 0,1 až přibližně 1 % hmotnostní a nejvýhodněji přibližně 0,1 až přibližně 0,5 % hmotnostních. Bylo zjištěno, že velmi vhodný je Aerosil™ a Cab-o-sil™.

Obsah účinné látky v tabletě je alespoň přibližně 50 % hmotnostních, s výhodou přibližně 50 % hmotnostních až přibližně 90 % hmotnostních, výhodněji přibližně 65 % hmotnostních až přibližně 85 % hmotnostních a nejvýhodněji přibližně 80 % hmotnostních. Sypná hmotnost (ve sklepaném stavu) účinné látky je přibližně 0,1 až 0,9 g/cm^2, výhodněji 0,3 až 0,7 g/cm^2, ještě výhodněji 0,34 až 0,66 g/cm^2 a nejvýhodněji 0,4 až 0,6 g/cm^2. Vhodnou účinnou látkou je hydrochlorid valacykloviru v podstatě v bezvodé krystalické

01.12.97

formě včetně v podstatě následujícího rozložení hodnot d mezirovinných vzdáleností (v Angströmech, 1Å = 0,1 nm):

10,20 ± 0,08, 8,10 ± 0,06, 7,27 ± 0,06, 6,08 ± 0,05, 5,83 ± 0,03, 5,37 ± 0,02, 5,23 ± 0,02, 4,89 ± 0,02, 4,42 ± 0,02, 4,06 ± 0,02, 3,71 ± 0,02, 3,39 ± 0,02, 3,32 ± 0,02, 2,91 ± 0,02, 2,77 ± 0,02.

Termín „bezvodá krystalická forma" podle vynálezu znamená krystalickou formu, která má v podstatě stejný rentgenový difrakční obrazec prášku, jak je ukázáno v obrázcích 1 - 3 nebo má v podstatě stejné rozložení hodnot mezirovinných vzdáleností d, jak je definováno výše.

S výhodou je čistota krystalické formy v jakékoliv šarži hydrochloridu valacykloviru alespoň 70 %, lépe 80 %, ještě lépe alespoň 90 % a nejlépe alespoň 95 % bezvodého krystalického hydrochloridu valacykloviru, jak je definováno výše.

Protože bezvodá krystalická forma hydrochloridu valacykloviru v podstatě neobsahuje hydrátovou vodu, alternativním způsobem určení čistoty krystalické formy je měření podílu hydrátových forem v hydrochloridu valacykloviru v šarži sloučeniny. S výhodou je obsah hydrátové vody v jakékoliv šarži léčiva ne více než 3 % hmotnostní, výhodněji není obsah hydrátové vody větší než 2 % hmotnostní, ještě výhodněji není větší než 1,5 % hmotnostních, ještě výhodněji není větší než 1 % hmotnostní a nejvýhodněji není větší než 0,5 % hmotnostního.

Obsah hydrátové vody se měří v oboru dobře známou Karl Fischerovou metodou, která se popisuje v US lékopisu 1990 na str. 1619 - 1621 a v evropském lékopisu, 2. vydání (1992), část 2, sv. 16 v části 3.5.6-1.

Plnivem je s výhodou plnivo na bázi celulózy a je alespoň částečně přítomno extragranulárně, což zmírňuje lámání tablety působením napětí. V tabletové směsi podle vynálezu, zahrnující

koloidní oxid křemičitý a extragranulární plnivo na bázi celulózy (jako je mikrokrystalická celulóza) se patrně projevuje synergický účinek a vhodnost a odolnost směsi spočívá v tom, že tablety valacykloviru je možno vyrábět v zásadě s přijatelnou tvrdostí, aniž by se vytvořily praskliny způsobené napětím, dokonce při vysokých silách stlačování.

Podle výhodného provedení vynálezu se poskytuje tableta, obsahující alespoň 50 % hmotnostních valacykloviru nebo jeho soli, pojivo, kluznou látku, 0,05 až 3 % hmotnostní koloidního oxidu křemičitého a 3 až 30 % plniva na bázi celulózy, přičemž valacyklovir nebo jeho sůl jsou přítomny uvnitř granulí tablety, a kluzná látka, koloidní oxid křemičitý a alespoň část plniva na bázi celulózy jsou přítomny extragranulárně; drobivost tablety přitom nepřekračuje 1 %, tvrdost je alespoň 9 kP, a vytlačovací síla nepřesahuje 1000 N.

Plnivem na bázi celulózy je s výhodou mikrokrystalická celulóza (například Avicel), přičemž plnivo je s výhodou přítomno v množství 5 až 15 % hmotnostních, výhodněji přibližně 10 % hmotnostních. Velikost částic plniva na bázi celulózy je přibližně 20 až 300 μm, výhodněji 30 až 200 μm a nejvýhodněji přibližně 50 až 100 μm.

Podle dalšího výhodného provedení vynálezu se poskytuje tableta, obsahující alespoň 50 % hmotnostních valacykloviru nebo jeho soli, pojivo, kluznou látku, a přibližně 3 až 30 % hmotnostních plniva na bázi celulózy, přičemž valacyklovir nebo jeho sůl jsou přítomny uvnitř granulí tablety, a kluzná látka a plnivo na bázi celulózy jsou přítomny extragranulárně.

Pojivo slouží například pro vzájemné vázání primárních a sekundárních částic a pro zlepšení tvrdosti tablety. Pojivo je s výhodou přítomno v množství přibližně 1 % až přibližně 5 % hmotnostních, výhodněji v množství přibližně 2 % až přibližně 4 % hmotnostní a s výhodou se jedná o neškrobové pojivo, jako je methylcelulóza nebo nejvýhodněji povidon. Povidon je s výhodou ve stupni kvality K30 a nejvýhodněji K90.

01.12.97

Pojivo, jako je povidon může být rozpuštěno v granulačním rozpouštědle (jako například voda) před přídavkem k účinné látce, ale s výhodou se přidává (alespoň částečně) suchá k účinné látce a jiným pomocným látkám a potom se přidá granulační roztok (jako je povidon s vodou).

Kluzná látka je s výhodou přítomna v množství přibližně 0,1 až přibližně 2,0 % hmotnostních, s výhodou přibližně 0,1 % až přibližně 1,0 % hmotnostních Ačkoliv jsou vhodné kluzné látky jako je talek nebo laurylsulfát sodný, výhodnou kluznou látkou je derivát stearanu, výhodněji stearan alkalického kovu, jako je stearan hořečnatý. Výše uvedená množství platí pro stearan a jsou nejvýhodněji přibližně 0,3 % až přibližně 0,6 % hmotnostních.

Ačkoliv valacyklovir je velmi dobře rozpustný, zvláště ve formě svých solí, je výhodné, jestliže v tabletě je přítomna látka pro usnadnění rozpadávání (disintegrační prostředek), s výhodou v množství přibližně 0,5 až přibližně 20 % hmotnostních, ještě výhodněji v množství přibližně 0,5 až 7 % hmotnostních. Prostředek pro usnadnění rozpadávání je s výhodou přítomen uvnitř granulí tablety a může být přidáván před nebo po přídavku pojiva. Jako látky pro usnadnění rozpadávání mohou být použity jíly jako kaolín, bentonit nebo veegum™ a celulózy, jako je mikrokrystalická celulóza nebo sodná sůl kroskarmelózy, například Ac-Di-Sol™. S výhodou se používá neiontové látky pro usnadnění rozpadávání, jako je krospovidon. S výhodou je krospovidon přítomen v množství přibližně 0,5 % až přibližně 7 % hmotnostních, výhodněji v množství přibližně 2 až přibližně 5 % hmotnostních a s výhodou je jeho část přítomna intragranulárně.

Další hledisko vynálezu poskytuje způsob výroby tablety, obsahující alespoň přibližně 50 % hmotnostních valacykloviru nebo jeho soli, pojivo, plnivo, kluznou látku a přibližně 0,05 až 3,0 % hmotnostních koloidního oxidu křemičitého, přičemž tvrdost tablety je

alespoň 9 kp, drobivost není větší než 1 % a síla pro vytlačení není větší než 1000 N; uvedený způsob zahrnuje vytváření granulí obsahujících valacyklovir nebo jeho sůl a potom mísení kluzné látky a koloidního oxidu křemičitého s uvedenými granulemi.

Uvedený způsob s výhodou zahrnuje vytváření granulí mísením uvedeného valacykloviru nebo soli, popřípadě pojiva nebo jeho části, a popřípadě plniva nebo jeho části; granulaci pomocí granulačního roztoku za vytvoření granulí nebo rozpuštění pojiva nebo její části v granulačním roztoku před přídavkem k valacykloviru; sušení granulí; mísení granulí s kluznou látkou, koloidním oxidem křemičitým a popřípadě plnivem nebo jeho částí; a potom stlačení vytvořené směsi za vytvoření tablety.

Výhodné hledisko vynálezu poskytuje způsob výroby tablety, obsahující alespoň přibližně 50 % hmotnostních valacykloviru nebo jeho soli, pojivo, kluznou látku, 0,05 až 3,0 % hmotnostní koloidního oxidu křemičitého a 3 až 30 % hmotnostních plniva na bázi celulózy, přičemž tvrdost tablety je alespoň 9 kp, drobivost není větší než 1 % a síla pro vytlačení není větší než 1000 N; přičemž uvedený způsob zahrnuje vytváření granulí mísením uvedeného valacykloviru nebo soli, popřípadě pojiva nebo jeho části, a popřípadě části plniva na bázi celulózy; granulaci pomocí granulačního roztoku za vytvoření granulí nebo rozpuštění pojiva nebo jeho části v granulačním roztoku před přídavkem k valacykloviru; sušení granulí; mísení granulí s kluznou látkou, koloidním oxidem křemičitým a alespoň částí plniva na bázi celulózy; a potom stlačení vytvořené směsi za vytvoření tablety.

Koloidní oxid křemičitý může být nejprve smísen s kluznou látkou, s výhodou stearanovým derivátem (například stearanem hořečnatým) před smísením s granulemi nebo může být přidán odděleně od kluzné látky. Jestliže je kluznou látkou derivát stearanu,

je s výhodou poměr stearanu ke koloidnímu oxidu křemičitému přibližně 1 : 1 až 10 : 1, lépe přibližně 1 : 1 až přibližně 3 : 1.

Předkládaný vynález také poskytuje tabletu (jak je popsáno výše) pro použití v lékařství, například při léčení virového onemocnění u zvířat, například u savce, jako je člověk. Sloučenina je zvláště užitečná pro léčení onemocnění, způsobených různými DNA viry, jako jsou herpetické infekce, například herpes simplex 1 a 2, varicella zoster, cytomegalovirus, viry Epstein-Barrové nebo lidský herpetický virus 6 (HHV-6), stejně jako onemocnění, způsobených hepatitidou B. Aktivní sloučenina může být také použita pro léčení infekcí papilomaviry nebo viry bradavic a může být dále podávána v kombinaci s jinými terapeutickými prostředky, například se zidovudinem, pro léčení infekcí spojených s retroviry, zvláště infekcí HIV.

Navíc k použití v humánní medicíně může být aktivní sloučenina podávána pro léčení virových onemocnění i jiným živočichům, například jiným savcům.

Předkládaná tableta také poskytuje způsob léčení virové infekce, zvláště herpetické virové infekce u zvířat, například u savců i u člověka, které zahrnuje podávání jedné nebo více tablet podle vynálezu pro poskytnutí antivirově účinného množství sloučeniny pacientovi.

Předkládaný vynález také poskytuje použití aktivní sloučeniny při výrobě tablety podle vynálezu pro léčení virové infekce.

Tableta podle předkládaného vynálezu může být podávána jakoukoliv cestou, která je vhodná pro léčené onemocnění, ale výhodným způsobem podání je podání orální. Ačkoliv v rámci vynálezu jsou zahrnuty tablety obecně, například i dispergovatelné tablety nebo žvýkací tablety, výhodnou tabletou je tableta pro polykání, nejvýhodněji filmem potažená tableta pro polykání. Je však zřejmé, že

01.12.97

výhodný způsob podávání se může lišit například podle stavu pacienta.

Pro každé z výše uvedených využití a indikací budou požadovaná množství aktivní složky (jak je definováno výše) záviset na řadě faktorů včetně vážnosti onemocnění a stavu pacienta a konečné rozhodnutí bude vždy záviset na ošetřujícím lékaři nebo veterinárním lékaři. Obecně však bude pro každé toto použití a indikaci vhodná účinná dávka v rozmezí 1 - 150 mg na kg tělesné hmotnosti pacienta za den, s výhodou v rozmezí 5 - 120 mg na kg tělesné hmotnosti za den (pokud není uvedeno jinak, všechny hmotnosti aktivní složky jsou vztaženy na volnou bázi valacykloviru). Požadovaná dávka se s výhodou skládá z jedné, dvou, tří nebo čtyř nebo více rozdělených dávek, podávaných ve vhodných intervalech během dne. Tyto rozdělené dávky mohou být podávány v jednotlivých dávkovacích formách, obsahujících například přibližně 50 - 2000 mg, s výhodou přibližně 250, 500, 1000 nebo 2000 mg aktivní složky na jednotlivou dávkovací formu.

Jako příklad jsou uvedeny následující dávkovací režimy:

-léčení infekce viru herpes simplex typu 1 a 2: - celková denní dávka přibližně 1 nebo 2 g podávaná dvakrát denně v dávkách 500 mg nebo 1 g po dobu 5 až 10 dnů; potlačení infekce virem herpes simplex typu 1 a 2: - celková denní dávka přibližně 250 mg až 1 g přibližně 1 až 10 let (v závislosti na pacientovi);

-léčení infekcí virem varicella zoster (například pásového oparu): - celková denní dávka přibližně 3 g podávaná třikrát denně v dávkách 1 g po dobu 7 dnů; potlačení infekce cytomegalovirem: - celková denní dávka přibližně 8 g podávaná po 2 g čtyřikrát za den; u pacientů po transplantaci se tato denní dávka podává 3 až 6 měsíců v období rizika; u pacientů HIV pozitivních se denní dávka, jak se obvykle předepisuje pro zlepšení zdravotního stavu, podává například 2 roky a více.

Počáteční výsledky nyní naznačují, že valacykloviru je možno použít při účinném potlačení opakujícího se genitálního oparu v dávkách přibližně 200 mg až přibližně 1000 mg za den po dobu účinného léčení. Nejběžnější denní dávky jsou 250 mg, 500 mg nebo 1000 mg.

Valacyklovir hydrochlorid byl vyroben, jak se popisuje dále:

Příklad výroby 1

A. 2-[(2-amino-1,6-dihydro-6-oxo-9H-purin-9-yl)methoxy]ethyl-N-[(benzoyloxy)karbonyl]-L-valinát

CBZ-L-valin (170 g) byl rozpuštěn v dimethylformamidu (DMF) (750 ml) a ochlazen. Byl přidán ochlazený roztok N,N-dicyklohexylkarbodiimidu (DCC) (156,7 g) v DMF (266 ml) a směs byla za stálého chlazení míchána. V jedné dávce byl přidán acyklovir (10,1 g) a potom za stálého chlazení 4-(dimethylamino)pyridin (9,4 g). Směs byla za chlazení míchána přes noc. Bílá sraženina vedlejšího produktu byla potom odstraněna filtrací. Objem filtrátu byl snížen vakuovou destilací, ke koncentrátu byla přidána voda (663 ml) a směs byla zahřáta na 70 °C. Suspenze byla ochlazena na 20 °C, zfiltrována a pevná látka promyta vodou.

Vlhký surový materiál byl potom čištěn rekrystalizací z denaturovaného alkoholu (1,2 l) za získání v názvu uvedené sloučeniny jako vlhké bílé krystalické pevné látky (281,5 g).

B. 2-[(2-amino-1,6-dihydro-6-oxo-9H-purin-9-yl)methoxy]ethyl-N-[(benzoyloxy)karbonyl]-L-valinát hydrochlorid

2-[(2-amino-1,6-dihydro-6-oxo-9H-purin-9-yl)methoxy]ethyl-N-[(benzoyloxy)karbonyl]-L-valinát (175 g) byl přidán do vodného denaturovaného alkoholu (335 ml/795 ml) a zahříván pod zpětným chladičem. Roztok byl potom ochlazen na 40 °C. K suspenzi byl přidán katalyzátor 5 % paladia na uhlí (35 g mokré hmotnosti, 50 %

vody) a potom kyselina mravenčí (30,6 ml 90 % hmotnostních) v průběhu jedné hodiny. Reakční směs byla míchána další hodinu, byla přidána druhá dávka kyseliny mravenčí (19,5 ml) a směs zfiltrována pro odstranění katalyzátoru. Filtrační koláč byl promyt denaturovaným alkoholem a spojené filtráty byly smíseny s koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou (33,7 ml) a výsledná směs byla koncentrována vakuovou destilací.

Potom byl přidán v průběhu 15 minut aceton (1295 ml) a suspenze byla míchána 1 hodinu a produkt byl potom odfiltrován. Potom byla vytvořena kaše pevné látky v acetonu (přibližně 530 ml), která byla znovu zfiltrována a usušena při 60 °C ve vakuu za poskytnutí v názvu uvedené sloučeniny (1123 g, 81,6 %).

15 g vzorku tohoto materiálu bylo navlhčeno přibližně 7 ml denaturovaného alkoholu a za míchání zahříváno při 60 °C přes noc v uzavřené baňce, aby se zabránilo ztrátě alkoholu a zachovala se vlhkost směsi. Směs byla potom zahřívána při 60 °C ve vakuu za získání produktu ve formě s požadovanou morfologií.

Fyzikální údaje:

Vlhkost metodou Karl Fischer: 0,9 % hmotnostních vody.

Rentgenové práškové difrakční diagramy produktu z příkladu 1B jsou uvedeny v obrázku 1 výkresů. Hodnoty mezirovinné vzdálenosti d a další rentgenová difrakční data jsou uvedeny v tabulce 1.

01.12.97

Tabulka 1

Vrchol	Úhel (stupně)	Vrchol (impulzy)	Hodnoty d (Å)	Chyba d (±Å)	I/I max (%)
1	3,56	680	24,8	0,5	24
2	8,62	1151	10,25	0,08	39
3	9,42	87	9,38	0,07	3
4	10,86	1438	8,14	0,06	49
5	12,10	835	7,31	0,06	28
6	13,22	198	6,69	0,05	6
7	14,49	2172	6,11	0,05	75
8	15,12	455	5,85	0,03	15
9	15,90	352	5,57	0,02	12
10	16,45	1969	5,38	0,02	68
11	16,90	744	5,24	0,02	25
12	17,33	119	5,11	0,02	4
13	18,12	1013	4,89	0,02	35
14	22,71	1429	4,43	0,02	49
15	20,55	256	4,32	0,02	8
16	21,21	370	4,19	0,02	12
17	21,83	753	4,07	0,02	26
18	22,71	95	3,91	0,02	3
19	23,95	2893	3,71	0,02	100
20	25,10	171	3,54	0,02	5
21	26,21	1784	3,40	0,02	61
22	26,89	428	3,31	0,02	14
23	27,08	373	3,29	0,02	12
24	28,02	158	3,18	0,02	5
25	28,27	161	3,15	0,02	5
26	28,91	391	3,09	0,02	13
27	29,68	191	3,01	0,02	6
28	30,55	502	2,92	0,02	17
29	31,34	110	2,85	0,02	3
30	31,58	98	2,83	0,02	3
31	32,13	597	2,78	0,02	20
32	32,96	260	2,72	0,02	8
33	33,99	344	2,64	0,02	11

Tabulka 1 - pokračování

Vrchol	Úhel (stupně)	Vrchol (impulzy)	Hodnoty d (Å)	Chyba d (±Å)	I/I max (%)
34	34,38	374	2,61	0,02	12
35	35,12	141	2,55	0,02	4
36	36,78	408	2,44	0,02	14
37	38,71	101	2,32	0,02	3

I/I max = (výška vrcholu/maximální výška vrcholu) x 100

1Å = 0,1 nm

Práškový vzorek pro určení výše uvedených rentgenových difrakčních dat byl připraven stejným způsobem jako práškový vzorek použitý pro rentgenová difrakční data v tabulce 2 (popisované dále) s tím rozdílem, že pro výše uvedená data byl použit pro přípravu práškového vzorku následující postup.

Vzorek byl připraven mletím 1 g vzorku v plastickém kalíšku s použitím dvou akrylových kuliček po dobu 5 minut v přístroji Chemplex Spectromill. Vzorky pak byly stlačeny proti skleněné destičce na hloubku 2 mm.

Rentgenový difrakční diagram byl získán s použitím difraktometru Scintag PADV v krokovacím skanovacím módu při 0,02 stupni na krok a počítání impulzů 10 s na 1 krok. V průběhu skanování byl držák vzorku otáčen rychlostí 1 ot/s. Další nastavení je uvedeno dále.

Rentgenový generátor:	45 kV, 40 mA
Záření:	záření K alfa měď
Pevná divergentní štěrbina	1 mm
Štěrbina rozptylu dopadu	2 mm
Štěrbina rozptylu difrakt. paprsku	0,5 mm
Přijímací štěrbina	0,3 mm

01.12.97

Průměr goniometru:	235 mm
Detektor:	scintilační s grafitovým monochromátorem

Intenzity vrcholů se udávají jako absolutní počet impulzů nejvyšší části vrcholu. Jednotky intenzity na ose rentgenové difrakce jsou impulzy/s. Absolutní počet impulzů = impulzy/s x doba čítání = impulzy/s x 10 s. Intenzity vrcholů v tabulce byly opraveny na pozadí a příspěvek rentgenového záření α II K mědi.

Příklad výroby 2

A. 2-[(2-amino-1,6-dihydro-6-oxo-9H-purin-9-yl)methoxy]ethyl-N-[(benzoyloxy)karbonyl]-L-valinát

CBZ-L-valin (167 g) byl rozpuštěn v dimethylformamidu (DMF) (750 ml) a ochlazen. Byl přidán ochlazený roztok N,N-dicyklohexylkarbodiimidu (DCC) (153,5 g) v DMF (266 ml). V jedné dávce byl přidán acyklovir (111,7 g) a potom za stálého chlazení 4-(dimethylamino)pyridin (9,4 g). Směs byla za chlazení míchána přes noc. Bílá sraženina vedlejšího produktu byla potom odstraněna filtrací. Filtrát byl zahuštěn vakuovou destilací a koncentrát byl smísen s vodou (663 ml) a potom zahřát na 70 °C. Suspenze byla ochlazena na 20 °C, zfiltrována a pevná látka promyta vodou.

Vlhký surový materiál byl potom čištěn rekrystalizací z denaturovaného alkoholu (1,2 l) za získání v názvu uvedené sloučeniny jako vlhké bílé krystalické pevné látky (215,3 g).

B. 2-[(2-amino-1,6-dihydro-6-oxo-9H-purin-9-yl)methoxy]ethyl- L-valinát hydrochlorid

2-[(2-amino-1,6-dihydro-6-oxo-9H-purin-9-yl)methoxy]ethyl-N-[(benzoyloxy)karbonyl]-L-valinát (200 g) byl přidán do vodného

denaturovaného alkoholu (382 ml/908 ml) a zahříván pod zpětným chladičem pro rozpuštění pevných látek. Roztok byl potom ochlazen na 40 °C. K suspenzi byl přidán katalyzátor 50 % hmotnostních pasty 5 % paladia na uhlí (40 g) a potom kyselina mravenčí (32,8 ml 96 % hmotnostních) v průběhu jedné hodiny. Reakční směs byla míchána další hodinu, byla přidána druhá dávka kyseliny mravenčí (20,88 ml) a směs zfiltrována pro odstranění katalyzátoru. K filtračnímu koláči byla přidána koncentrovaná kyselina chlorovodíková (38,56 ml) a výsledná směs byla koncentrována vakuovou destilací.

Potom byl přidán v průběhu 15 minut aceton (1480 ml) a suspenze byla míchána 1 hodinu a produkt byl potom odfiltrován. Potom byla vytvořena kaše pevné látky v acetonu (přibližně 500 ml), která byla znovu zfiltrována a usušena při 60 °C ve vakuu za poskytnutí v názvu uvedené sloučeniny (137,75 g, 87,6 %).

10 g vzorku tohoto materiálu bylo navlhčeno přibližně 3,5 ml denaturovaného alkoholu a zahříváno při 60 °C několik hodin a potom bylo ve vakuu rozpouštědlo odstraněno za získání produktu s požadovanou morfologií.

Čistota krystalické formy: vzorek z příkladu 2(B) obsahoval více než přibližně 90 % bezvodé krystalické formy valacykloviru.

Rentgenové práškové difrakční hodnoty produktu z příkladu 1B jsou ukázány v obrázcích 2 a 3 na výkresech, ve kterých:

obr. 2 ukazuje lineární rentgenový difraktogram; a

obr. 3 ukazuje kvadratické vynesení rentgenového difraktogramu.

Mezirovinné vzdálenosti d a další rentgenová difrakční data jsou uvedena v tabulce 2.

Tabulka 2

Vrchol	Úhel (stupně)	Vrchol (impulzy)	Vzdálenosti d (Å)	I/I max (%)
1	3,62	2673	24,40	35
2	7,21	119	12,26	2
3	8,64	1910	10,22	25
4	9,43	180	9,37	2
5	10,86	2652	8,14	35
6	12,12	734	7,30	10
7	13,24	615	6,68	1
8	13,77	106	6,42	1
9	14,50	2333	6,11	31
10	15,14	635	5,85	8
11	15,89	511	5,57	7
12	16,44	2652	5,39	35
13	16,90	1267	5,24	17
14	17,33	475	5,11	6
15	18,13	1648	4,89	22
16	20,05	2172	4,43	28
17	20,56	640	4,32	8
18	21,20	1096	4,19	14
19	21,78	2034	4,08	27
20	21,90	1384	4,06	18
21	22,66	729	3,92	10
22	23,94	7621	3,71	100
23	24,39	1624	3,65	21
24	25,11	967	3,54	13
25	25,86	2460	3,44	32
26	26,21	5127	3,40	67
27	26,82	1892	3,32	25

Tabulka 2 - pokračování

Vrchol	Úhel (stupně)	Vrchol (impulzy)	Vzdálenosti d (Å)	I/I max (%)
28	26,89	1927	3,31	25
29	27,19	1429	3,28	19
30	27,99	1156	3,18	15
31	28,35	1076	3,15	14
32	28,87	1722	3,09	23
33	28,94	1529	3,08	20
34	29,62	1274	3,01	17
35	30,56	1673	2,92	22
36	31,30	999	2,86	13
37	32,25	2570	2,77	34
38	33,04	1376	2,71	18
39	34,00	1806	2,63	24
40	34,45	1225	2,60	16
41	35,13	1149	2,55	15
42	36,77	1600	2,44	21
43	38,01	576	2,37	8
44	38,76	729	2,32	10
45	39,52	524	2,28	7
46	40,70	751	2,22	10
47	41,28	870	2,19	11
48	41,88	686	2,16	9
49	42,47	718	2,13	9
50	43,40	548	2,08	7
51	44,53	729	2,03	10

(1 A = 0,1 nm)

Difrakční diagramy produktu z příkladu 2B byly generovány na přístroji Philips PW1800 Automatic X-ray Powder Diffractometer

s použitím skenu 2θ 2 - 45 s intervalem kroku 0,02° a integrační dobou 4 s na krok.

Nastavení generátoru: 40 kV, 45 mA, Cu alfa vlnové délky 1,2: 1,54060, 1,54439 Å; velikost kroku, doba vzorkování: 0,020 deg, 4,00 s, 0,005 deg/s; použit monochromátor: ano; divergenční štěrbina: automatická (ozařovaná délka vzorku: 10,0 mm); rozsah úhlu vrcholů: 2,000 - 45,000 deg; rozsah vzdáleností D: 44,1372 - 2,01289 Å; kritérium polohy vrcholu: vrchol vyhlazených dat; rozsah šířky vrcholu krystalu: 0,00 - 2,00 deg; minimální významný vrchol: 0,75 maxima intenzity: 7621 pulsů, 1905,3 pulsů/s.

Práškový vzorek byl připraven následujícím způsobem: 1 g hydrochloridu valacykloviru byl převeden do polystyrénové nádobky Retsch 10 ml ref 31-762 , obsahující dvě akrylové kuličky ref 26-253 a potom byl rozemlet na velmi jemný prášek použitím přístroje Retsch MM2 miser mill set nastaveným na 100 % výkonu po dobu 5 minut. Rozemletý prášek byl potom naplněn do držáku vzorku Philips PW1811/10, který byl umístěn v převrácené poloze s ideálně hladkým povrchem (tj. uskutečněným skleněnou destičkou nebo vysoce leštěnou kovovou vrstvou). Prášek byl potom přidáván do držáku, dokud držák nebyl plný. K držáku byla potom připojena spodní destička Philips PW 1811 00 a celá sestava byla pak před odstraněním skleněné/kovové destičky převrácena, aby se odkryl hladký povrch vzorku v rovině s držákem.

Vynález je dále ilustrován následujícími příklady a vlastnosti tablet jsou uvedeny v tabulce 3.

Příklady provedení vynálezu

Příklad	3			4			5		
Složky	mg/tbl	kg/šarže	% hmot.	mg/tbl	kg/šarže	% hmot.	mg/tbl	kg/šarže	% hmot.
Jádro[1] (intragranulárně):									
Hydrochlorid valacykloviru[*2]	576,5	0,9916	82,0	576,5	0,9916	82,8	576,5	0,9916	82,3
Mikrokryst.celulóza (Avicel PH 101)	70,0	0,1204	10,1	70,0	0,1204	10,0	70,0	0,1204	10,0
Krospovidon	28,0	0,04816	4,0	28,0	0,04816	4,0	28,0	0,04816	4,0
Povidon K30									
Povidon K90	22,0	0,03784	3,1	22,0	0,03784	3,2	22,0	0,03784	3,1
Extragranulárně:									
Mikro[3]kryst.celulóza (Avicel PH 101)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Krospovidon	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Koloidní oxid křemičitý (CAB-O-SIL M-5®)	2,0	0,00160	0,3	-	-	-	-	-	-
Stearan hořečnatý	4,0	0,0032	0,6	4,0	0,0032	0,6	4,0	0,00320	0,6
Celková hmotnost	702,5	1,2028	100,0	696,5	1,198	100,0	700,5	1,2012	100,0

Příklad	6			7		
Složky	mg/tbl	kg/šarže	% hmot.	mg/tbl	kg/šarže	% hmot.
Jádro[1] (intragranulárně):						
Hydrochlorid valacykloviru*[2]	576,5	0,9973	82,3	576.5	0,9973	82,0
Mikr.celul. (Avicel PH 101)	-	-	-	-	-	-
Krospovidon	14,0	0,02422	2,0	14,0	0,02422	2,0
Povidon K30						
Povidon K90	22,0	0,03806	3,1	22,0	0,03806	3,1
Extragranulárně:						
Mikro[3]kryst.celulóza (Avicel PH 101)	70,0	0,05600	10,0	70,0	0,05600	10,0
Krospovidon	14,0	0,11200	2,0	14,0	0,11200	2,0
Koloidní oxid křemičitý (CAB-O-SIL M-5®)	-	-	-	2,0	0,00160	0,3
Stearan hořečnatý	4,0	0,00320	0,6	4,0	0,00320	0,6
Celková hmotnost	700,5	1,12998	100,0	702,5	1,13158	100,0

* Sypná hmotnost 0,6 g/cm^2 po 50 poklepech (bezvodá krystalická forma: obsah vody Karl Fischer = 0,4

1. Hmotnost jádra na šarži: 0,5572 kg pro příklady 3, 4 a 5; 0,4900 kg pro příklady 6 a 7

2. Faktor 1,153 = 100

3. Průměrná velikost částice přibližně 50 μm

Příklad	8		9	
Složky	mg/tbl	% hmotn.	mg/tbl	% hmot.
Hydrochlorid valacykloviru*	615	65,80	615	65,74
Laktóza	205	21,93	205	21,91
Mikrokrystalická celulóza[1] (Avicel PH101, intragranulární)	75	8,02	75	8,02
Povidon K30	18	19,3	18	1,92
Krospovidon (intragranulární)	18	1,93	18	1,92
Koloidní oxid křemičitý (Aerosil200)	0,0	0,0	0,69	0,10
Stearan hořečnatý	3,6	0,39	3,6	0,38
Celková hmotnost	934,6	100,0	935,5	100

* Sypná hmotnost 0,45 g/ml po 50 poklepech pro setřesení (bezvodá krystalická forma)

1. Průměrná velikost částic přibližně 50 µm.

Příklad	10		11	
Složky	mg/tbl	% hmotn.	mg/tbl	% hmot.
Hydrochlorid valacykloviru*	580	81,01	580	86,20
Laktóza	-	-	-	-
Mikrokrystalická celulóza[1] (Avicel PH101, intragranulární)	70	9,78	-	-
Mikrokrystalická celulóza[1] (extragranulární)	-	-	70,4	10,03
Povidon K30	35	4,89	-	-
Povidon K90	-	-	21,7	3,09
Krospovidon (intragranulární)	28	3,91	12	1,91
Krospovidon (extragranulární)	-	-	14,1	2,01
Stearan hořečnatý	3,0	0,42	4,0	0,57
Celková hmotnost	716	100,0	702,2	100,0

* Sypná hmotnost 0,38 g/ml po 50 poklepech pro setřesení (bezvodá krystalická forma)

1. Průměrná velikost částic přibližně 50 μm.

5

Tablety podle příkladů byly připraveny následujícím způsobem:

Příprava tablet pro příklady 3 až 7:

Krok 1. Součásti jádra tablety byly prosáty ručním sítem 20 mesh a míseny v mísiči s pláštěm V o vhodné velikosti 10 minut.

Krok 2. Smísené prášky z kroku 1 pak byly granulovány s přídavkem čisté vody při mísení v mixéru s vysokými střižnými silami (model SP1) o objemu 10 l. Potom bylo přidáno přibližně 11 - 14 % hmotnostních vody vztaženo na složky jádra a směs zpracovávána 3 - 4,5 minuty.

Krok 3. Granule z kroku 2 byly sušeny na tácu (příklady 5, 6 a 7) nebo ve vakuu (příklady 3 a 4, vakuová sušárna model SP1) při teplotě 50 °C na přijatelný obsah vlhkosti přibližně 1,0 - 2,0 % L.O.D.

Krok 4. Zbylé složky byly prosáty sítem 20 mesh a přidány ke složkám jádra z kroku 3; směs byla potom prosáta na přístroji Comil Model 197 AS se sítem 1,57 mm.

Krok 5. Směs byla potom mísena v mísiči s pláštěm V o vhodné velikosti po dobu 5 minut.

Krok 6. Směs granulí z kroku 5 byla stlačována v přístroji Manesty Beta Press s raznicí ve tvaru kapsle 18,25 mm x 7,14 mm s kompresní hmotností přibližně 700 mg a kompresní silou přibližně 14,5 - 18 kN.

Krok 7. Tabletu je možno popřípadě potáhnout filmem s použitím standardních způsobů, například s použitím koncentrátu bílé barvy, methylhydroxypropylcelulózy, oxidu titaničitého, polyethylenglykolu a polysorbátu.

Tvrdost (síla pro rozdrcení podél delší osy) byla měřena s použitím přístroje Key hardness tester, Model HT-300. Drobivost (ztráta v % hmotnostních po 100 pádech z výšky 152,4 mm) byla

měřena podle US lékopisu No 23,1995, str. 1981 monografie 1216 s použitím přístroje Erweka friability tester, Model TA-3. Fyzikální vlastnosti byly měřeny při srovnatelných stlačovacích silách. Doba rozpadu byla měřena podle monografie v US lékopisu No. 23 (1995) na str. 1790.

Příklady 8 a 9:

Krok 1. Následující složky byly prosáty ručním sítem.

30 mesh	
hydrochlorid valacykloviru	5,289 kg
laktóza	1,763 kg
mikrokrystalická celulóza	0,6450 kg
povidon K30	0,1548 kg
krospovidon	0,1548 kg
60 mesh	
stearan hořečnatý	0,03096 kg
koloidní oxid křemičitý (CSD)	0,002598 kg

Krok 2. Složky 30 mesh z kroku 1 byly 10 min míseny kromě povidonu v mísiči o objemu 28,3 l s pláštěm V.

Krok 3. 1,540 kg alkoholu SD3A (ethanol denaturovaný 5 % methanolu) bylo potom smíseno s 0,6600 kg čištěné vody a prosátý povidon (0,1548 kg) byl ručně rozmíchán v 0,6192 kg směsi rozpouštědel.

Krok 4. Smísené prášky z kroku 2 byly potom granulovány v mixéru Littleford Lodige o objemu 28,3 l s přídavkem rozpuštěného povidonu v průběhu míchání. Bylo navíc přidáno 1,315 kg směsi rozpouštědel a směs byla mísena celkem 7 minut, jak je ukázáno níže.

Shrnování 7 min	Sekání 6,5 min

Krok 5. Granule z kroku 4 byly sušeny v přístroji Fluid Bed Dryer (Glatt GPCG5) s teplotou vstupního vzduchu 50 °C na přijatelný obsah vlhkosti přibližně 1,0 - 3,0 % L.O.D.

Krok 6. Materiál z kroku 5 byl prosát na přístroji Fitz Mill Model M se sítem 30 mesh s břitovým posunem a při střední rychlosti.

Krok 7. K materiálu z kroku 6 byl přidán prosátý stearan hořečnatý z kroku 1 a směs byla mísena 5 minut v mísiči z kroku 2. Tato směs byla označena jako příklad 10 (2,650 kg).

Krok 8. Část smísených granulí z kroku 7 byla stlačována do formy tablet na přístroji Manesty Beta Press s oválnou raznicí 19,1 mm x 10,2 mm při kompresní hmotnosti přibližně 934,6 mg.

Krok 9. Zbytek granulí s kluznou látkou o hmotnosti 2,650 kg (z kroku 7) byl zvážen a byl přidán prosátý CSD z kroku I, potom bylo provedeno ruční promíchání a směs pak byla 5 min míchána v mísiči z kroku 3. Tato část byla označena jako příklad 11. Směs byla stlačena do formy tablet.

Příklady 10 a 11 byly vyrobeny podobným způsobem jako příklady 9 a 10 s následujícími výjimkami:

1. Všechny složky byly prosáty sítem 20 mesh
2. Účinná látka a intragranulární složky byly míseny 10 min
3. Množství vody a alkoholu SD3A byly upraveny na rozdíl ve velikosti šarže
4. Sušené granule byly mlety na přístroji Comil Model 197AS se sítem 1,575 mm
5. Příklad 11 byl sušen v sušárně na tácu
6. Stearan hořečnatý byl 10 min mísen, po 10 minutách předběžného mísení mletých granulí a dalších složek.

Tabulka 3

Příklad č.	Stlačovací síla (kN)	Tvrdost (kp)	Drobivost (%)	Doba rozpadu (min)	Vytlač. síla (N)	Prask. napětím (po zahřívání[1])
3a)	15,256	10,0	0,035	15,36	395	ano
3b)	17,896	13,3	0,041	16,60	425	ano
4	14,746	8,2[3]	0,107	13,94	305	ano[2]
5a)	15,343	9,9	0,15	17,95	300	ano
5b)	17,956	12,5	0,10	19,96	329	ano
6a)	15,658	11,9	0,15	18,04	306	ano/nepatrné
6b)	17,771	14,7	0,14	17,68	324	ano
7a	15,495	12,6	0,13	18,89	366	ne
7b)	17,896	15,3	0,14	20,11	411	ne
8a)	14,3	5,9	1,78	nedostupné	410	
8b)	31,4	9,7	1,70	nedostupné	450	
9a)	14,7	13,6	0,04	10,3	332	
9b)	30,7	22,8	0,03	12,6	330	
10	nastaveno 6	14,4		nedostupné	nedostupné	ano
11	nastaveno 7	15,5		nedostupné	nedostupné	ne

1. Zahřívání v peci s nuceným oběhem vzduchu při 50 °C pro simulaci potahování filmem

2. Praskliny z napětí před a po zahřátí

3. Jedna tableta se zlomila na dva díly (nepřijatelná tvrdost)

Jak je vidět z výsledků, tableta z příkladu 4 (ve které chybí koloidní oxid křemičitý a mikrokrystalická celulóza je přítomna extragranulárně) se během překlápění, které simulovalo podmínky při potahování tablet filmem, zlomila napůl. Tvrdost tablety je proto zcela nepřijatelná. Pokud se naopak přidá koloidní oxid křemičitý (příklad 3), tableta se překvapivě nezlomila a doba rozpadu a síla pro vytlačení se zvýšila podstatně méně, než by se dalo očekávat.

Ze srovnávacího příkladu 8a) je také možno vidět, že hodnota tvrdosti je velmi nízká a hodnota drobivosti přesahuje limit US lékopisu 1 %. I když se použije v příkladu 8b) velmi vysoké stlačovací síly, hodnota drobivosti stále nevyhovuje testu US lékopisu.

Naopak při přidání přibližně 0,1 % hmotnostních koloidního oxidu křemičitého (v příkladech 9a) a b) se dramaticky zlepšila tvrdost i drobivost. Navíc síla nutná pro vytlačení, která byla před přídavkem koloidního oxidu křemičitého dobrá, zůstává stále dobrá a ve skutečnosti se přídavkem oxidu křemičitého zlepšila. Doba rozpadu tablet z příkladu 9 je také velmi uspokojivá.

Navíc pokud se zopakuje složení prostředku z příkladu 11 za přídavku koloidního oxidu křemičitého v množství od 0,05 do 3 % hmotnostních, mohou být spolehlivě vyráběny vynikající tablety s vysokou tvrdostí a nízkou hodnotou drobivosti, u kterých se v podstatě nevyskytují praskliny způsobené napětím.

Tabletová směs pro výrobu odolných tablet podle vynálezu může proto zásadně poskytovat tablety valacykloviru s vynikajícími vlastnostmi při manipulaci, které jsou vhodné pro potahování filmem a přitom stále mají odpovídající kluzné vlastnosti a dobu rozpadu.

Zastupuje:

01.12.97

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Tableta, v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e obsahuje alespoň přibližně 50 % hmotnostních valacykloviru nebo jeho soli, celulózové plnivo, pojivo, kluznou látku a přibližně 0,05 % až přibližně 3 % hmotnostní koloidního oxidu křemičitého, přičemž valacyklovir nebo jeho sůl je přítomen uvnitř granulí tablety, a kluzná látka oxid křemičitý je přítomen extragranulárně a drobivost tablety nepřesahuje 1 %, tvrdost je alespoň 8 kP a síla potřebná k vytlačení nepřesáhne 1000 N.

2. Tableta podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e koloidní oxid křemičitý je přítomen v množství přibližně 0,1 % až přibližně 0,5 % hmotnostních.

3. Tableta podle některého z nároků 1 nebo 2, v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e plnivo je přítomno v množství přibližně 3 % do přibližně 30 % hmotnostních.

4. Tableta podle nároku 3, v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e plnivo na bázi celulózy je přítomno v množství přibližně 5 % do přibližně 15 % hmotnostních.

5. Tableta podle nároku 4, v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e plnivo na bázi celulózy je přítomno v množství přibližně 10 % hmotnostních.

01.12.97

6. Tableta podle některého z předcházejících nároků, vyznačující se tím, že plnivem je mikrokrystalická celulóza.

7. Tableta podle některého z předcházejících nároků, vyznačující se tím, že velikost částic plniva na bázi celulózy je přibližně 20 až přibližně 300 µm.

8. Tableta podle některého z předcházejících nároků, vyznačující se tím, že pojivo je přítomno v množství přibližně 1 % až přibližně 5 % hmotnostních.

9. Tableta podle některého z předcházejících nároků, vyznačující se tím, že pojivem je methylcelulóza nebo povidon.

10. Tableta podle nároku 9, vyznačující se tím, že pojivém je povidon.

11. Tableta podle nároku 10, vyznačující se tím, že povidonem je povidon druhu K90.

12. Tableta podle některého z předcházejících nároků, vyznačující se tím, že kluzná látka je přítomna v množství přibližně 0,1 až přibližně 2,0 % hmotnostních.

13. Tableta podle nároku 12, v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e kluznou látkou je derivát stearanu.

14. Tableta podle nároku 13, v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e kluznou látkou je stearan hořečnatý a je přítomen v množství přibližně 0,1 až přibližně 1,0 % hmotnostní.

15. Tableta podle některého z předcházejících nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e valacyklovir nebo jeho sůl je přítomen v množství přibližně 65 % do přibližně 85 % hmotnostních.

16. Tableta podle některého z předcházejících nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e obsahuje valacyklovir hydrochlorid.

17. Tableta podle nároku 16, v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e valacyklovir hydrochlorid je v bezvodé krystalické formě, která má v podstatě následující rozložení mezirovinných vzdáleností d v Angströmech, 1 Å = 0,1 nm:

10,20 ± 0,08, 8,10 ± 0,06, 7,27 ± 0,06, 6,08 ± 0,05, 5,83 ± 0,03, 5,37 ± 0,02, 5,23 ± 0,02, 4,89 ± 0,02, 4,42 ± 0,02, 4,06 ± 0,02, 3,71 ± 0,02, 3,39 ± 0,02, 3,32 ± 0,02, 2,91 ± 0,02, 2,77 ± 0,02.

18. Tableta podle některého z předcházejících nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e sypná hmotnost po setřesení valacykloviru nebo jeho soli je přibližně 0,1 až přibližně 0,9 g/cm^3.

01.12.97

19. Tableta podle některého z předcházejících nároků, vyznačující se tím, že dále obsahuje prostředek pro usnadnění rozpadávání v množství přibližně 0,5 % až přibližně 20 % hmotnostních.

20. Tableta podle nároku 19, vyznačující se tím, že prostředkem pro usnadnění rozpadávání je neiontový prostředek pro usnadnění rozpadávání.

21. Tableta podle nároku 20, vyznačující se tím, že prostředkem pro usnadnění rozpadávání je krospovidon, přítomný v množství přibližně 0,5 % až přibližně 7 % hmotnostních.

22. Tableta, vyznačující se tím, že obsahuje přibližně 65 % až přibližně 85 % hmotnostních bezvodého krystalického hydrochloridu valacykloviru s rozložením difrakčního obrazce mezirovinných vzdáleností d podle nároku 16, přibližně 0,5 % až přibližně 5 % hmotnostních povidonu, přibližně 3 % až přibližně 30 % hmotnostních plniva na bázi celulózy, přibližně 0,5 až přibližně 7 % hmotnostních neiontové látky pro usnadnění rozpadávání, přibližně 0,1 % až přibližně 1 % stearanové kluzné látky a přibližně 0,1 % do přibližně 0,5 % hmotnostních koloidního oxidu křemičitého, přičemž hydrochlorid valacykloviru je přítomen uvnitř granulí tablety a plnivo na bázi celulózy, stearanová kluzná látka a koloidní oxid křemičitý jsou přítomny extragranulárně.

01.12.97

23. Tableta podle některého z nároků 1 až 22, vyznačující se tím, že je potažena filmem.

24. Tableta podle některého z předcházejících nároků pro použití v lékařství.

25. Způsob léčení infekce herpetickým virem u člověka, který zahrnuje jedné nebo více tablet podle některého z předcházejících nároků pro podání proti herpetickému viru účinného množství valacykloviru nebo jeho soli pacientovi.

26. Způsob výroby tablety obsahující alespoň přibližně 50 % hmotnostních valacykloviru nebo jeho soli, pojivo, plnidlo na bázi celulózy, kluznou látku a přibližně 0,05 do přibližně 3,0 % koloidního oxidu křemičitého, přičemž drobivost tablety nepřesáhne 1 %, tvrdost je alespoň 9 kP a síla potřebná pro vytlačení nepřesáhne 1000 N, a při uvedeném způsobu je valacyklovir nebo jeho sůl přítomna uvnitř granulí tablety a kluzná látka, koloidní oxid křemičitý a alespoň část plnidla na bázi celulózy jsou přítomny extragranulárně.

27. Způsob výroby tablety obsahující alespoň přibližně 50 % hmotnostních valacykloviru nebo jeho soli, pojivo, kluznou látku, plnivo na bázi celulózy a přibližně 0,05 do přibližně 3,0 % koloidního oxidu křemičitého, přičemž drobivost tablety nepřesáhne 1 %, tvrdost je alespoň 9 kP a síla potřebná pro vytlačení nepřesáhne 1000 N, vyznačující se tím, že zahrnuje vytváření granulí obsahujících valacyklovir nebo jeho sůl a mísení kluzné látky, koloidního

oxidu křemičitého a alespoň části plnidla na bázi celulózy s uvedenými granulemi.

28. Způsob podle některého z nároků 26 nebo 27, vyznačující se tím, že zahrnuje vytváření granulí mísením uvedeného valacykloviru nebo jeho soli, popřípadě pojiva nebo její části, a popřípadě části plniva na bázi celulózy; granulaci pomocí granulačního roztoku za vytvoření granulí nebo rozpuštění pojiva nebo jeho části v granulačním roztoku před přídavkem k valacykloviru; sušení granulí; mísení granulí s kluznou látkou, koloidním oxidem křemičitým a plnivem na bázi celulózy nebo jeho částí; a stlačení směsi za vytvoření tablet.

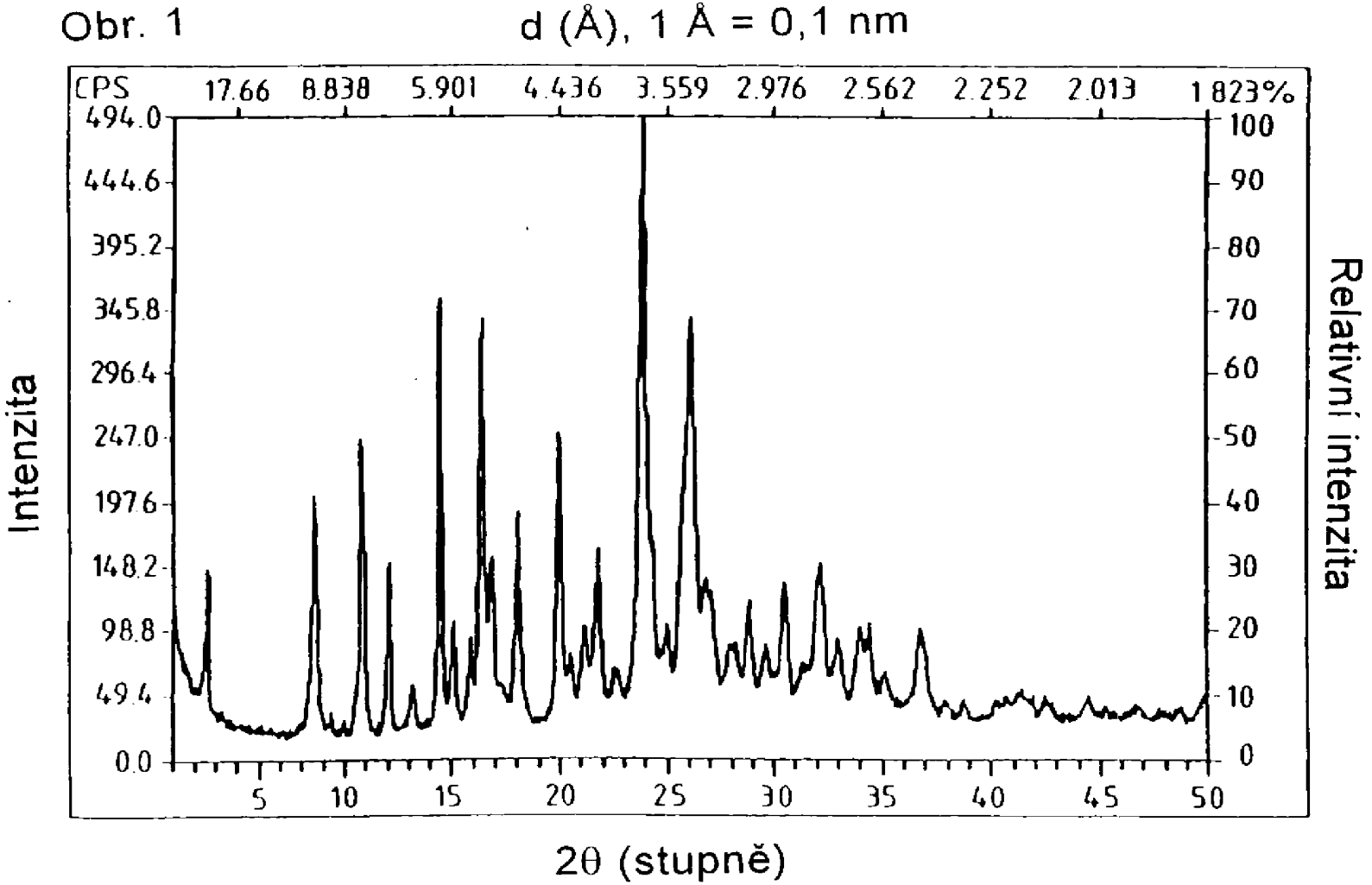
29. Způsob výroby tablety obsahující alespoň přibližně 50 % hmotnostních valacykloviru nebo jeho soli, pojivo, kluznou látku a přibližně 0,05 do přibližně 3 % koloidního oxidu křemičitého a přibližně 3 až přibližně 30 % hmotnostních plniva na bázi celulózy, přičemž drobivost tablety nepřesáhne 1 %, tvrdost je alespoň 9 kP a síla potřebná pro vytlačení nepřesáhne 1000 N, vyznačující se tím, že zahrnuje vytváření granulí mísením valacykloviru nebo jeho soli, popřípadě pojiva nebo jeho části a popřípadě části plniva na bázi celulózy; granulaci s granulačním roztokem za vytvoření granulí nebo rozpuštění pojiva nebo jeho části v granulačním roztoku před přidáním k valacykloviru; sušení granulí; mísení granulí s kluznou látkou, koloidním oxidem křemičitým a alespoň částí plniva na bázi celulózy; a stlačení směsi za vytvoření tablety.

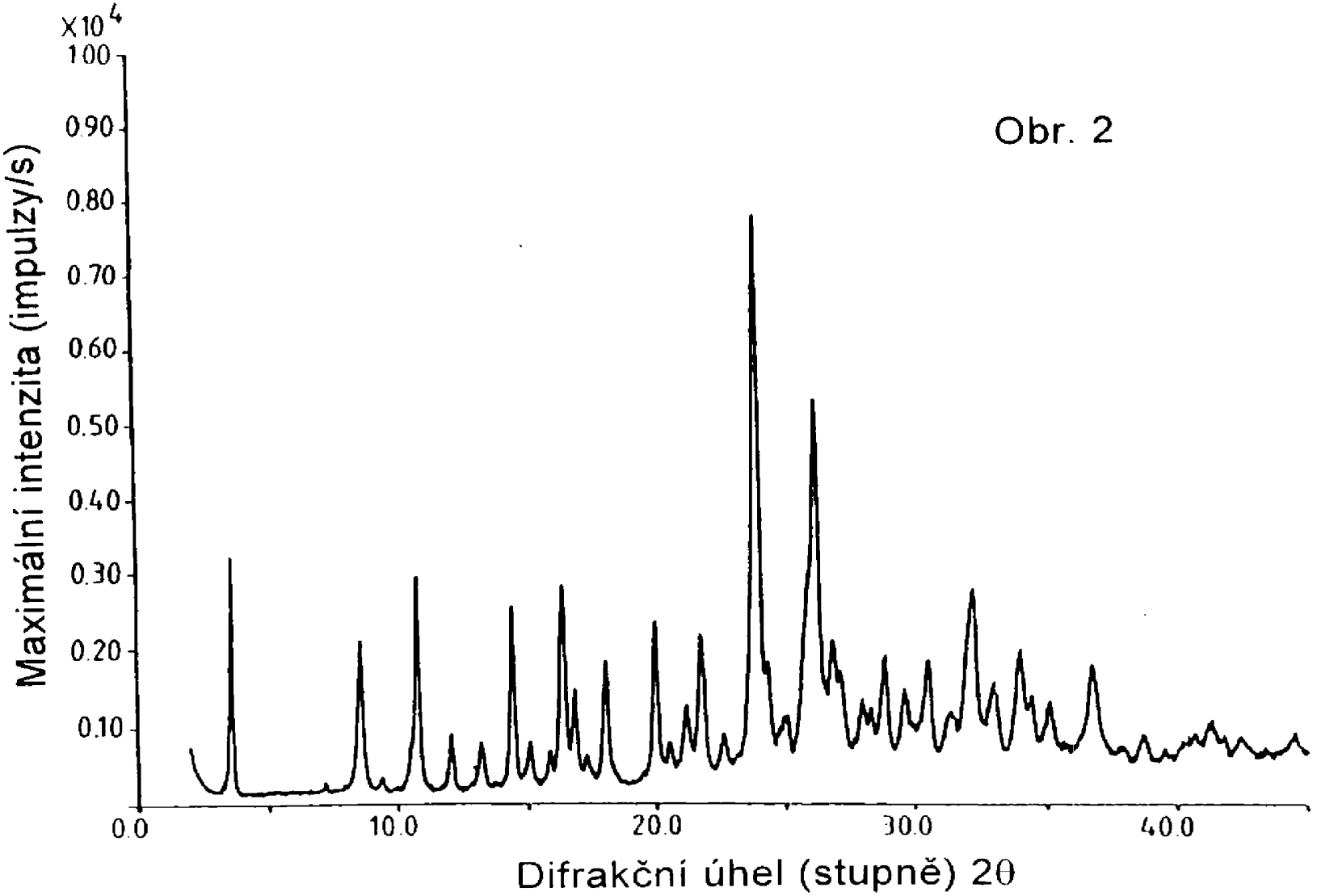
01.12.97

30. Použití kombinace 0,05 až 3 % hmotnostních koloidního oxidu křemičitého a plnidla na bázi celulózy, přítomného extragranulárně v tabletě, obsahující alespoň 50 % hmotnostních hydrochloridu valacykloviru uvnitř tabletových granulí, a extragaranulární kluzné látky, pro zabránění tvorbě prasklin působením napětí.

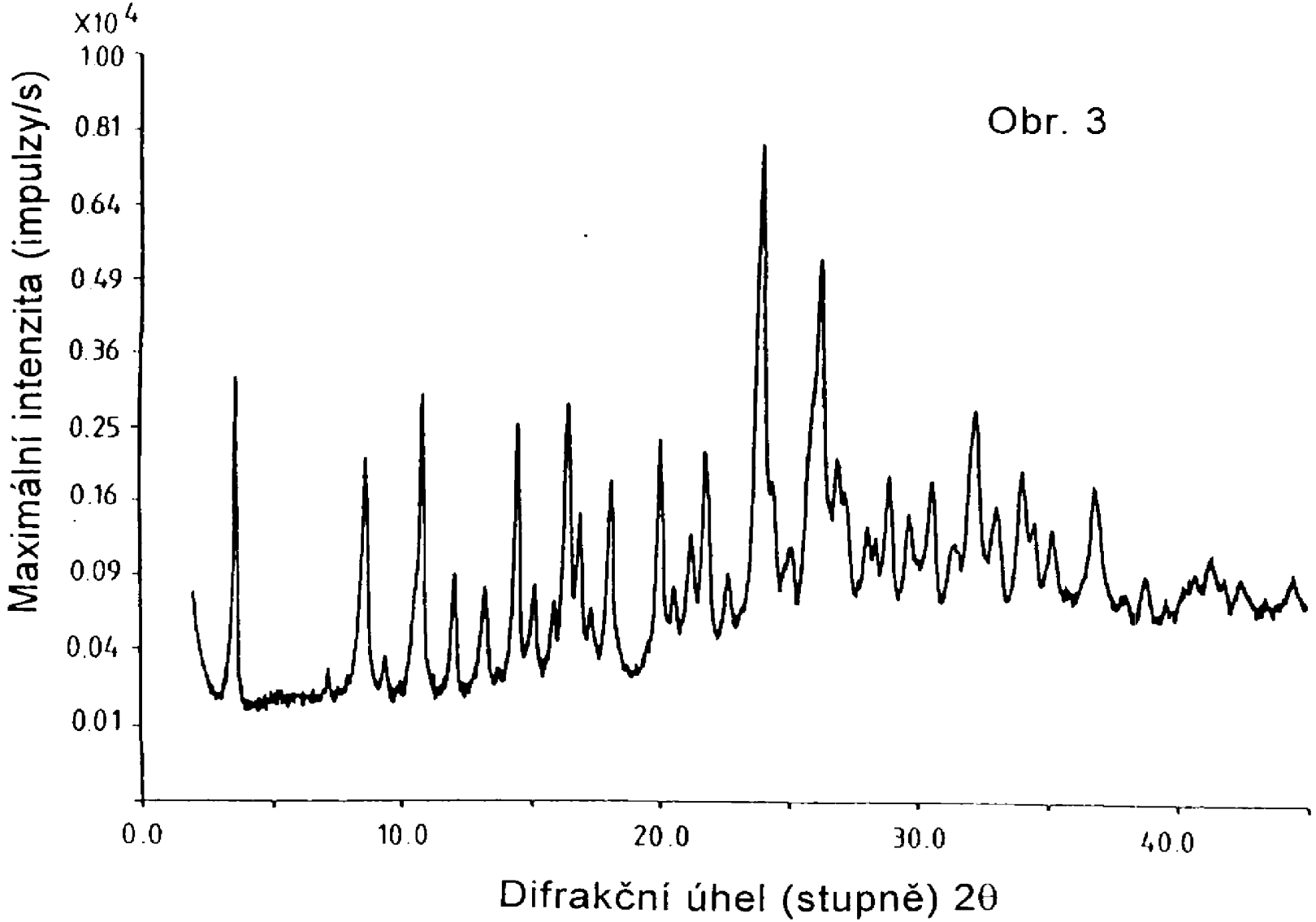
Zastupuje:

Obr. 1


d (Å), 1 Å = 0,1 nm
CPS
17.66
8.838
5.901
4.436
3.559
2.976
2.562
2.252
2.013
1.823%
494.0
444.6
395.2
345.8
296.4
247.0
197.6
148.2
98.8
49.4
0.0
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
Intenzita
Relativní intenzita
2θ (stupně)


X10 4
100
0.90
0.80
0.70
0.60
0.50
0.40
0.30
0.20
0.10
Maximální intenzita (impulzy/s)
0.0
10.0
20.0
30.0
40.0
Difrakční úhel (stupně) 2θ

Obr. 2


X10 4
100
0.81
0.64
0.49
0.36
0.25
0.16
0.09
0.04
0.01
Maximální intenzita (impulzy/s)
0.0
10.0
20.0
30.0
40.0
Difrakční úhel (stupně) 2θ

Obr. 3