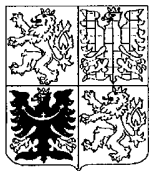


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLUVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **01.03.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **04.03.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/076770**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13.12.2000**
(Věstník č. 12/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/US99/04449**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/44581**

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 3137

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 9/28

A 61 K 9/16

A 61 P 25/08

(71) Přihlašovatel:

ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC. INC.,
Raritan, NJ, US;

(72) Původce:

Thakur Madhav S., North Wales, PA, US;
Kotwal Pramod M., Blue Bell, PA, US;
Gibbs Irwin S., Huntington Valley, PA, US;

(74) Zástupce:

Čermák Karel Dr., Národní třída 32, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Farmaceutický preparát s topiramátem

(57) Anotace:

Řešení se týká farmaceutického preparátu s topiramátem, antikonvulzíva, které je užitečné pro léčbu epilepsie. Specifičtěji se předkládané řešení týká dávkového preparátu s topiramátem v pevné formě určeného primárně k léčbě pediatrických pacientů nebo pacientů, kteří mají problémy s polykáním tablet. Jsou také popsány postupy přípravy farmaceutických preparátů.

Farmaceutický preparát s topiramátem

Odkaz na přihlášku mající vztah k předkládanému vynálezu

Tato přihláška nárokuje prioritu z prozatímní patentové přihlášky zaregistrované 4. března 1998 ve Spojených státech pod sériovým číslem 60/076770, jejíž obsah je tímto začleněn do předkládané přihlášky jako reference.

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká dávkového preparátu s topiramátem v pevné formě a procesu přípravy dávkového preparátu v pevné formě. Specifičtější je dávkový preparát v pevné formě tvořen potaženými částicemi, které mohou být rozptýleny do potravy za účelem usnadnění podání pacientům, kteří mají problémy s polykáním tablet a kapslí; jedná se například o pediatrické pacienty.

Dosavadní stav techniky

Ve farmaceutickém průmyslu se používá celá řada dávkových preparátů určených k perorálnímu podání léků pacientům. Typické perorální preparáty zahrnují tekuté roztoky, emulze nebo suspenze, stejně tak jako pevné lékové formy, jako jsou například kapsle nebo tablety (zde používaný termín tableta znamená jakoukoli tvarovanou a komprimovanou pevnou dávkovou formu včetně kapslí). Protože tyto konvenční pevné dávkové preparáty jsou obvykle určeny pro dospělé, kteří mohou snadno polykat celé tablety, nemusí být brána při přípravě léku v potaz často nepříjemná chuť aktivní látky, kromě zabezpečení chuti během krátké doby výskytu léku v ústech. Prostředky určené k tomuto účelu zahrnují příslušné potažení tablet, použití léku ve formě kapsle (želatinový vnější obal kapsle udržuje aktivní složku uvnitř kapsle do doby, než je kapsle spolknuta), nebo jednoduše pevnou kompresi tablet, takže nedochází k dezintegraci tablet během krátké doby v ústech.

Děti, starší osoby a mnoho jiných osob mají problémy s polykáním celých tablet nebo dokonce kapslí. Z tohoto důvodu je často žádoucí zajistit lék buďto v tekuté, v pevné žvýkáci formě, nebo v alternativní pevné formě, například ve formě malých částic, které mohou být rozptýleny do měkké potravy a spolknuty neporušené s potravou. Dokonce i v případě tekutých preparátů je žádoucí zajistit žvýkáci pevnou formu nebo alternativní pevnou formu, jako jsou například mikrokuličky, které mohou být rozptýleny do měkké potravy (například dětské potravy), protože tyto formy se často podávají pohodlněji a snadněji.

Hlavním požadavkem takových pevných lékových forem je chutnost, protože preparáty s nepříjemnou chutí velmi zvyšují riziko, že pacient nebude užívat lék. Dalším požadavkem jakékoli pevné lékové formy je biodostupnost, což znamená, že poté, co preparát dosáhne žaludku, by mělo dojít k rychlému uvolnění aktivní látky a kompletní absorpci většiny této látky. V případech, kde aktivní složka má obzvláště nepříjemnou chuť a není příliš stálá, může být obtížné, nebo i nemožné, určit pevnou lékovou formu, která by splňovala oba tyto požadavky (tj. chutnost a biodostupnost).

Je známá celá řada referencí, kde jsou popisovány farmaceutické preparáty obsahující lékové složky s nepříjemnou chutí, které jsou opatřeny chuťově přijatelným potahem, aby se zakryla nepříjemná chuť. Julian et al. popisují v patentu US Patentu č. 4851266 žvýkáci lékové tablety, vyrobené potažením granulí léku (obzvláště acetyl p-aminofenolu) směsí celulózy acetátu, nebo celulózy acetát butyrátu a polyvinyl pyrolidonu (známý také pod názvem PVP a používán od této chvíle pod názvem povidon podle Lékopisu Spojených států (United States Pharmacopeia (USP))). Mehta v patentu US Patent č. 5084278 uvádí farmaceutický preparát tvořený farmaceutickým jádrem obsahující dávku aktivní sloučeniny, a nepatrné množství obklopujícího polymeru, kterým je potaženo farmaceutické jádro, a který je

schopný zamaskovat chuť aktivní sloučeniny. Bhardway et al. v patentu U.S. Patent č. 5578316 popisuje léková jádra potažená kopolymery esteru metakrylátu, které maskují hořkou a nepříjemnou chuť léku.

V patentu US Patent č. 4513006 je popsána celá řada esterů chlorosulfátu a sulfamátu 2,3:4,5-bis-O-(1-metyletyliden)- β -D-fruktopyranosy a jejich antikonvulzivní aktivita u savců a také jejich použití v léčbě nemocí, jako jsou například epilepsie a glaukom. Konkrétněji, v současné době je na trhu k dispozici sloučenina sulfamát 2,3:4,5-bis-O-(1-metyletyliden)- β -D-fruktopyranózy, od této chvíle uváděná jako "topiramát", a to ve formě tablet o síle 25, 50, 100, 200, 300 a 400 mg, která je u dospělých jedinců používána jako pomocná léčba křečí s postupným nástupem (tablety TOPAMAX® (topiramát)). Topiramát může být připraven pomocí postupů uvedených v patentech US Patent č. 4513006 a 5387700, a přednostně pomocí postupu popsaného v Příkladech 1 až 3 Patentu U.S. Patent č. 5387700. Obtíže s identifikací žvýkací pevné formy topiramátu vyplynuly z extrémně hořké chuti topiramátu a z problémů spojených se stabilitou aktivní látky, obzvláště po expozici vlhku a teple, které jsou známy, že způsobují degradaci topiramátu. Degradace topiramátu je snadno detekovatelná změnami fyzikálního vzhledu, tj. změnou barvy na hnědou nebo černou, a tvorbou iontů sulfátů, které mohou být snadno detekovány standardními technikami běžně známými v oboru (např. HPLC).

Z těchto důvodů je předmětem vynálezu poskytnout stabilní preparát s topiramátem v pevné formě pro použití u dětí a dalších pacientů, kteří mají problémy s polykáním konvenčních pevných lékových forem (např. tablet, kapslí), u kterých nejsou problémy s chutí a s biodostupností. Dalším předmětem vynálezu je poskytnout preparát s topiramátem přijatelné chuti, který by mohl být rozptýlen do měkké potravy před jejím požitím (tj. "preparát určený pro rozptýlení do potravy"), a který by zajišťoval okamžité uvolnění aktivní složky v žaludku.

Popis vynálezu

Předkládaný vynález se týká procesu tvorby farmaceutického preparátu zahrnujícího

- a) přípravu jádrových částic obsahujících aktivní látku topiramát;
- b) vysušení jádrových částic připravených v kroku a) tak, aby vznikly vysušené jádrové částice;
- c) potažení vysušených jádrových částic připravených v kroku b) směsí maskující chut' tak, aby vznikly potažené částice;
- d) vysušení jádrových částic připravených v kroku c) tak, aby vzniknul farmaceutický preparát, kde množství směsi maskující chut' je váhově v rozmezí 7 - 15% z farmaceutického preparátu, přednostně v rozmezí 9 - 13% a zcela přednostně okolo 11% z farmaceutického preparátu.

Další formou vynálezu je farmaceutický preparát obsahující

- a) jádrové částice obsahující aktivní látku topiramát, kde jádrové částice mají výchozí velikost mezi zhruba 0,100 mm a 2,5 mm; a
- b) potah maskujícím chut', kde tento potah tvoří váhově zhruba 7 - 15% z farmaceutického preparátu, přednostně zhruba 9 - 13% a zcela přednostně okolo 11% z farmaceutického preparátu, a kde potažené částice farmaceutického preparátu mají finální velikost od zhruba 0,100 až do zhruba 2,5 mm.

V jedné formě vynálezu obsahují jádrové částice aktivní látku topiramát a alespoň jednu excipientní látku; přednostně obsahují jádrové částice aktivní látku topiramát, vazebnou a ředící látku; a zcela přednostně obsahují jádrové částice aktivní látku topiramát, vazebnou látku a cukerné kuličky.

V jedné formě vynálezu je farmaceutický preparát tvořený váhově zhruba z 85 až 93% z jádrových kuliček a zhruba ze 7 až 15% z potahu; kde jádrové kuličky obsahují váhově od zhruba 18 do 21%

topiramátu, okolo 8 až 11% povidonu a okolo 58 až 61% cukerných kuliček; a potah obsahuje váhově okolo 6 až 9% celulóza acetátu a okolo 2 až 5% povidonu.

V jedné podformě vynálezu je farmaceutický preparát obsahující váhově zhruba 89% jádrových kuliček a zhruba 11% potahu; kde jádrové kuličky obsahují váhově zhruba 19,8 topiramátu, okolo 9,9% povidonu a okolo 59,3% cukerných kuliček; a potah obsahuje váhově okolo 7,2% celulóza acetátu a okolo 3,8% povidonu.

Ilustrativní jsou pro vynález způsoby léčby křečí a/nebo epilepsie u savců potřebujících tuto léčbu, kdy tato léčba zahrnuje podání terapeuticky aktivního množství jakéhokoli farmaceutického preparátu předkládaného vynálezu savci.

Ve vynálezu jsou také zahrnuty způsoby léčby nemocí jako jsou například neuropatická bolest, amyotrofická laterální skleróza, akutní ischemie, obezita, diabetes, psoriáza nebo bipolární onemocnění (včetně maniodepresivního syndromu) u savců potřebujících tuto léčbu, kdy tato léčba zahrnuje podání terapeuticky aktivního množství jakéhokoli farmaceutického preparátu předkládaného vynálezu.

Detailní popis vynálezu

Předkládaný vynález poskytuje pevný dávkový preparát s topiramátem, který je primárně určený k pediatrickému použití, nebo pro použití u pacientů, kteří nemohou polykat tablety. Konkrétněji je pevný dávkový preparát preparátem určeným k rozptýlení do potravy, který obsahuje jádrové částice s aktivní látkou, a který má druhou vrstvu maskující chuť tak, aby došlo k zakrytí extrémně hořké chuti topiramátu. Jádrové částice mohou obsahovat topiramát samotný, např. v granulární nebo krystalické formě, nebo topiramát a jednu nebo více excipientních látek, které jsou poté zformovány do granulí nebo kuliček pomocí technik známých v oboru, např. komprese,

extruze-sferonizace nebo pomocí dalších způsobů tvorby granulí nebo kuliček. Přednostní pevný dávkový preparát předkládaného vynálezu je ve formě mikrokuliček, které mohou být rozptýleny do měkké potravy (např. dětské potravy) a spolknuty pacientem spolu s potravou.

V přednostní formě vynálezu jsou získány tři síly preparátu z jednoho preparátu s topiramátem určeného pro rozptýlení do potravy s potahem cukerných kuliček, za použití povidonu jako vazebné látky, potahu z celulóza acetátu určeného k zamaskování chuti a povidonu, za vzniku potažených kuliček. Jednotlivé síly preparátu jsou rozlišeny odlišnou váhou náplně a velikostí kapslí. To napomáhá dopravení příslušné dávky pacientovi. Množství potažených kuliček, které je dostatečné k dopravení požadované dávky, může být uloženo do kapsle, například želatinové kapsle o velikosti 0, 1 nebo 2, složené z hlavní části bílé barvy a přirozeného víčka. K zajištění identifikace kapslí může být použit černý farmaceutický inkoust. Pro pediatrické pacienty mohou být kapsle otevřeny a obsah kapslí rozptýlen do potravy a požit; avšak dospělí pacienti mohou spolknout lék, pokud je to požadováno, jako intaktní kapsle.

Postup přípravy preparátu určeného pro rozptýlení do potravy zahrnuje obecně krok, v kterém jsou korové částice zahrnující granule, kuličky nebo krystaly topiramátu samotného, nebo v kombinaci s jednou nebo více excipientních látek, potaženy směsí maskující chutí a poté vysušeny. Termín "částice", jak je zde používán se týká volně plovoucích substancí jakéhokoli tvaru, které jsou větší než prášek a které zahrnují krystaly, kuličky (hladké, kulaté nebo sférické částice) a granule. K přípravě jádrových částic obsahujících jako aktivní látku topiramát může být použita celá řada způsobů známých v oboru farmacie. V jednom způsobu mohou být použity jako jádrové částice granule velkých jednotlivých krystalů topiramátu, které jsou potaženy směsí maskující chutí. Materiál potahu vytvořený z granul nebo krystalů topiramátu může být poté, pokud je to

požadováno, stlačen do žvýkacích tablet, nebo rozptýlen do měkké potravy a spolknut.

V druhém postupu je aktivní látka topiramát (ve formě prášku) nejprve umístěna do zařízení s kapalným řečištěm a poté je na prášek sprejován vazebný roztok nebo suspenze obsahující například povidon, škrob, sirup, HPMC, kromě jiných excipientních látek známých v oboru, ve farmaceuticky přijatelném rozpouštědle (např. mezi jinými voda, etanol, aceton). Substrát je zformován do granulí a poté vysušen až dojde k odpaření rozpouštědla za vzniku jádrových částic. Vysoušecí teplota se může lišit v širokém rozmezí, ale neměla by být tak vysoká, aby došlo k inaktivaci aktivní látky. V malé modifikaci druhého postupu je suspenze topiramátu a vazebné látky ve farmaceuticky přijatelném rozpouštědle sprejována na cukerné kuličky v zařízení s kapalným řečištěm a poté vysušena za vzniku jádrových částic.

V třetím způsobu tvorby jádrových částic jsou prášková nebo granulární aktivní látka a ředící látka nebo látka zvětšující objem smíšeny s vodou nebo farmaceuticky přijatelným rozpouštědlem (například vodou, etanolem) za vzniku mokré hmoty. Směs je zmixována, např. v Hobartově mixéru nebo v jiném vhodném mixéru, až je utvořena mokrá hmota. Mokrá hmota je poté umístěna do vytlačovacího zařízení a vytlačena ve formě dlouhého tenkého proužku. Směs může být poté vysušena a vhodně rozdělena, nebo může být umístěna do vhodného zařízení na přípravu kuliček za vzniku farmaceutického jádra, které je kulaté, a které je dále vysušeno. Vysoušecí teplota se může lišit v širokém rozmezí, ale neměla by být tak vysoká, aby došlo k inaktivaci aktivní látky.

Dalším krokem postupu tvorby jádrových částic je tlaková komprese topiramátu, buďto samotného nebo v kombinaci s jednou nebo více excipientních látek. Topiramát v práškové nebo granulární formě může být například smíšen s excipientní

19.09.00

látkou, aby byly zajištěné vhodné vazebné a lubrikační vlastnosti. Jedná se například mezi jinými o mikrokryсталickou celulózu, magnézium stearát nebo talek a poté protlačena komprimovacím zařízením za účelem stlačení směsi do hmoty. Hmota je poté protlačena přes zařízení redukující velikost za účelem získání částic o vhodné velikosti pro zajištění jádrových částic.

Jak je zde použito, jsou termíny "topiramát" a "aktivní látka topiramát" synonymy, jsou používány zaměnitelně a týkají se sloučeniny sulfamátu 2,3:4,5-bis-O-(1-metyletylyden)- β -D-fruktopyranosy, která tvoří aktivní látku farmaceutických preparátů předkládaného vynálezu. Topiramát a jeho použití v léčbě v léčbě epilepsie a glaukomu je popsáno v patentu US Patent č. 4513006. Topiramát může být syntetizován podle postupů uvedených v patentech US Patent č. 4513006 a 5387700 a přednostně podle postupu z Příkladů 1-3 patentu US Patent č. 5387700.

Termín "terapeuticky účinné množství", jak je zde používán, znamená množství aktivní sloučeniny nebo farmaceutické látky, které vykazuje biologickou nebo lékovou odpověď v tkáni, systému, u živočicha nebo u člověka, kterážto odpověď je posuzována výzkumným pracovníkem, veterinářem, lékařem, nebo jiným klinickým pracovníkem, a která zahrnuje zmírnění příznaků onemocnění, které je léčeno.

Termín "excipientní látka", jak je zde používán, se týká jakékoli inertní látky, která může být zkombinována s aktivní látkou pro přípravu vhodné dávkové lékové formy zahrnující například ředící, vazebné, lubrikační, dezintegrační, barvicí, dochucující a sladící látky.

Vhodné ředící látky pro použití v preparátu a postupech předkládaného vynálezu zahrnují, ale nejsou omezeny na dikalcium fosfát, kalcium fosfát, laktózu, sorbitol,

19.09.00

mikrokrystalickou celulózu, kaolín, manitol, chlorid sodný, suchý škrob, práškový cukr a cukerné kuličky. V přednostní formě vynálezu cukerné kuličky (o velikosti ok 20-60, přednostně 20-40 a zcela přednostně 20-24) jsou použity jako dilační látka v jádrových kuličkách. V obzvláště přednostní formě vynálezu jsou použity cukerné kuličky NF (velikost ok síta 20/25), které jsou dostupné od společnosti Crompton and Knowles Corporation jako NU-PAREIL PG^(R).

Vhodné vazebné látky pro použití v běžném preparátu a postupech zahrnují, ale nejsou omezeny na syntetické gumy, jako je například hydroxymethylcelulóza ("HPMC"), povidon, karboxymethylcelulóza, etylcelulóza a methylcelulóza, škrob, pregelatinizovaný škrob, želatina, cukry (např. molázy) a přírodní gumy (např. akátová guma, alginát sodný, panwarová guma). Jako vazebná látka je přednostně použit povidon (obzvláště Povidon USP). V obzvláště preferované formě vynálezu je povidonem PLASDONE^(R) (K29/32) od společnosti ISP Technologies, Inc. jako výrobce produktů GAF.

Dezintegrační látky, které mohou být použity v preparátu a v postupech předkládaného vynálezu zahrnují, ale nejsou omezeny pouze na methylcelulózu, celulózu, karboxymethylcelulózu, sodnou kroskarmelózu, magnézium aluminium silikát, povidon, škrob, sodný škrobový glykolát, pregelatinizovaný škrob, kyselinu alginovou a guarovou gumu. Dezintegrační látkou je přednostně povidon. V obzvláště preferované formě vynálezu je povidonem PLASDONE^(R) (K29/32) od společnosti ISP Technologies, Inc. jako výrobce produktů GAF.

Vhodné látky maskující chuť, které mohou být použity v preparátu a postupech zahrnují, ale nejsou omezeny na celulózu acetát, celulózu acetát butyrát, etylcelulózu, methylcelulózu (zahrnující kombinace etylcelulózy a methylcelulózy), dále celou řadu kopolymerů dostupných pod komerčními názvy Eudragits (Röhm Pharma, Darmstadt, Německo).

V přednostní formě vynálezu je látkou maskující chuť celulóza acetát (Celulóza Acetát, NF).

Jako první a druhé rozpouštědlo v postupech přípravy farmaceutického preparátu může být použita celá řada rozpouštěcích látek. Vhodná rozpouštědla zahrnují, ale nejsou omezena na vodu, aceton, alkoholy (např. metanol, etanol, izopropanol), metylen chlorid, etylacetát, metyletylketon a jejich směsi. V přednostní formě vynálezu je prvním rozpouštědlem používaným k tvorbě jádrových kuliček voda a druhým rozpouštědlem používaným k potažení jádrových kuliček směsí maskující chuť je aceton-alkoholová směs, přednostně aceton-etanolová směs a zcela přednostně směs acetonu-dehydratovaného alkoholu.

V přednostní formě vynálezu je sprejována suspenze topiramátu a vazebné látky v prvním rozpouštědle na cukerné kuličky (velikost ok síta 20-25) a vysušena za vzniku jádrových kuliček. Jádrové kuličky jsou poté prohlédnuty, aby mohly být odstraněny aglomeráty. Jádrové kuličky jsou znovu potaženy směsí maskující chuť a poté vysušeny. Směs maskující chuť, která je sprejována na jádrové kuličky, obsahuje látku maskující chuť a látku dezintegrační rozpuštěnou v druhém rozpouštědle, které může být stejné jako první rozpouštědlo, nebo se může od něj lišit. Potažené kuličky jsou před uložením do kapslí prosety za účelem odstranění aglomerátů.

V obzvláště přednostní formě procesu přípravy preparátu určeného k rozptýlení do potravy je sprejována suspenze topiramátu v roztoku povidonu v purifikované vodě na cukerné kuličky (velikost ok síta 20-25) a vysušena v procesoru s kapalným řečištěm vybaveným Wursterovou kolonou. Poměr topiramát:povidon použitý v suspenzi může být 50:25, 50:30 nebo 50:35. Přednostně je použit poměr topiramát:povidon 50:25. Jádrové kuličky jsou poté prohlédnuty za účelem odstranění aglomerátů tak, aby jádrové kuličky měly velikost mezi zhruba

0,100 až zhruba 2,5 mm, přednostně mezi zhruba 0,5 mm až zhruba 1,5 mm, zcela přednostně mezi zhruba 0,710 až zhruba 1,18 mm. Jádrové kuličky jsou opět potaženy směsí maskující chutí obsahující celulózu acetát a povidon rozpuštěné ve směsi aceton/alkohol v jednotce s kapalným řečištěm vybvené Wursterovou kolonou a poté jsou vysušeny. Poměr celulóza acetát/povidon ve směsi maskující chutí může být 60/40, 50/50, 65/35 nebo 55/45, přednostně je použit poměr celulóza acetát/povidon 65/35. Potažené kuličky jsou prosety za účelem odstranění aglomerátů tak, aby byla zajištěna velikost finálních částic mezi zhruba 0,100 až zhruba 2,5 mm, přednostně mezi zhruba 0,5 mm až zhruba 1,5 mm, zcela přednostně mezi zhruba 0,710 až zhruba 1,18 mm. Potažené částice jsou uloženy (např. do kapslí, sáčků nebo jiných způsobů známých v oboru) k dopravení požadovaného množství aktivní látky pacientovi.

Pokud je specifikována velikost jádrových a/nebo potažených částic (např. mezi zhruba 0,100 a 2,5 mm), má alespoň 75%, přednostně 85% a zcela přednostně 95% částic velikost ve specifikovaném rozmezí (např. okolo 0,100 a okolo 2,5 mm).

Vynález bude popsán specifičtěji v přednostní formě vynálezu týkající se přípravy preparátu s topiramátem určeného k rozptýlení do potravy. V prvním kroku postupu jsou jádrové kuličky připraveny potažením cukerných kuliček (velikost ok síta 20-25) suspenzí topiramátu a povidonu ve vodě. Specifičtěji, cukerné kuličky jsou umístěny do kapalného řečiště potahovacího zařízení a zkapalněny proudem teplého vzduchu. Bylo zjištěno, že teplota vzduchu není zcela zásadní a může se lišit v širokém rozmezí, avšak teplota by neměla způsobit rozložení, spečení, nebo rozpuštění cukerných kuliček. Bylo zjištěno, že vhodná teplota pro potažení cukerných kuliček suspenzí topiramát/povidon (přednostně poměr 50:25) je okolo 50 až 75°C. Průtok vzduchu je upraven tak, aby došlo ke zkapalnění cukerných kuliček. Průtok závisí na faktorech, jako jsou například použité specifické zařízení, velikost jednotlivých

cukerných kuliček a další faktory známé v oboru, které se týkají potahování v kapalném řečišti. Po zkapalnění všech cukerných kuliček je předem připravená suspenze topiramátu v roztoku povidonu ve vodě sprejována do kapalného řečiště, čímž dochází ke vzniku jádrových kuliček. Průtok vzduchu řečištěm pokračuje až do výrazného snížení obsahu vody v topiramátových jádrových kuličkách. Jádrové kuličky jsou skutečně krátce po sprejování suspenze na cukerné kuličky suché. Avšak celkový čas vysoušení požadovaný ke snížení obsahu vody na požadovanou úroveň může trvat mnohem déle, v závislosti na teplotě vzduchu, velikosti dávky, a podobně. Příslušnou teplotu vzduchu a celkový čas nezbytného k potažení je možno v jednotlivých případech určit na základě rutinních experimentů. Velikost jádrových kuliček je určena na podkladě prosetí přes síta o velikosti ok 16 a 25.

V druhém kroku postupu jsou jádrové kuličky potaženy směsí maskující chutí, aby vznikly potažené kuličky určené pro rozptýlení do potravy. Specifičtěji, jádrové kuličky jsou umístěny do kapalného řečiště potahovacího zařízení a zkapalněny proudem teplého vzduchu. Bylo zjištěno, že teplota vzduchu není zcela zásadní a může se lišit v širokém rozmezí, avšak teplota by neměla způsobit rozložení, spečení, nebo rozpuštění jádrových kuliček s topiramátem. Bylo zjištěno, že vhodná teplota pro potažení jádrových kuliček s topiramátem je okolo 30 až 75°C. Průtok vzduchu je upraven tak, aby došlo ke zkapalnění jádrových kuliček. Průtok závisí na faktorech, jako jsou například použité specifické zařízení, velikost náboje jádrových kuliček, velikost jednotlivých jádrových kuliček, specifická hmotnost jádrových kuliček a další faktory známé v oboru, které se týkají potahování v kapalném řečišti. Po zkapalnění jádrových kuliček je směs maskující chutí sprejována do kapalného řečiště. Směs maskující chutí obsahuje roztok celulóza acetátu/povidonu (přednostně v poměru 65:35) v rozpouštěcí směsi aceton/alkohol (přednostně aceton/dehydratovaný alkohol). Průtok vzduchu řečištěm

pokračuje až do snížení obsahu rozpouštědla úroveň jedna ku miliónu. Potažené kuličky jsou skutečně krátce po sprejování suspenze na cukerné kuličky suché. Avšak celkový čas vysoušení požadovaný ke snížení obsahu rozpouštědla potahu na požadovanou úroveň může trvat mnohem déle, v závislosti na teplotě vzduchu, velikosti dávky, a podobně. Příslušnou teplotu vzduchu a celkový čas nezbytného k potažení je možno v jednotlivých případech určit na základě rutinních experimentů. Velikost potažených kuliček je určena na podkladě prosetí přes síta o velikosti ok 16 a 20.

Preparát určený k rozptýlení do potravy, který má uspokojivé chuťové vlastnosti i biodostupnost, byl získán, když potah maskující chuť tvořil váhově zhruba 7 až 15% finálního farmaceutického preparátu. Potah maskující chuť tvoří váhově po vysušení přednostně okolo 9 až 13%, zcela přednostně okolo 11% farmaceutického preparátu.

Výsledky rozpouštění ve vodě ukazující na biodostupnost farmaceutického preparátu s obsahem potahu maskujícím chuť váhově mezi 7 až 15% jsou uvedeny v Tabulce 1.

Tabulka 1

Výsledky rozpouštění ve vodě

Potah (%)	10 minut	20 minut	30 minut	45 minut	60 minut
	% rozpuštění				
7	35,0	72,9	91,2	98,4	99,2
9	26,8	58,1	84,3	97,7	100,8
11	21,7	52,3	79,1	97,3	99,7
13	15,5	40,9	66,3	91,4	98,8
15	12,5	25,3	59,7	85,6	96,6

Za účelem dopravení příslušné dávky pacientovi může být použito zařízení na přípravu kapslí, aby mohli být připraveny kapsle o

velikosti 2, 1 nebo 0, o příslušné síle 15 mg, 25 mg a 50 mg topiramátu.

Zatímco použití potažení kuliček v kapalném řečišti bylo popsáno detailněji v jedné přednostní formě vynálezu pro přípravu jádrových kuliček a potažených jádrových kuliček, mohou být použity pro přípravu těchto kuliček i jiné techniky běžně známé v oboru. Mezi tyto techniky patří různé mikroenkapsulační techniky, jako je například koacervace a odpaření rozpouštědla.

V obzvláště přednostní formě vynálezu jsou složky a množství každé ze složek použité k přípravě preparátu určenému k rozptýlení do potravy uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 2

Cílová složka/preparát

složka	Reference	Úloha	Síla jednotkové dávky (mg)		
			50 mg	25 mg	15 mg
Topiramát		Aktivní	50,0	25,0	15,0
Povidon	USP	Vazebná látka	25,0	12,5	7,5
Purifikovaná voda ¹	USP	Pomocná látka	-	-	-
Cukerné kuličky, velikost ok síta 20-25	NF	Jádrové kuličky	150,0	75,0	45,0
Celulóza acetát	NF	Potah	18,076	9,038	5,423
Povidon	USP	Potah	9,733	4,8665	2,9199
Aceton ¹	NF	Pomocná látka	-	-	-
Dehydratovaný alkohol ¹	USP	Pomocná látka	-	-	-
Želatinové kapsle	Typ IV	Nosič léku	1 jednotka (velikost 0)	1 jednotka (velikost 1)	1 jednotka (velikost 2)
Inkoust		K identifikaci			

¹ Odstraněno během vysoušení

Kapsle s topiramátem určených k rozptýlení do potravy o síle 15, 25 a 50 mg jsou získány z jednoho preparátu potažených kuliček s topiramátem pomocí uložení příslušného množství

potažených kuliček do příslušně velkých a označených kapslí. V Tabulce 3 je uvedeno složení pro přípravu dávky preparátu s topiramátem, který je určen k rozptýlení do potravy.

Tabulka 3

Složení preparátu

Cílové složení

Složka	Cílové množství (kg)	Rozmezí (kg)	Rozmezí (%)
Jádrové kuličky			
Topiramát	37,5	-	-
Povidon, USP	18,75	±0,09375	±0,5%
Purifikovaná voda, USP ¹	93,75	±0,9375	±1,0%
Cukerné kuličky, NF velikost ok 20-25	112,50	-	-
Jádrové kuličky			
Jádrové kuličky	150,00		
Celulóza acetát, NF	12,051	±0,12051	±1,0%
Povidon, USP	6,489	±0,06489	±1,0%
Aceton, NF ¹	120,00	±1,2%	±1,0%
Dehydratovaný alkohol, USP ¹	30,00	±0,3%	±1,0%
Velikost várky potažených kuliček	168,54		
Želatinové kapsle			
Želatina			
Inkoust			

¹Odstraněno během vysoušení

Srovnání rozpustnosti tabletového preparátu TOPAMAX^(R) 100 mg ve vodě a preparátu s topiramátem určeným k rozptýlení do potravy o síle 25 a 50 mg (podle specifikací z Tabulky 2), jak je uvedeno v Tabulce 4.

Tabulka 4

Srovnání rozpustnosti

Produkt	% rozpuštěné označené části (průměr)			
	10 minut	20 minut	30 minut	45 minut
Tableta 100 mg	85,0 (79-89)	92,6 (89-96)	96,4 (93-99)	-
Preparát určený pro rozptýlení do potravy, 25 mg	19,7 (17-22)	51,4 (48-55)	75,0 (71-80)	94,7 (90-99)
Preparát určený pro rozptýlení do potravy, 25 mg ...	17,8 (17-19)	48,1 (45-50)	71,3 (69-73)	93,5 (91-96)

Stabilita preparátu určeného pro rozptýlení do potravy, který je předmětem předkládaného vynálezu, byla porovnána s tabletami TOPAMAX^(R) (topiramát) uložením obou preparátů do komor se stabilními podmínkami za účelem určení profilu jejich stability. Vzorky byly uloženy při teplotě 30°C. Preparát určený k rozptýlení do potravy byl uložen při relativní vlhkosti 60%, relativní vlhkost pro tablety byla buď kontrolována na hodnotě 35%, nebo kontrolována nebyla, ale každopádně byla pod hodnotou 60%. Byla sbírána data pro stanovení (množství zbývajícího léku), sulfátu a sulfamátu, fyzikálního vzhledu ve zvolených časových intervalech, např. po 18 měsících, 24 měsících. Fyzikální vzhled, tj. odbarvení do hnědé nebo černé barvy, a množství detekovaného sulfátu jsou dobrými indikátory degradace aktivní látky (topiramátu). Na každý degradovaný mol topiramátu je vytvořen molární ekvivalent nečistoty (sulfát/sulfamát). Přítomnost anorganické nečistoty může být snadno určena pomocí standardních technik známých v oboru, např. pomocí HPLC.

Po 18 měsících byla na základě vzhledu detekována u tablet určitá nestabilita, zatímco preparát určený pro rozptýlení do potravy nevykazoval žádné známky nestability/degradace. Po 24 měsících byly na základě vzhledu a detekce sulfátu patrné u tablet jasné známky degradace. Po 24 měsících skladování při 30 stupních a 60% relativní vlhkosti zůstaly kapsle o síle 25 mg a 50 mg určené pro rozptýlení do potravy stálé, zatímco u preparátu o síle 15 mg se vyskytly známky nestability. Při skladování při 25 stupních 60% relativní vlhkosti po dobu 24 měsíců zůstaly všechny tři síly preparátu určeného pro rozptýlení do potravy stálé.

Je známo, že vlhkost urychluje degradaci topiramátu. Neočekávaně bylo zjištěno, že potah používaný k zamaskování chuti jádrových kuliček s topiramátem účinkuje také jako bariéra pro absorpci vlhka, a proto zlepšuje stabilitu

preparátu určeného k rozptýlení do potravy. Při skladování tablet bylo pro stabilizaci tabletového preparátu nezbytné dát do lahviček látku absorbující vlhkost. Toto však není potřebné u preparátu určeného k rozptýlení do potravy. Navíc kapsle, které jsou použité k dopravení příslušné dávky tohoto preparátu, obsahují na váhu více než 10% vlhkosti, a tato vlhkost neurychluje degradaci topiramátu vzhledem k přítomnosti potahu maskujícího chuť.

Příklady provedení vynálezu

Následující příklady jsou uvedeny, aby dále definovaly vynález, ovšem bez omezení vynálezu na tyto příklady.

Příklad 1

Příprava jádrových kuliček

Složka	množství (kg)
topiramát	37,50
povidon, USP	18,75
cukerné kuličky, NF (velikost ok síly 20-24)	112,50
purifikovaná voda, USP	93,70

Množství každé ze složek jádrových kuliček byla přesně navážena. Do nádoby s pláštěm (přibližně 60 galonů) vybavené čistícím zařízením, homogenizátorem (Silverson nebo ekvivalentní zařízení) a mixérem (LIGHTNIN'® nebo ekvivalentní zařízení) bylo umístěno příslušné množství purifikované vody, USP. Dále bylo přidáno příslušné množství Povidonu, USP a výsledná směs byla promíchávána po dobu minimálně 15 minut, aby došlo k rozptýlení povidonu do purifikované vody. Byl přidán topiramát (37,50 kg) a směs byla mixována po dobu minimálně 15 minut, aby došlo k rozptýlení. Voda byla proceděna skrz plášť nádoby. Za použití mixéru a homogenizátoru byla suspenze homogenizována po dobu 90 minut (rozmezí: 80-100 minut).

V promíchávání bylo pokračováno až do přípravy jádrových kuliček.

Byla připravena pumpa (Masterflex nebo ekvivalentní zařízení) s třemi pumpovými hlavami určenými na sprejování. Příslušné množství cukerných kuliček, NF bylo naplněno do zařízení s kapalným řečištěm (zařízení Glatt Fluid Bed vybavené 32 palcovou Wursterovou kolonou, 3 pistolemi s 2,2 mm tryskami, nebo ekvivalentní zařízení). Cukerné kuličky byly zkapalněny a suspenze topiramátu byla sprejována tryskami (přibližný průtok 1 kg/min; přibližná doba sprejování: 2,25 hodiny) podle parametrů uvedených v Tabulce 5.

Tabulka 5

Operační funkce	Operační parametr
Průtok vzduchu	2400 CFM (rozmezí: 1900-2900 CFM)
Vstupní teplota vzduchu	60°C (rozmezí: 50°C - 70°C)
Teplota v řečišti	40°C (rozmezí: 38°C - 45°C)
Atomizační vzduch	3 bary (rozmezí: 2,7-3,5 barů)

Jádrové kuličky byly vysoušeny při 60°C po dobu alespoň 15 minut (rozmezí: 15-18 minut) poté co teplota v řečišti dosáhla 60°C (rozmezí: 55°C - 65°C) podle parametrů uvedených v Tabulce 6.

Tabulka 6

Operační funkce	Operační parametr
Průtok vzduchu	2100 CFM (rozmezí: 1800-2200 CFM)
Vstupní teplota vzduchu	60°C (rozmezí: 50°C - 70°C)
Teplota v řečišti	40°C (rozmezí: 38°C - 45°C)
Atomizační vzduch	1 bar (rozmezí: 1-2 bary)

Příklad 2

Příprava jádrových kuliček

Složka	množství (kg)
topiramát-jádrové kuličky	150,00
celulóza acetát, NF	12,051
povidon, USP	6,489
aceton, NF	120,00
dehydratovaný alkohol, USP	30,00

Příslušná množství acetonu a dehydratovaného alkoholu byla přenesena do vhodné nádoby z nerezavějící oceli a obě složky byly promíchány. Za použití vhodného mixéru (LIGHTNIN[®] nebo ekvivalentní zařízení) byl přidán Povidon, USP. Za stálého mixování vhodným mixérem bylo přidáno příslušné množství celulóza acetátu, NF a čistota potahovacího roztoku byla vizuálně zkontrolována.

Jádrové kuličky s topiramátem (o velikosti ok síta 16/25) (150 kg) z Příkladu 1 bylo zkapalněno v procesoru Glatt Fluid Bed vybaveném Wursterovou kolonou (nebo v ekvivalentním zařízení). Jádrové kuličky byly sprejovány potahovacím roztokem až do úplného spotřebování tohoto roztoku. Potažené kuličky byly vysoušeny při teplotě zhruba 60°C po dobu minimálně 30 minut (rozmezí: 28-32 minut). Operační parametry jsou uvedeny v Tabulce 7.

Tabulka 7

Operační rozmezí pro sprejování/vysoušení

Parametr	Operační rozmezí
Vstupní průtok vzduchu	1500-3000 CFM
Vstupní teplota vzduchu	30°C - 70°C
Atomizační vzduch	1-4 bary
Teplota v řečišti	30°C - 70°C

K prosévadlu Sweco (nebo ekvivalentní zařízení) bylo připojeno na vrchol síto o velikosti ok 16 a na dno síto o velikosti ok 20. Celé množství potažených kuliček bylo proseto a potažené kuličky mimo rozmezí sít o velikosti ok 16-20 byly vyřazeny.

Příklad 3

Uložení potažených kuliček do kapslí

K zařízení určenému k uložení kuliček do kapslí (H+K Encapsulator, nebo ekvivalentnímu zařízení) bylo připojeno zařízení na plnění kuliček a potažené kuličky byly uloženy do kapslí.

Cílová plnicí hmotnost potažených kuliček byla stanovena před uložením do kapslí. Variabilita plnicí hmotnosti byla kontrolována tříděním podle váhy, což je postup vyžadovaný pro sílu preparátu 15 mg, ale ne zcela nezbytný a podle potřeby používaný způsob u preparátů o síle 25 a 50 mg. Třídící zařízení KKE (nebo ekvivalentní zařízení) bylo použito k zvažení naplněných kapslí v případě, že bylo posouzeno jako potřebné použití tohoto postupu. Naplněné kapsle nesplňující přijatelné váhové rozmezí byly třídícím zařízením vyřazeny.

Zatímco předcházející specifikace vysvětlují za použití příkladů určených k ilustračním účelům principy předkládaného vynálezu, mělo by být rozuměno, že použití vynálezu v praxi zahrnuje všechny obvyklé varianty, úpravy a/nebo modifikace, jak jsou definovány v následujících patentových nárocích a v jejich ekvivalentech.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Postup tvorby farmaceutického preparátu zahrnující:
 - a) přípravu jádrových částic obsahujících aktivní látku topiramát;
 - b) vysušení jádrových částic z kroku a) za vzniku vysušených jádrových částic;
 - c) potažení vysušených jádrových částic z kroku b) směsí maskující chutě za vzniku potažených částic; a
 - d) vysušení potažených částic z kroku c) za vzniku farmaceutického preparátu, kde množství směsi maskující chutě se pohybuje váhově v rozmezí 7 až 15% z farmaceutického preparátu.
2. Postup podle patentového nároku 1, kde jádrové částice obsahují aktivní látku topiramát a alespoň jednu excipientní látku.
3. Postup podle patentového nároku 2, kde jádrové částice obsahují aktivní látku topiramát, vazebnou a ředící látku, kde ředící látkou jsou cukerné kuličky.
4. Postup podle patentového nároku 3, kde směs maskující chutě tvoří váhově zhruba 9 až 13% z farmaceutického preparátu.
5. Postup podle patentového nároku 4, kde vysušené jádrové částice z kroku b) mají velikost mezi zhruba 0,100 mm a zhruba 2,5 mm před potažením směsí maskující chutě.
6. Postup podle patentového nároku 5, kde potažené částice z kroku d) mají velikost mezi zhruba 0,100 mm a zhruba 2,5 mm.
7. Postup podle patentového nároku 6, kde jádrové částice jsou připraveny sprejováním suspenze topiramátu a vazebné látky v rozpouštědle na cukerné kuličky.
8. Postup podle patentového nároku 7, kde vazebná látka je vybrána ze skupiny tvořené povidonem, HPMC, akátovou gumou, cukrem, molázami, alginátem sodným, panwarovou gumou, škrobem, pregelatinizovaným škrobem, karboxymetycelulózou, etylcelulózou nebo metylcelulózou.

9. Postup podle patentového nároku 8, kde vazebnou látkou je povidon.
10. Postup podle patentového nároku 8, kde směs maskující chuť obsahuje látku maskující chuť vybranou z celulóza acetátu, celulóza acetát butyrátu, metylcelulózy, etylcelulózy, nebo Eudragitu, a dále obsahuje dezintegrační látku vybranou z povidonu, metylcelulózy, škrobu, sodného škrobového glykolátu, pregelatinizovaného škrobu, celulózy, karboxymethylcelulózy, kroskarmelózy sodné, magnézium aluminát silikátu, kyseliny alginové nebo guarové gumy.
11. Postup podle patentového nároku 10, kde směs maskující chuť obsahuje celulóza acetát a povidon.
12. Postup podle patentového nároku 11, dále zahrnující uložení potažených kapslí do kapslí.
13. Farmaceutický preparát vyrobený postupem podle patentového nároku 1.
14. Farmaceutický preparát obsahující
 - a) jádrové částice obsahující aktivní látku topiramát, kde jádrové částice mají výchozí velikost mezi zhruba 0,100 mm a 2,5 mm; a
 - b) potah maskujícím chuť, kde tento potah tvoří váhově zhruba 7 - 15% z farmaceutického preparátu, a kde potažené částice farmaceutického preparátu mají finální velikost od zhruba 0,100 až do zhruba 2,5 mm.
15. Farmaceutický preparát podle patentového nároku 14, kde jádrové částice obsahují aktivní látku topiramát a alespoň jednu excipientní látku.
16. Farmaceutický preparát podle patentového nároku 15, kde jádrové částice obsahují aktivní látku topiramát, vazebnou a ředící látku, kde ředící látkou jsou cukerné kuličky.
17. Farmaceutický preparát podle patentového nároku 16, kde směs maskující chuť tvoří váhově zhruba 9 až 13% z farmaceutického preparátu.
18. Farmaceutický preparát podle patentového nároku 17, kde směs maskující chuť tvoří váhově zhruba 11% z farmaceutického preparátu.

19. Farmaceutický preparát podle patentového nároku 14, kde jádrové částice mají výchozí velikost mezi zhruba 0,5 mm a 1,5 mm, a potažené částice mají finální velikost mezi zhruba 0,5 mm a 1,5 mm.
20. Farmaceutický preparát podle patentového nároku 19, kde jádrové částice mají výchozí velikost mezi zhruba 0,710 mm a 1,18 mm, a potažené částice mají finální velikost mezi zhruba 0,850 mm a 1,18 mm.
21. Farmaceutický preparát podle patentového nároku 20, kde vazebná látka je vybrána ze skupiny tvořené povidonem, HPMC, alginátem sodným, panwarovou gumou, akátovou gumou, želatinou, cukrem, molázami, škrobem, pregelatinizovaným škrobem, metylcelulózou, etylcelulózou nebo karboxymetylcelulózou, a kde směs maskující chuť obsahuje látku maskující chuť a dezintegrační látku, kde látka maskující chuť je vybrána z celulóza acetátu, metylcelulózy, etylcelulózy, Eudragitu nebo celulóza acetát butyrátu, a kde dezintegrační látka je vybrána z povidonu, celulózy, karboxymetylcelulózy, kroskarmelózy sodné, magnézium aluminát silikátu, škrobu, sodného škrobového glykolátu, pregelatinizovaného škrobu, kyseliny alginové nebo guarové gumy.
22. Farmaceutický preparát podle patentového nároku 21, kde vazebnou látkou je povidon, látkou maskující chuť je celulóza acetát a dezintegrační látkou je povidon.
23. Farmaceutický preparát podle patentového nároku 22, kde potažené částice farmaceutického preparátu jsou uloženy do kapslí.
24. Farmaceutický preparát obsahující váhově zhruba 85 až 93% jádrových kuliček a zhruba 7 až 15% potahu, kde jádrové kuličky obsahují váhově zhruba 18 až 21% topiramátu, zhruba 8 až 11% povidonu a zhruba 58 až 61% celulóza acetátu; a potah obsahuje váhově zhruba 6 až 9% celulóza acetátu a zhruba 2 až 5% povidonu.
25. Farmaceutický preparát podle patentového nároku 24 obsahující váhově zhruba 89% jádrových kuliček a zhruba 11%

19.09.00

potahu, kde jádrové kuličky obsahují váhově zhruba 19,8% topiramátu, zhruba 9,9% povidonu a zhruba 59,3% cukerných kuliček; a potah obsahuje váhově zhruba 7,2% celulóza acetátu a zhruba 3,8% povidonu.

26. Způsob léčby křečí u savců, kteří potřebují tuto léčbu, a která zahrnuje podání terapeuticky účinného množství farmaceutického preparátu podle patentového nároku 14 tomuto savci.

27. Způsob léčby epilepsie u savců, kteří potřebují tuto léčbu, a která zahrnuje podání terapeuticky účinného množství farmaceutického preparátu podle patentového nároku 14 tomuto savci.