

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

295 584

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 2004-235

(22) Přihlášeno: 12.02.2004

(40) Zveřejněno: 17.08.2005
(Věstník č. 08/2005)

(47) Uděleno: 29.06.05

(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: 17.08.2005
(Věstník č. 8/2005)

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl. 7

A 61 K 31/282

A 61 K 9/16

A 61 K 9/28

(73) Majitel patentu:

PLIVA-Lachema a. s., Brno, CZ

(72) Původce:

Franc Aleš Mgr., Brno, CZ

Sova Petr PhD., Hradec Králové, CZ

(74) Zástupce:

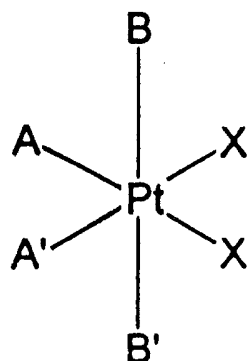
Ing. Jan Kubát, Přístavní 24, Praha 7, 17000

(54) Název vynálezu:

Farmaceutická kompozice obsahující jako účinnou látku platinový komplex a způsob výroby této kompozice

(57) Anotace:

Řešení se týká farmaceutické kompozice obsahující jako účinnou látku platinový komplex obecného vzorce I, ve kterém A, A', B, B', X a X' mají specifické významy, ve směsi s alespoň jednou farmaceuticky přijatelnou pomocnou látkou, jejíž podstata spočívá v tom, že je tvořena granulátem s velikostí částic menší než 0,5 mm, připraveným mokrou granulací vodou zvlhčené směsí platinového komplexu čtyřmocné platiny obecného vzorce I, alespoň jednoho neutrálního sacharidu a alespoň jednoho nativního nebo/a modifikovaného polysacharidu a případně obsaženým v tobolce nebo sáčku nebo případně slisovaným do tablety, přičemž povrch granulátu, tobolky nebo tablety je potažen vrstvou alespoň jedné farmaceuticky přijatelné látky umožňující enterosolventní rozpouštění účinné látky až ve střevě nebo/a vrstvou alespoň jedné farmaceuticky přijatelné látky umožňující řízené uvolňování účinné látky. Řešení se týká rovněž způsobu výroby uvedené farmaceutické kompozice.



CZ 295584 B6

Farmaceutická kompozice obsahující jako účinnou látku platinový komplex a způsob výroby této kompozice

5 Oblast techniky

Vynález se týká pevné farmaceutické kompozice obsahující jako účinnou látku komplex čtyřmocné platiny. Složené této farmaceutické kompozice zaručuje vysokou stabilitu účinné látky a enterosolventní nebo/a řízené uvolňování účinné látky. Vynález se rovněž týká způsobu výroby této farmaceutické kompozice.

Dosavadní stav techniky

Je obecně známo, že platinové komplexy mají široký protinádorový účinek, který je využíván při léčbě celé řady nádorových onemocnění. Dosud byly v terapeutické praxi využívány pouze komplexy dvojmocné platiny, zejména cisplatina, karboplatina nebo oxaliplatina. Tyto komplexy dvojmocné platiny jsou v gastrointestinálním systému nestabilní nebo/a se velmi špatně vstřebávají. Tato skutečnost znemožňuje použití komplexů dvojmocné platiny v orální lékové formě, která by byla pro pacienty výhodnější. Následně bylo zjištěno, že některé komplexy čtyřmocné platiny tento nedostatek nemají a zachovávají si svou protinádorovou účinnost i při perorálním podání. Tyto komplexy čtyřmocné platiny byly jako nové chemické sloučeniny pro perorální podání zejména popsány v patentových dokumentech EP 0 328 274 a EP 0 423 707.

Komplexy čtyřmocné platiny však mají obecně velmi malou rozpustnost ve vodě, pohybující se přibližně okolo 0,03 g/100 g, malou sypnou hustotu, pohybující se přibližně okolo 0,2 g/ml, malou setravnou hustotu, pohybující se okolo 0,4 g/ml, a extrémně vysoký elektrostatický náboj. Tyto fyzikální vlastnosti představují závažný problém při přípravě pevné farmaceutické kompozice. Komplexy čtyřmocné platiny jsou navíc při styku s kovy nebo s řadou běžně používaných farmaceutických pomocných látek chemicky nestabilní, což snižuje stabilitu účinné látky ve farmaceutické kompozici. Tyto problémy jsou s částečným úspěchem řešeny v rámci patentového dokumentu CZ 288912, ve kterém je popsána příprava pevné farmaceutické kompozice komplexu čtyřmocné platiny ve formě jeho rozpustných inkluzních komplexů s cyklodextriny s následnou lyofilizací. Tato příprava je však složitá a nákladná. Navíc kapacita cykledextrinu výrazným způsobem omezuje obsah platinového komplexu přítomný v uvedeném inkluzním komplexu.

Z relevantního stavu techniky je zřejmé, že příprava pevných farmaceutických kompozic komplexů čtyřmocné platiny, majících dobrou stabilitu a dostatečný obsah účinné látky není dosud uspokojivým způsobem vyřešena.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu je farmaceutická kompozice obsahující jako účinnou látku platinový komplex obecného vzorce I



ve kterém

A a A' nezávisle jeden na druhém znamenají skupinu NH₃ nebo aminovou nebo diaminovou skupinu obsahující 1 až 18 uhlíkových atomů,

5

B a B' nezávisle jeden na druhém znamenají atom halogenu, hydroxylovou skupinu nebo skupinu COOR nebo COOR', kde R a R' nezávisle jeden na druhém znamenají atom vodíku nebo alkylovou, alkenylovou, arylovou, aralkylovou, alkylaminovou nebo alkoxylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů nebo funkční deriváty těchto skupin, a

10

X a X' nezávisle jeden na druhém znamenají atom halogenu nebo monokarboxylátovou skupinu obsahující 1 až 20 uhlíkových atomů nebo

X a X' společně znamenají dikarboxylátovou skupinu obsahující 2 až 20 uhlíkových atomů,

15

ve směsi s alespoň jednou farmaceuticky přijatelnou pomocnou látkou, jejíž podstata spočívá v tom, že je tvořena granulátem s velikostí částic menší než 0,5 mm, připraveným mokrou granulací vodou zvlhčené směsi platinového komplexu čtyřmocné platiny obecného vzorce I, alespoň jednoho neutrálního sacharidu a alespoň jednoho nativního nebo/a modifikovaného polysacharidu a případně obsaženým v tobolce nebo sáčku nebo případně slisovaným do tablety, přičemž povrch granulátu, tobolky nebo tablety je potažen vrstvou alespoň jedné farmaceuticky přijatelné látky umožňující enterosolventní rozpouštění účinné látky až ve střevě nebo/a vrstvou alespoň jedné farmaceuticky přijatelné látky umožňující řízené uvolňování účinné látky.

20

Výhodně je farmaceutická kompozice tvořena granulátem připraveným mokrou granulací vodou zvlhčené směsi platinového komplexu obecného vzorce I, alespoň jednoho neutrálního sacharidu v množství alespoň rovném 5 % hmotnosti a alespoň jednoho nativního nebo/a modifikovaného polysacharidu v množství alespoň rovném 2 % hmotnosti, vztaženo vždy na celkovou hmotnost granulátu.

30

Výhodně farmaceutická kompozice obsahuje alespoň jedno farmaceuticky přijatelné rozvolňovadlo nebo/a alespoň jednu farmaceuticky přijatelnou kluznou látku.

Výhodně farmaceutická kompozice jako účinnou látku obsahuje (OC-6-43)-bis(acetáto)-(1-adamantylamin)-ammin-dichlorplatičitý komplex.

35

Výhodně směs určená k mokré granulaci jako neutrální cukr obsahuje laktózu, mannitol, sorbitol, fruktózu, glukózu nebo/a sacharózu.

Výhodně směs určená k mokré granulaci jako nativní nebo/a modifikovaný polysacharid obsahuje kukuřičný, pšeničný nebo/a bramborový škrob.

40

Výhodně je povrch granulátu nebo tablety od vrstvy alespoň jedné farmaceuticky přijatelné látky umožňující enterosolventní rozpouštění účinné látky až ve střevě nebo/a od vrstvy alespoň jedné farmaceuticky přijatelné látky umožňující řízené uvolňování účinné látky oddělen inertní závěrnou vrstvou, tvořenou alespoň jedním neutrálním sacharidem, kterým je například sacharóza, nebo/a alespoň jedním nativním nebo/a modifikovaným polysacharidem, kterým je například nativní nebo modifikovaný kukuřičný, pšeničný nebo bramborový škrob nebo želatina nebo arabská guma, přičemž hmotnost inertní závěrné vrstvy činí nejvýše 15 % hmotnosti, vztaženo na celkovou hmotnost granulátu nebo tablety.

45

50

Výhodně je vrstva alespoň jedné farmaceuticky přijatelné látky umožňující řízené uvolňování účinné látky tvořena ethylcelulózou nebo/a kyselinou methakrylovou nebo/a jejími sloučeninami, výhodně polymery nebo/a kopolymery kyseliny methakrylové, přičemž hmotnost této vrstvy je rovna nejvýše 40 % hmotnosti, vztaženo na hmotnost granulátu, tobolky nebo tablety.

55

Výhodně je vrstva alespoň jedné farmaceuticky přijatelné látky umožňující enterosolventní rozpouštění účinné látky až ve střevě tvořena acetátem celulózy nebo/a acetylftalátem celulózy nebo/a acetosukcinátem celulózy nebo/a ftalátem hydroxypropylmethylcelulózy nebo/a sukcinátem hydroxypropylmethylcelulózy nebo/a ftalátem polyvinylalkoholu nebo/a benzofenylnalicylátem nebo/a kopolymerem styrenu s kyselinou maleinovou nebo/a šelakem nebo/a kyselinou methakrylovou nebo/a jejími sloučeninami, výhodně polymery nebo kopolymery kyseliny methakrylové, přičemž hmotnost této vrstvy je rovna nejvýše 15 % hmotnosti, vztaženo na hmotnost granulátu, tobolky nebo tablety.

Předmětem vynálezu je rovněž způsob výroby uvedené farmaceutické kompozice, jehož podstata spočívá v tom, že se vodou zvlhčená směs platinového komplexu obecného vzorce I, alespoň jednoho neutrálního sacharidu a alespoň jednoho nativního nebo/a modifikovaného polysacharidu za mokra granuluje k získání granulátu s velikostí částic menší než 0,5 mm, načež se získaný granulát případně plní do tobolky, jejíž vnější povrch je případně opatřen vrstvou alespoň jedné farmaceuticky přijatelné látky umožňující enterosolventní rozpouštění účinné látky až ve střevě nebo/a vrstvou alespoň jedné farmaceuticky přijatelné látky umožňující řízené uvolňování účinné látky, nebo do sáčku nebo se po přidání alespoň jednoho rozvolňovadla nebo/a alespoň jedné kluzné látky k získanému granulátu granulát případně lisuje do tablet, přičemž se povrch tablety a případně povrch granulátu nebo tobolky potáhne vrstvou alespoň jedné farmaceuticky přijatelné látky umožňující enterosolventní rozpouštění účinné látky až ve střevě nebo/a vrstvou alespoň jedné farmaceuticky přijatelné látky umožňující řízené uvolňování účinné látky.

Výhodně se povrch granulátu a tablety před potažením vrstvou alespoň jedné farmaceuticky přijatelné látky umožňující enterosolventní rozpouštění účinné látky až ve střevě nebo/a vrstvou alespoň jedné farmaceuticky přijatelné látky umožňující řízené uvolňování účinné látky opatří inertní závěrnou vrstvou tvořenou alespoň jedním neutrálním sacharidem, kterým je například sacharóza, nebo/a alespoň jedním nativním nebo/a modifikovaným polysacharidem, kterým je například nativní nebo modifikovaný kukuřičný, pšeničný nebo bramborový škrob nebo želatina nebo arabská guma.

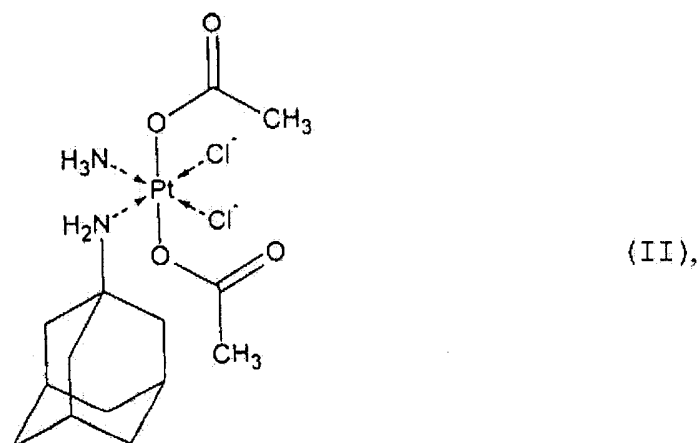
Výhodně se mokrá granulace provádí k získání granulátu, který má takovou distribuci velikosti částic, že 90 % částic má velikost menší než 2,0 mm a nejvýše 20 % částí má velikost menší než 0,09 mm.

Výhodně se mokrá granulace provádí v zařízení, jehož povrchy přicházející do styku s granulovanou směsí jsou vůči této směsi inertní.

Výhodně se plnění do tobolek a sáčků a tabletování provádí v zařízení, jehož povrchy přicházející do styku se směsí plněnou do tobolek nebo sáčků nebo s tabletovanou směsí jsou vůči této směsi inertní.

Výhodně se potahování granulátu a tablet inertní závěrnou vrstvou, vrstvou alespoň jedné farmaceuticky přijatelné látky umožňující enterosolventní rozpouštění účinné látky až ve střevě nebo vrstvou alespoň jedné farmaceuticky přijatelné látky umožňující řízené uvolňování účinné látky provádí v zařízení, jehož povrchy přicházející do styku s granulátem nebo tabletami jsou předběžně potaženy materiálem tvořícím inertní závěrnou vrstvu, vrstvu alespoň jedné farmaceuticky přijatelné látky umožňující enterosolventní rozpouštění účinné látky až ve střevě resp. vrstvu alespoň jedné farmaceuticky přijatelné látky umožňující řízené uvolňování účinné látky.

Příkladem komplexu čtyřmocné platiny obecného vzorce I je (OC-6-43)-bis(acetáto)-(1-adamantylamin)-ammin-dichlorplatičitý komplex vzorce II



který byl popsán v patentové dokumentu CZ 288912.

V rámci vynálezu bylo zjištěno, že platinový komplex obecného vzorce I je nestabilní při styku s řadou standardně používaných pomocných látek, jakými jsou plniva jako fosforečnany, sírany nebo uhličitany, standardní kluziva, pojiva a filmotvorné látky jako estery kyseliny akrylové a jejich kopolymery, deriváty celulózy z řady etherů, esterů a kopolymerů nebo vinylové estery. Jako konstituční pomocné látky, se kterými je platinový komplex obecného vzorce I slučitelný a v jejichž přítomnosti je tento komplex stálý, byly nalezeny neutrální sacharidy ve funkci plniva, nativní nebo/a modifikované polysacharidy ve funkci pojiva, případně stearan hořečnatý ve funkci kluzné látky a nativní nebo/a modifikované polysacharidy ve funkci extragranulárního rozvolňovačla.

Výsledný granulát, tableta nebo tobolka se dále potahuje alespoň jednou vrstvou filmotvorné látky zaručující enterosolventní nebo/a řízené uvolňování účinné látky. Vzhledem k inkompatibilitě účinné látky s většinou běžně používaných filmotvorných látek se granulát a tablety před potažením uvedenou filmotvornou látkou chrání potahem inertní závěrné vrstvy, která bude chránit účinnou látku před rozkladem a bránit migraci filmotvorné látky do jádra granulátu nebo tablety. Jako materiál inertní závěrné vrstvy může být použit neutrální sacharid, kterým je například sacharóza, nebo/a nativní nebo/a modifikovaný polysacharid, kterým je například nativní nebo modifikovaný kukuřičný, pšeničný nebo bramborový škrob nebo želatina nebo arabská guma, případně jejich směsi v nejrůznějších poměru ve formě vodného nebo vodně-láhového hydrogelu. Tato závěrná vrstva umožňuje ochranu účinné látky před enterosolventním potahem nebo/a před potahem umožňujícím řízené uvolňování účinné látky. Hmotnost sušiny nanesené inertní závěrné vrstvy činí nejvýše 15 % hmotnosti, výhodně 4 až 12 % hmotnosti, vztaženo na celkovou hmotnost granulátu nebo tablety. Želatinová tobolka takovou ochranu nepotřebuje, neboť materiál samotné tobolky účinně chrání účinnou složku před negativním působením filmotvorné látky.

Za účelem ochrany účinné látky před silně kyselým prostředím žaludku nebo/a za účelem posunutí místa vstřebávání účinné látky směrem dále do gastrointestinálního traktu a tím i za účelem dosažení zvýšení hodnoty T_{max} , se inertní závěrnou vrstvou potažený granulát a inertní závěrnou vrstvou potažená tableta, případně tobolka potáhnou acidorezistentním, tj. enterosolventním potahem, který umožní uvolnění účinné látky až v tenkém střevě, tj. až v prostředí majícím hodnotu pH v rozmezí od 4,5 do 8 podle složení enterosolventního potahu. Tímto způsobem připravená farmaceutická kompozice vyhovuje požadavkům na testování enterosolventních lékových forem podle Evropského lékopisu nebo/a Lékopisu USA v platných zněních. Jako filmotvornou látku lze použít například acetát celulózy (CA), acetylftalát celulózy (CPA), acetosukcinát celulózy (CAS)m, ftalát hydroxypropylmethylcelulózy (HPMCP), sukcinát hydroxypropylmethylcelulózy (HPMCS), ftalát polyvinylalkoholu (PVAP), benzofenylsalicylát (BPS), kopolymer styrenu s kyselinou maleinovou, šelak nebo kopolymery kyseliny metakrylové, například Eudra-

git L, Eudragit L-55 a Eudragit S, a to jak ve formě jejich plastifikovaných vodných disperzí Eudragit L 30 D nebo L-55 D a Eudragit S 30 D nebo ve formě organických nebo vodně-lihových roztoků Eudragit L 12,5 a Eudragit S 12,5, případně jejich směsí v nejrůznějším poměru, přičemž hmotnost sušiny enterosolventní vrstvy činí nejvýše 15 % hmotnosti, výhodně 8 až 10 % hmotnosti, vztaženo na hmotnost granulátu, tobolky nebo tablety. Rovněž je možné rozplnit inertní závěrnou vrstvou potažené tablety přímo do tobolek, které jsou již samy upraveny pro enterosolventní podání.

Při pokusech na psech a prasatech bylo zjištěno, že po jednorázovém podání farmaceutické kompozice dochází po asi jedné hodině ke krátkodobé vysoké plazmatické koncentraci účinné látky, která potom velmi rychle klesá. Za účelem dosažení stálejší plazmatické hladiny účinné látky, umožňující prodloužení intervalu mezi jednotlivými podáními farmaceutické kompozice, a tedy za účelem snížení nežádoucích účinků plynoucích z relativně vysokých a krátce působících plazmatických hladin účinné látky, ke kterým dochází po podání farmaceutické kompozice s okamžitým uvolňováním, je dále možné potáhnout inertní závěrnou vrstvou chráněný granulát nebo inertní závěrnou vrstvou chráněné tablety, případně tobolky vrstvou umožňující řízené uvolňování účinné látky. Uvolňování účinné látky z takto upravené farmaceutické kompozice odpovídá dvěma limitům A a B odpovídajícím množství uvolněné účinné látky v čase stanovenému rozpouštěcí zkouškou za následujících podmínek pádlové metody podle USP: rozpouštěcí prostředí: 0,1M HCl, objem rozpouštěcího prostředí: 900 ml, rychlost otáčení pádel: 100 otáček za minutu, teplota rozpouštěcího prostředí: 37 °C. Limit A v daném případě činí 5 až 25 % do 30 minut, 15 až 65 % do 60 minut, 40 až 85 % do 120 minut a neméně 85 % do 180 minut, zatímco limit B činí 5 až 25 % do 60 minut, 15 až 65 % do 180 minut, 40 až 85 % do 360 minut a nejméně 85 % do 720 minut. Jako filmotvornou látku lze v případě vrstvy umožňující řízené uvolňování účinné látky použít například ethylcelulózu (EC) nebo její vodné disperze Surrelease nebo Aquacoat nebo akrylátové kopolymery, například Eudragit NE nebo Eudragit RL nebo Eudragit RS, a to jak ve formě jejich plastifikovaných vodných disperzí Eudragit NE 30 D, Eudragit RS 30 D, Eudragit RL 30 D, tak i ve formě jejich organických roztoků Eudragit RS 12,5 a Eudragit RL 12,5 případně jejich směsí v různých poměrech, přičemž hmotnost sušiny vrstvy umožňující řízené uvolňování účinné látky činí nejvýše 40 % hmotnosti, výhodně 8 až 30 % hmotnosti, vztaženo na celkovou hmotnost granulátu, tobolky nebo tablety.

Rovněž je možné granulát potažený vrstvou pro řízené uvolňování účinné látky nebo tablety potažené vrstvou pro řízené uvolňování účinné látky přímo rozplnit do tobolek, které jsou již upraveny pro enterosolventní podání nebo je dodatečně potáhnout enterosolventní vrstvou. Při přípravě vlhkého granulátu farmaceutické kompozice podle vynálezu bylo dále překvapivě zjištěno, že na povrchu kovů, ze kterých jsou běžně konstruována farmaceutická technologická zařízení pro zpracování a výrobu pevných farmaceutických kompozic, dochází při styku s granulátem k nežádoucím chemickým reakcím. Tato skutečnost zabraňuje použití standardní výrobní techniky, jakou je například kompaktorování při výrobě granulátu nebo lisování do tablet bez povrchové úpravy razidel. Mokrá granulát farmaceutické kompozice podle vynálezu je proto výhodné zpracovávat v zařízení, jehož povrchy přicházející do styku s granulovanou směsí, jsou vůči této směsi inertní. Jako inertní materiál se osvědčilo sklo, porcelán, teflon nebo smalt.

Nejsou-li granulát nebo tableta potaženy inertní závěrnou vrstvou anebo v případě, že granulát nebo tableta touto vrstvou potaženy jsou a při potahování granulátu nebo tablet vrstvami umožňujícími enterosolventní nebo řízené uvolňování účinné látky dojde k poškození inertní závěrné vrstvy, která má účinnou látku v granulátu nebo tabletě chránit před účinkem materiálů vrstev pro enterosolventní nebo/a řízené uvolňování účinné látky, potom přichází účinná látka do styku s kovy v případě, že se použijí běžná potahovací zařízení s kovovým povrchem, jakými jsou například bubnová potahovací zařízení, fluidní sušárny s vrchním nástřikem, wurstery nebo rotoprocory. Tomu však lze zabránit tím, že povrch zařízení přicházející do styku se zpracovávanou farmaceutickou kompozicí se potáhne vrstvou inertního materiálu, který zároveň tvoří materiál inertní závěrné vrstvy. V případě, že k potahování inertní vrstvou, enterosolventní vrstvou nebo/a

vrstvou po řízené uvolňování účinné látky dochází v jednom a též zařízení, potom je možné potáhnout uvedený povrch zařízení ještě před nanášením inertní závěrné vrstvy.

5 Způsob přípravy granulátu, tvořícího základ farmaceutické kompozice podle vynálezu, je vlhká granulace, při které se směs platinového komplexu obecného vzorce I s alespoň jedním neutrálním sacharidem a s alespoň jedním nativním nebo/a modifikovaným polysacharidem zvlhčí vo-
dou a mísí ve vhodném mixéru při vhodné rychlosti a po vhodnou dobu. Vzniklý granulát se
10 potom suší vakuově nebo za normálního tlaku. Bylo zjištěno, že rychlost rozpouštění granulátu je nepřímou úměrnou velikostí jednotlivých granulí, a proto se granulát výhodně rozdrobňuje tak, aby měl takovou distribuci velikosti částic, že 90 % částí má velikost menší než 2,0 mm a nejvýše 20 % částic má velikost menší než 0,09 mm. Toto rozdrobňování se provádí například mletím v kulovém mlýnu nebo ručním nebo automatickým roztíráním ve vhodných zařízeních.

15 Zařízení na plnění granulátu do tobolek nebo tabletovací lis pro lisování granulátu do tablet musí být v místech styku s granulátem vůči tomuto granulátu inertní, jak již bylo uvedeno výše.

Farmaceutická kompozice podle vynálezu se vyznačuje dobrou stabilitou při teplotě 40 °C a rela-
tivní vlhkosti 75 %, o čemž svědčí skutečnost, že během 6 měsíců nedochází k relativnímu nárůs-
tu nečistot většímu než 2 % hmotnosti a že obsah žádné jednotlivé neznámé nečistoty nepřesa-
20 huje po uvedené době 0,1 % hmotnosti, vztaženo na hmotnost výchozího platinového komplexu vzorce II. Během této doby nedošlo ani k nárůstu známé nečistoty platinového komplexu vzor-
ce II, kterou je (acetáto)-(1-adamantylamin)-ammin-trichlorplatičtý komplex vzorce
[PtCl₃(ac)(am)(NH₃)].

25 Příklady provedení vynálezu

Níže uvedené příklady dále vysvětlují složení a způsob výroby farmaceutické kompozice platino-
vé komplexu obecného vzorce (I) podle vynálezu, aniž by tím byl rozsah vynálezu omezován.

30

Příklad 1

Složení a způsob výroby granulátu farmaceutické kompozice platinového komplexu vzorce(II).

35

Navážky v příkladech jsou uvedeny v hmotnostních dílech.

1. Platinový komplex vzorce (II)	200,00
2. Modifikovaný kukuřičný škrob	20,00
3. Laktóza, monohydrát	200,00
4. Modifikovaný kukuřičný škrob	42,00
5. Stearan hořečnatý	4,20

Postup přípravy

40

– Složky 1 – 3 smísíme v rychloběžném mixéru.

– Přidáme 72 – 84 hmotnostních dílů vody.

45

– Směs mísíme 2 minuty v rychloběžném mixéru.

– Granulát sušíme při 70 °C do vlhkosti 2 – 4 %.

- Suchý granulát rozemeleme např. v porcelánovém kulovém mlýnu do velikosti částic 100 % pod 0,5 mm.
- 5 – Přidáme složky 4 a 5 a mísíme 15 min v kubickém mixéru.

Příklad 2

10 Způsob plnění granulátu farmaceutické kompozice platinového komplexu vzorce (II) připravené podle příkladu 1.

- Granulát, získaný dle příkladu 1, jehož sypaná hustota se pohybuje od 0,4 – 0,6 g/ml a setřásná od 0,5 do 0,7 g/ml, ručně, či automaticky rozplníme do tvrdých, běžných nebo enterosolventních, želatinových, či HPMC tobolek o velikosti 000. Hmotnost rozplněného granulátu, činí 815,85 mg, což odpovídá 350 mg účinné složky.
- 15

Příklad 3

20 Způsob plnění granulátu farmaceutické kompozice platinového komplexu vzorce (II) připravené podle příkladu 1.

- Granulát, získaný dle příkladu 1, jehož sypaná hustota se pohybuje od 0,4 – 0,6 g/ml a setřásná od 0,5 do 0,7 g/ml, ručně, či automaticky rozplníme do tvrdých, běžných nebo enterosolventních, želatinových, či HPMC tobolek o velikosti 00 nebo 000 nebo slisujeme do tablet. Hmotnost rozplněného granulátu činí 582,75 mg, což je 250 mg účinné složky.
- 25

30 Příklad 4

Způsob plnění granulátu farmaceutické kompozice platinového komplexu vzorce (II) připravené podle příkladu 1.

- Granulát, získaný dle příkladu 1, jehož sypaná hustota se pohybuje od 0,4 – 0,6 g/ml a setřásná od 0,5 do 0,7 g/ml, ručně, či automaticky rozplníme do tvrdých, běžných nebo enterosolventních, želatinových, či HPMC tobolek o velikosti 00 nebo 0 nebo slisujeme do tablet. Hmotnost rozplněného granulátu činí 466,20 mg, což je 200 mg účinné složky.
- 35

40 Příklad 5

Způsob plnění granulátu farmaceutické kompozice platinového komplexu vzorce (II) připravené podle příkladu 1.

- Granulát, získaný dle příkladu 1, jehož sypaná hustota se pohybuje od 0,4 – 0,6 g/ml a setřásná od 0,5 do 0,7 g/ml, ručně, či automaticky rozplníme do tvrdých, běžných nebo enterosolventních, želatinových, či HPMC tobolek o velikosti 0 nebo 1 nebo slisujeme do tablet. Hmotnost rozplněného granulátu činí 349,65 mg, což je 150 mg účinné složky.
- 45

50

Příklad 6

5 Způsob plnění granulátu farmaceutické kompozice platinového komplexu vzorce (II) připravené podle příkladu 1.

- Granulát, získaný dle příkladu 1, jehož sypaná hustota se pohybuje od 0,4 – 0,6 g/ml a setřasná od 0,5 do 0,7 g/ml, ručně, či automaticky rozplníme do tvrdých, běžných nebo enterosolventních, želatinových, či HPMC tobolek o velikosti 1 nebo 2 nebo slisujeme do tablet.
- 10 Hmotnost rozplněného granulátu činí 233,10 mg, což je 100 mg účinné složky.

Příklad 7

15 Způsob planění granulátu farmaceutické kompozice platinového komplexu vzorce (II) připravené podle příkladu 1.

- Granulát, získaný dle příkladu 1, jehož sypaná hustota se pohybuje od 0,4 – 0,6 g/ml a setřasná od 0,5 do 0,7 g/ml, ručně, či automaticky rozplníme do tvrdých, běžných nebo enterosolventních, želatinových, či HPMC tobolek o velikosti 2 nebo 3 nebo slisujeme do tablet.
- 20 Hmotnost rozplněného granulátu činí 174,825 mg, což je 75 mg účinné složky.

Příklad 8

25 Způsob plnění granulátu farmaceutické kompozice platinového komplexu vzorce (II) připravené podle příkladu 1.

- Granulát, získaný dle příkladu 1, jehož sypaná hustota se pohybuje od 0,4 – 0,6 g/ml a setřasná od 0,5 do 0,7 g/ml, ručně, či automaticky rozplníme do tvrdých, běžných nebo enterosolventních, želatinových, či HPMC tobolek o velikosti 3 nebo 4 nebo slisujeme do tablet.
- 30 Hmotnost rozplněného granulátu činí 116,55 mg, což je 50,00 mg účinné složky.

35 Příklad 9

Složení a způsob výroby granulátu farmaceutické kompozice platinového komplexu vzorce(II).

Navážky v příkladech jsou uvedeny v hmotnostních dílech.

40

1. Platinový komplex vzorce (II)	200,00
2. Modifikovaný kukuřičný škrob	62,00
3. Laktóza, monohydrát	200,00
4. Stearan hořečnatý	4,20

Postup přípravy

- Složky 1 – 3 smísíme v rychloběžném mixéru.
- 45
- Přidáme 80 – 120 hmotnostních dílů vody.
 - Směs mísíme 2 minuty v rychloběžném mixéru.
- 50
- Granulát sušíme při 70 °C do vlhkosti 2 – 4 %.

- Suchý granulát rozdrtíme např. v porcelánovém kulovém mlýnu do velikosti částic 90 % pod 2,0 mm a nejvíce 20 % pod 0,09 mm.
- Přidáme složku 4 a míšíme 15 min v kubickém mixéru.

5

Příklad 10

10 Způsob plnění granulátu farmaceutické kompozice platinového komplexu vzorce (II) připravené podle příkladu 9.

- Granulát, získaný dle příkladu 9, jehož sypná hustota se pohybuje od 0,4 – 0,7 g/ml a setřásná od 0,5 do 0,8 g/ml, ručně, či automaticky rozplníme do tvrdých, běžných nebo enterosolventních, želatinových, či HPMC tobolek o velikosti 000 nebo 00. Hmotnost rozplněného granulátu, činí 815,85 mg, což odpovídá 350 mg účinné složky.

15

Příklad 11

20 Způsob plnění granulátu farmaceutické kompozice platinového komplexu vzorce (II) připravené podle příkladu 9.

- Granulát, získaný dle příkladu 9, jehož sypná hustota se pohybuje od 0,4 – 0,7 g/ml a setřásná od 0,5 do 0,8 g/ml, ručně, či automaticky rozplníme do tvrdých, běžných nebo enterosolventních, želatinových, či HPMC tobolek o velikosti 000 až 0 nebo slisujeme do tablet. Hmotnost rozplněného granulátu činí 582,75 mg, což je 250 mg účinné složky.

25

Příklad 12

30 Způsob plnění granulátu farmaceutické kompozice platinového komplexu vzorce (II) připravené podle příkladu 9.

- Granulát, získaný dle příkladu 9, jehož sypná hustota se pohybuje od 0,4 – 0,7 g/ml a setřásná od 0,5 do 0,8 g/ml, ručně, či automaticky rozplníme do tvrdých, běžných nebo enterosolventních, želatinových, či HPMC tobolek o velikosti 00 nebo 0 slisujeme do tablet. Hmotnost rozplněného granulátu činí 466,20 mg, což je 200 mg účinné složky.

35

40 Příklad 13

Způsob plnění granulátu farmaceutické kompozice platinového komplexu vzorce (II) připravené podle příkladu 9.

- Granulát, získaný dle příkladu 9, jehož sypná hustota se pohybuje od 0,4 – 0,7 g/ml a setřásná od 0,5 do 0,8 g/ml, ručně, či automaticky rozplníme do tvrdých, běžných nebo enterosolventních, želatinových, či HPMC tobolek o velikosti 0 až 2 nebo slisujeme do tablet. Hmotnost rozplněného granulátu činí 349,65 mg, což je 150 mg účinné složky.

45

50

Příklad 14

5 Způsob plnění granulátu farmaceutické kompozice platinového komplexu vzorce (II) připravené podle příkladu 9.

- 10 – Granulát, získaný dle příkladu 9, jehož sypaná hustota se pohybuje od 0,4 – 0,7 g/ml a setřásaná od 0,5 do 0,8 g/ml, ručně, či automaticky rozplníme do tvrdých, běžných nebo enterosolventních, želatinových, či HPMC tobolek o velikosti 1 až 3 nebo slisujeme do tablet. Hmotnost rozplněného granulátu činí 233,10 mg, což je 100 mg účinné složky.

Příklad 15

15 Způsob plnění granulátu farmaceutické kompozice platinového komplexu vzorce (II) připravené podle příkladu 9.

- 20 – Granulát, získaný dle příkladu 9, jehož sypaná hustota se pohybuje od 0,4 – 0,7 g/ml a setřásaná od 0,5 do 0,8 g/ml, ručně, či automaticky rozplníme do tvrdých, běžných nebo enterosolventních, želatinových, či HPMC tobolek o velikosti 2 až 4 nebo slisujeme do tablet. Hmotnost rozplněného granulátu činí 174,825 mg, což je 75 mg účinné složky.

Příklad 16

25 Způsob plnění granulátu farmaceutické kompozice platinového komplexu vzorce (II) připravené podle příkladu 9.

- 30 – Granulát, získaný dle příkladu 9, jehož sypaná hustota se pohybuje od 0,4 – 0,7 g/ml a setřásaná od 0,5 do 0,8 g/ml, ručně, či automaticky rozplníme do tvrdých, běžných nebo enterosolventních, želatinových, či HPMC tobolek o velikosti 3 až 5 nebo slisujeme do tablet. Hmotnost rozplněného granulátu činí 116,55 mg, což je 50,00 mg účinné složky.

35 Příklad 17

Způsob nánosu izolační vrstvy na granulát farmaceutické kompozice platinového komplexu vzorce (II) připravené podle příkladu 9 ve fluidní vrstvě.

40 Zařízení: Wurster

Násada granulátu: 0,50 kg

45 Teplota vstupního vzduchu: 50 – 70 °C

Teplota výstupního vzduchu: 30 – 50 °C

Rychlost nástřiku: 6 – 25 g/min

50 Průměr trysky: 0,8 mm

Hmotnost potahové vrstvy: 4 – 20 % hmotnosti

55 Nástřik provádíme až do doby, kdy získáme cílenou hmotnost granulátu, odpovídající požadované hmotnosti potahované vrstvy.

K nástřiku použijeme 64 % (hmotnostní procenta) sacharózového roztoku nebo 8 % (hmotnostní procenta) škrobového hydrogelu připraveného rozpuštěním modifikovaného kukuřičného škrobu za studena nebo z nativního kukuřičného škrobu, rozpuštěného při 70 °C. Alternativně můžeme
5 použít vodný hydrogel směsi 4 % (hmotnostní procenta) arabské gumy a 5 % (hmotnostní procenta) želatiny A nebo B.

K přípravě lze použít i klasického bubnového potahovacího zařízení.

10

Příklad 18

Způsob nánosu izolační vrstvy na tablety farmaceutické kompozice platinového komplexu vzorce (II) připravené podle příkladů 2 až 16 ve fluidní vrstvě.

15

Zařízení: Wurster

Násada jader: 0,50 kg

20

Teplota vstupního vzduchu: 50 – 70 °C

Teplota výstupního vzduchu: 40 – 60 °C

Rychlost nástřiku: 6 – 18 g/min

25

Průměr trysky: 0,8 mm

Hmotnost potahové vrstvy: 4 – 8 % hmotnosti

30

Nástřik provádíme až do doby, kdy získáme cílenou hmotnost lékové formy, odpovídající požadované hmotnosti potahové vrstvy.

35

K nástřiku použijeme 64 % (hmotnostní procenta) sacharózového roztoku nebo 8 % (hmotnostní procenta) škrobového hydrogelu připraveného rozpuštěním modifikovaného kukuřičného škrobu za studena nebo za nativního kukuřičného škrobu, rozpuštěného při 70 °C. Alternativně můžeme použít vodný hydrogel směsi 4 % (hmotnostní procenta) arabské gumy a 5 % (hmotnostní procenta) želatiny A nebo B.

K přípravě lze použít i klasického bubnového potahovacího zařízení.

40

Příklad 19

45

Způsob nánosu enterosolventní vrstvy na granulát farmaceutické kompozice platinového komplexu vzorce (II) připravené podle příkladu 17 ve fluidní vrstvě.

Zařízení: Wurster

Násada granulátu: 0,50 kg

50

Teplota vstupního vzduchu: 50 – 70 °C

Teplota výstupního vzduchu: 24 – 50 °C

55

Rychlost nástřiku: 6 – 25 g/min

Průměr trysky: 0,8 mm

Hmotnost potahové vrstvy: 8 – 12 % hmotnosti

5

Nástřik provádíme až do doby, kdy získáme cílenou hmotnost granulátu, odpovídající požadované hmotnosti potahové vrstvy.

10

K nástřiku použijeme 20 % (hmotnostní procenta) vodné disperze Eudragitu L nebo 10 % (hmotnostní procenta) vodné disperze HPMCP. K přípravě lze použít i klasického bubnového potahovacího zařízení.

Příklad 20

15

Způsob nánosu enterosolventní vrstvy na tablety a kapsle farmaceutické kompozice platinového komplexu vzorce (II) připravené podle příkladu 18 (tablety) a podle příkladů 2 až 16 (kapsle) ve fluidní vrstvě.

20

Zařízení: Wurster

Násada jader: 0,50 kg

Teplota vstupního vzduchu: 50 – 70 °C

25

Teplota výstupního vzduchu: 25 – 60 °C

Rychlost nástřiku: 6 – 18 g/min

30

Průměr trysky: 0,8 mm

Hmotnost potahové vrstvy: 8 – 10 % hmotnosti

35

Nástřik provádíme až do doby, kdy získáme cílenou hmotnost lékové formy, odpovídající požadované hmotnosti potahové vrstvy.

40

K nástřiku použijeme 20 % (hmotnostní procenta) vodné disperze Eudragitu L nebo 10 % (hmotnostní procenta) vodné disperze HPMCP. K přípravě lze použít i klasického bubnového potahovacího zařízení.

Příklad 21

45

Způsob nánosu vrstvy pro řízené uvolňování na granulát farmaceutické kompozice platinového komplexu vzorce (II) připravené podle příkladu 17 ve fluidní vrstvě.

Zařízení: Wurster

Násada granulátu: 0,50 kg

50

Teplota vstupního vzduchu: 50 – 70 °C

Teplota výstupního vzduchu: 24 – 50 °C

55

Rychlost nástřiku: 6 – 25 g/min

Průměr trysky: 0,8 mm

Hmotnost potahové vrstvy: 10 – 30 % hmotnosti

5

Nástřik provádíme až do doby, kdy získáme cílenou hmotnost granulátu, odpovídající požadované hmotnosti potahové vrstvy.

10

K nástřiku použijeme 15 % (hmotnostní procenta) vodné disperze Etylcelulóza (Surrelease). Alternativně můžeme použít plastifikovanou 20 % (hmotnostní procenta) lakovou disperzi Eudragitu RS nebo RP, případně jejich směs ve vhodném poměru. K přípravě lze použít i klasického bubnového potahovacího zařízení.

15

Příklad 22

Způsob nánosu vrstvy pro řízené uvolňování na tablety a kapsle farmaceutické kompozice platinového komplexu vzorce (II) připravené podle příkladu 18 (tablety) a podle příkladů 2 až 16 (kapsle) ve fluidní vrstvě.

20

Zařízení: Wurster

Násada jader: 0,50 kg

25

Teplota vstupního vzduchu: 50 – 70 °C

Teplota výstupního vzduchu: 24 – 50 °C

Rychlost nástřiku: 4 – 18 g/min

30

Průměr trysky: 0,8 mm

Hmotnost potahové vrstvy: 8 – 20 % hmotnosti

35

Nástřik provádíme až do doby, kdy získáme cílenou hmotnost lékové formy, odpovídající požadované hmotnosti potahové vrstvy.

40

K nástřiku použijeme 15 % (hmotnostní procenta) vodné disperze Etylcelulózy (Surrelease). Alternativně můžeme použít plastifikovanou 20 % (hmotnostní procenta) vodnou disperzi Eudragitu RS nebo RP, případně jejich směs ve vhodném poměru. K přípravě lze použít i klasického bubnového potahovacího zařízení.

Příklad 23

45

Granuláty a tablety připravené podle příkladů 21 a 22 je možné rozplnit do tvrdých želatinových tobolek upravených pro uvolňování ve střevě.

50

Příklad 24

Granuláty potažené vrstvou pro řízené uvolňování připravené podle příkladu 21 je dále možné potáhnout vrstvou pro enterosolventní uvolňování dle příkladu 19.

55

Příklad 25

Tablety potažené vrstvou pro řízené uvolňování připravené podle příkladu 22 je dále možné potáhnout vrstvou pro enterosolventní uvolňování dle příkladu 20.

5

Příklad 26

Testování stability granulátu farmaceutické kompozice platinového komplexu vzorce (II) připravené podle příkladu 1.

10

Pro testování stability byly použity toboleky připravené postupem podle příkladu 4 a 8, rozplněné do HDPE kontejnerů, které byly skladovány po dobu 6 měsíců při 40 °C a 75 % R.V. Suma neznámých nečistot za tuto dobu nepřekročila 2 % hmotnosti a žádná jednotlivá neznámá nečistota nepřesáhla 0,1 % hmotnosti, vztaženo na výchozí platinový komplex (II).

15

Příklad 27

Časový průběh uvolňování účinné látky z farmaceutické kompozice ve formě tvrdých želatinových tobolek připravených dle příkladu 4 a 8.

20

Podmínky tesu disoluce –test dle USP, pádlová metoda

25

médium: 0,1M HCl, 900 ml,

rychlost: 100 otáček za minutu,

teplota média: 37 °C

30

Množství uvolněné účinné látky je udáváno v % hmotnosti

čas (min.)	% uvolněné látky obsah tobolek s obsahem 50 mg	% uvolněné látky obsah tobolek s obsahem 200 mg
2	0,7	0,3
4	12,6	4,9
6	44,6	24,5
8	57,6	44,7
10	65,0	54,3
12	69,9	60,5
15	74,9	66,0
20	80,4	72,3
30	86,6	79,5
40	90,5	84,3
50	93,1	87,4
60	95,1	89,5

Příklad 28

Časové limity A a B pro uvolňování účinné látky z farmaceutické kompozice ve formě granulátů, tvrdých želatinových tobolek a tablet, připravených dle příkladů 21 a 22 k řízenému uvolňování léčiva.

Podmínky testu disoluce – test dle USP, pádlová metoda

médium: 0,1M HCl, 900 ml,

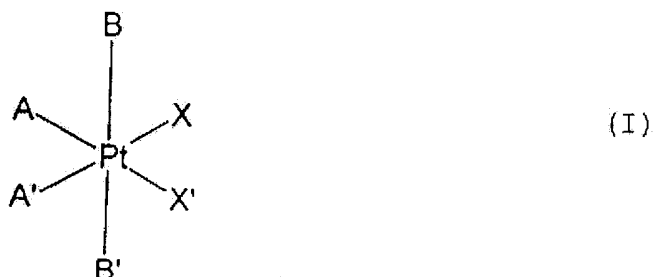
rychlost: 100 otáček za minutu,

teplota média: 37 °C

čas (min.)	Limit A: % uvolněného léčiva	Limit B: % uvolněného léčiva
30	5-25	-
60	15-65%	5-25
120	40-85%	-
180	Nejméně 85%	15-65%
240	-	-
360	-	40-85%
720	-	Nejméně 85%

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Farmaceutická kompozice obsahující jako účinnou látku platinový komplex obecného vzorce I



ve kterém

A a A' nezávisle jeden na druhém znamenají skupinu NH_3 nebo aminovou nebo skupinu obsahující 1 až 18 uhlíkových atomů,

B a B' nezávisle jeden na druhém znamenají atom halogenu, hydroxylovou skupinu nebo skupinu COOR nebo COOR', kde R a R' nezávisle jeden na druhém znamenají atom vodíku nebo alkylovou, alkenylovou, arylovou, aralkylovou, alkylaminovou nebo alkoxylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů nebo funkční deriváty těchto skupin, a

X a X' nezávisle jeden na druhém znamenají atom halogenu nebo monokarboxylátovou skupinu obsahující 1 až 20 uhlíkových atomů nebo

X a X' společně znamenají dikarboxylátovou skupinu obsahující 2 až 20 uhlíkových atomů,

5

ve směsi s alespoň jednou farmaceuticky přijatelnou pomocnou látkou, **v y z n a ě n á t í m**, že je tvořena granulátem s velikostí částic menší než 0,5 mm, připraveným mokrou granulací vodou zvlhčené směsi platinového komplexu čtyřmocné platiny obecného vzorce I, alespoň jednoho neutrálního sacharidu a alespoň jednoho nativního nebo/a modifikovaného polysacharidu a případně obsaženým v tobolce nebo sáčku nebo případně slisovaným do tablety, přičemž povrch granulátu, tobolky nebo tablety je potažen vrstvou alespoň jedné farmaceuticky přijatelné látky umožňující enterosolventní rozpouštění účinné látky až ve střevě nebo/a vrstvou alespoň jedné farmaceuticky přijatelné látky umožňující řízené uvolňování účinné látky.

10

15

2. Farmaceutická kompozice podle nároku 1, **v y z n a ě n á t í m**, že je tvořena granulátem připraveným mokrou granulací vodou zvlhčené směsi platinového komplexu obecného vzorce I, alespoň jednoho neutrálního sacharidu v množství alespoň rovném 5 % hmotnosti a alespoň jednoho nativního nebo/a modifikovaného polysacharidu v množství alespoň rovném 2 % hmotnosti, vztaženo vždy na celkovou hmotnost granulátu.

20

3. Farmaceutická kompozice podle nároku 1 nebo 2, **v y z n a ě n á t í m**, že obsahuje alespoň jedno farmaceuticky přijatelné rozvolňovadlo nebo/a alespoň jednu farmaceuticky přijatelnou kluznou látku.

25

4. Farmaceutická kompozice podle některého z nároků 1 až 3, **v y z n a ě n á t í m**, že jako účinnou látku obsahuje (OC-6-43)-bis(acetáto)-(1-adamantylamin)-ammin-dichloroplaticitý komplex.

30

5. Farmaceutická kompozice podle některého z nároků 1 až 4, **v y z n a ě n á t í m**, že směs určená k mokré granulaci jako neutrální cukr obsahuje laktózu, mannitol, sorbitol, fruktózu, glukózu nebo/a sacharózu.

35

6. Farmaceutická kompozice podle některého z nároků 1 až 5, **v y z n a ě n á t í m**, že směs určená k mokré granulaci jako nativní nebo/a modifikovaný polysacharid obsahuje kukuřičný, pšeničný nebo/a bramborový škrob.

40

7. Farmaceutická kompozice podle některého z nároků 1 až 6, **v y z n a ě n á t í m**, že povrch granulátu nebo tablety je od vrstvy alespoň jedné farmaceuticky přijatelné látky umožňující enterosolventní rozpouštění účinné látky až ve střevě nebo/a od vrstvy alespoň jedné farmaceuticky přijatelné látky umožňující řízené uvolňování účinné látky oddělen inertní závěrnou vrstvou, tvořenou alespoň jedním neutrálním sacharidem, kterým je například sacharóza, nebo/a alespoň jedním nativním nebo/a modifikovaným polysacharidem, kterým je například nativní nebo modifikovaný kukuřičný, pšeničný nebo bramborový škrob nebo želatina nebo arabská guma, přičemž hmotnost inertní závěrné vrstvy činí nejvýše 15 % hmotnosti, vztaženo na celkovou hmotnost granulátu nebo tablety.

45

50

8. Farmaceutická kompozice podle některého z nároků 1 až 7, **v y z n a ě n á t í m**, že vrstva alespoň jedné farmaceuticky přijatelné látky umožňující řízené uvolňování účinné látky je tvořena ethylcelulózou nebo/a kyselinou methakrylovou nebo/a jejími sloučeninami, výhodně polymery nebo/a kopolymery kyseliny methakrylové, přičemž hmotnost této vrstvy je rovna nejvýše 40 % hmotnosti, vztaženo na hmotnost granulátu, tobolky nebo tablety.

9. Farmaceutická kompozice podle některého z nároků 1 až 8, **v y z n a ě n á t í m**, že vrstva alespoň jedné farmaceuticky přijatelné látky umožňující enterosolventní rozpouštění účinné látky až ve střevě je tvořena acetátem celulózy nebo/a acetylftalátem celulózy nebo/a aceto-sukcinátem celulózy nebo/a ftalátem hydroxypropylmethylcelulózy nebo/a ftalátem polyvinyl-alkoholu nebo/a benzofenylsalicylátem nebo/a kopolymerem styrenu s kyselinou maleinovou nebo/a šelakem nebo/a kyselinou methakrylovou nebo/a jejími sloučeninami, výhodně polymery nebo kopolymery kyseliny methakrylové, přičemž hmotnost této vrstvy je rovna nejvýše 15 % hmotnosti, vztaženo na hmotnost granulátu, tobolky nebo tablety.

10. Způsob výroby farmaceutické kompozice podle některého z nároků 1 až 9, **v y z n a ě n ý t í m**, že se vodou zvlhčená směs platinového komplexu obecného vzorce I, alespoň jednoho neutrálního sacharidu a alespoň jednoho nativního nebo/a modifikovaného polysacharidu za mokra granulují k získání granulátu s velikostí částic menší než 0,5 mm, načež se získaný granulát případně plní do tobolky, jejíž vnější povrch je případně opatřen vrstvou alespoň jedné farmaceuticky přijatelné látky umožňující enterosolventní rozpouštění účinné látky až ve střevě nebo/a vrstvou alespoň jedné farmaceuticky přijatelné látky umožňující řízené uvolňování účinné látky, nebo do sáčku nebo se po přidání alespoň jednoho rozvolňovadla nebo/a alespoň jedné kluzné látky k získanému granulátu granulát případně lisuje do tablet, přičemž se povrch tablety a případně povrch granulátu nebo tobolky potáhne vrstvou alespoň jedné farmaceuticky přijatelné látky umožňující enterosolventní rozpouštění účinné látky až ve střevě nebo/a vrstvou alespoň jedné farmaceuticky přijatelné látky umožňující řízené uvolňování účinné látky.

11. Způsob podle nároku 10, **v y z n a ě n ý t í m**, že se povrch granulátu a tablety před potažením vrstvou alespoň jedné farmaceuticky přijatelné látky umožňující enterosolventní rozpouštění účinné látky až ve střevě nebo/a vrstvou alespoň jedné farmaceuticky přijatelné látky umožňující řízené uvolňování účinné látky opatří inertní závěrnou vrstvou, tvořenou alespoň jedním neutrálním sacharidem, kterým je například sacharóza, nebo/a alespoň jedním nativním nebo/a modifikovaným polysacharidem, kterým je například nativní nebo modifikovaný kukuřičný, pšeničný nebo bramborový škrob nebo želatina nebo arabská guma.

12. Způsob podle nároku 10 nebo 11, **v y z n a ě n ý t í m**, že se mokrá granulace provádí k získání granulátu, který má takovou distribuci velikosti částic, že 90 % částic má velikost menší než 2,0 mm a nejvýše 20 % částic má velikost menší než 0,09 mm.

13. Způsob podle nároků 10 až 12, **v y z n a ě n ý t í m**, že se mokrá granulace provádí v zařízení, jehož povrchy přicházející do styku s granulovanou směsí jsou vůči této směsi inertní.

14. Způsob podle nároků 10 až 13, **v y z n a ě n ý t í m**, že se plnění do tobolek a sáčků a tabletování provádí v zařízení, jehož povrchy přicházející do styku se směsí plněnou do tobolek nebo sáčků nebo s tabletovanou směsí jsou vůči této směsi inertní.

15. Způsob podle nároků 10 až 14, **v y z n a ě n ý t í m**, že potahování granulátu a tablet inertní závěrnou vrstvou, vrstvou alespoň jedné farmaceuticky přijatelné látky umožňující enterosolventní rozpouštění účinné látky až ve střevě nebo vrstvou alespoň jedné farmaceuticky přijatelné látky umožňující řízené uvolňování účinné látky se provádí v zařízení, jehož povrchy přicházející do styku s granulátem nebo tabletami jsou předběžně potaženy materiálem tvořícím inertní závěrnou vrstvou, vrstvou alespoň jedné farmaceuticky přijatelné látky umožňující enterosolventní rozpouštění účinné látky až ve střevě resp. vrstvou alespoň jedné farmaceuticky přijatelné látky umožňující řízené uvolňování účinné látky.

Konec dokumentu
