

# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

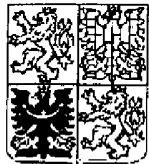
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

## 1885-98

(19)

ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **12. 05. 97**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **20.05.96, 07.03.97**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **96/96201430, 97/97200698**

(33) Země priority: **EP, EP**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **11. 11. 98**  
(Věstník č. 11/98)

(86) PCT číslo: **PCT/EP97/02507**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 97/44014**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>:

**A 61 K 9/14**  
**A 61 K 31/495**

(71) Přihlášovatel:

JANSSEN PHARMACEUTICA N. V., Beerse,  
BE;

(72) Původce:

Baert Lieven Elvire Colette, Beerse, BE;  
Verreck Geert, Beerse, BE;  
Thoné Dany, Beerse, BE;

(74) Zástupce:

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

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Antifungální prostředek se zlepšenou  
biodostupností**

(57) Anotace:

Řešení se týká nových farmaceutických prostředků itraconazolu, které se mohou podat savci postiženému fungální infekcí, tak že jedna dávková forma se může podat jedenkrát denně a v kteroukoliv denní dobu nezávisle na potravě přijaté uvedeným savcem. Nové prostředky zahrnují částice získatelné protlačováním taveniny směsi obsahující itraconazol a vhodný ve vodě rozpustný polymer a následně mletím uvedené směsi.

CZ 1885-98 A3

Antifungální prostředky se zlepšenou biologickou dostupností

### Oblast techniky

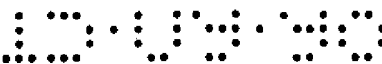
Předkládaný vynález se týká nových farmaceutických prostředků itrakonazolu, které se mohou podat savci, který je postižen fungální infekcí, přičemž může být podána jednou denně jedna dávková forma a dále v kteroukoliv denní dobu, nezávisle na potravě přijaté uvedeným savcem. Nové prostředky zahrnují zlepšené částice připravené vytlačováním roztavené směsi obsahující itrakonazol a vhodný, ve vodě rozpustný polymer a následně mletí uvedené roztavené směsi připravené vytlačováním.

### Dosavadní stav techniky

Vývoj farmaceutických prostředků, které mají dobrou biologickou dostupnost na bázi itrakonazolu, sloučeniny, která je prakticky nerozpustná ve vodném prostředí, je jedním z vážných problémů farmaceutického rozvoje této sloučeniny.

Výraz "prakticky nerozpustný" nebo "nerozpustný" je třeba chápat jak je definováno v United States Pharmacopeia, tj. "velmi málo rozpustná" sloučenina, vyžadující 1000 až 10 000 dílů rozpouštědla na 1 díl rozpouštěné látky; "prakticky nerozpustná" nebo "nerozpustná" sloučenina vyžaduje více než 10 000 dílů rozpouštědla na 1 díl rozpouštěné látky. Rozpouštědlem se zde míní voda.

Itrakonazol nebo (+)-cis-4-[4-[4-[4-[[2-(2,4-dichlorfenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl-methyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl]fenyl]-2,4-dihydro-2-(1-methoxypropyl)-3H-1,2,4-triazol-3-on je antifungální sloučenina s širokým spektrem vyvinutá pro orální, parenterální a topické použití a je nárokována v US patentu č. 4 267 179. Jeho difluorovaný analog, saperkonazol nebo



(±)-cis-4-[4-[4-[4-[[2-(2,4-difluorfenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl-methyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl]fenyl]-2,4-dihydro-2-(1-methoxypropyl)-3H-1,2,4-triazol-3-on má zlepšenou účinnost proti *Aspergillus* spp. a je nárokován v US patentu 4 916 134. Jak itraconazol, tak saperkonazol obsahují směs čtyř diastereomerů, jejichž příprava a použití je nárokována ve WO 93/19061; diastereoizomery itraconazolu a saperkonazolu jsou označeny [2R-[2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,4(R<sup>\*</sup>)]], [2R-[2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,4(S<sup>\*</sup>)]], [2S-[2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,4(S<sup>\*</sup>)]] a [2S-[2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,4(R<sup>\*</sup>)]]. Výraz "itraconazol" jak se zde používá je třeba chápat v širších souvislostech a zahrnuje volnou bázi a farmaceuticky přijatelnou adiční sůl itraconazolu nebo jeden z jeho stereoizomerů nebo směs dvou nebo tří nebo čtyř stereoizomerů. Výhodná itraconazolová sloučenina je (±)-2R<sup>\*</sup>,4S<sup>\*</sup>) nebo cis forma volné báze mající Registrační číslo Chemical Abstracts [84625-61-6]. Kyselá adiční forma se může získat reakcí báze s vhodnou kyselinou. Vhodné kyseliny zahrnují například halogenovodíkové kyseliny, jako je například kyselina chlorovodíková nebo bromovodíková, kyselinu sírovou, kyselinu dusičnou, kyselinu fosforečnou a pod.; nebo organické kyseliny, jako je například kyselina octová, propanová, hydroxyoctová, 2-hydroxypropanová, 2-oxopropanová, ethandiová, propandiová, butandiová, (Z)-butandiová, (E)-butandiová, 2-hydroxybutandiová, 2,3-dihydroxybutandiová, 2-hydroxy-1,2,3-propantrikarboxylová, methansulfonová, ethansulfonová, benzensulfonová, 4-methylbensulfonová, cyklohexansulfamová, 2-hydroxybenzoová, 4-amino-2-hydroxybenzoová a podobné kyseliny.

V přihlášce WO 94/05263, publikované 17.3.1994 jsou nárokovány perličky nebo pelety mající cukrové jádro o velikosti 25 až 30 mesh (600 až 710  $\mu$ m), povlečené antifungálním činidlem, zejména itraconazolem (nebo saperkonazolem) a hydrofilním polymerem, zejména hydroxypropylmethylcelulózou. Nakonec se aplikuje těsnící



filmový povlak a taková jádra se nazývají perly nebo pelety. Perly se naplní do kapslí vhodných pro orální podání. Itrakonazol se nachází v povlaku léčiva a snadno se uvolňuje z povrchu uvedené povlečené perly, což vede ke zlepšené biologické dostupnosti itrakonazolu (nebo saperkonazolu) vůči tehdy známým dávkovým formám itrakonazolu.

Příprava povlečených perliček, jak je popsána ve WO 94/05263 vyžaduje speciální techniky a speciální zařízení. Perličky popsané ve stavu techniky se připraví složitým způsobem, vyžadující značné množství manipulačních stupňů. Prvně se připraví roztok k povlečení léčiva rozpuštěním ve vhodném rozpouštědlovém systému příslušného množství antifungálního činidla a hydrofilního polymeru, výhodně hydroxypropylmethylcelulózy (HPMC). Vhodný rozpouštědlový systém zahrnuje směs methylenchloridu a alkoholu. Uvedená směs by měla zahrnovat alespoň 50 % hmotn. methylenchloridu, který působí jako rozpouštědlo pro léčivou substanci. Jelikož se hydroxypropylmethylcelulóza nerozpouští úplně v methylenchloridu, přidává se alespoň 10 % alkoholu. Následně se cukerná jádra velikosti 25 až 30 mesh povlečou léčivem v v granulátoru s fluidním ložem opatřeným na dně rozprašovačem. Nejen rychlost rozprašování musí být pečlivě regulována, ale rovněž regulace teploty ve fluidním lóži katalyzátoru je kritická. Proto tento postup vyžaduje řadu kontrol, aby se získala dobrá kvalita reprodukovatelného produktu. Navíc tato technika částečně řeší únik zbytkových organických rozpouštědel, jako je methylenchlorid a methanol nebo ethanol, které jsou přítomné v povlaku. Za účelem odstranění jakýchkoliv rozpouštědel, které by mohly zůstat v meziprojektu povlečeném léčivem, je vyžadován další sušící stupeň. Poté se aplikuje těsnící povlak a toto vyžaduje další dva stupně a další sušící stupeň.

Přibližně 460 mg perličky, ekvivalentní 100 mg itrakonazolu jsou naplněny do tvrdých želatinových kapslí

(velikost 0) a dvě takové kapsle jsou podány jednou denně pacientovi, který je postižen fungální infekcí. Kapsle jsou dostupné v řadě zemí pod ochrannou známkou Sporanox<sup>TM</sup>. Za účelem dosažení žádaného antifungálního účinku je důležité, aby tyto dvě kapsle byly spolknuty po jídle. Toto může vážně omezit u pacientů předepsanou terapii; například někteří pacienti nejsou schopni normálně polykat snadno medikamenty, ať již z důvodu nemoci nebo zvedání žaludku nebo z důvodu fungální nemoci jícnu. Je proto vysoce žádoucí mít farmaceutické dávkové formy, které mohou být podány pacientovi nebo jakémukoliv savci, v kteroukoliv denní dobu, nezávislé na požití potravě, tj. dávkové formy, které mohou být podány pacientům (savcům) na lačno. Dávkové formy s vysokým obsahem léčiva, přičemž jedna jednotka obsahuje požadovanou denní dávku aktivní složky místo dvou takových jednotek, jsou dalším požadavkem ve farmaceutickém rozvoji itrakonazolu.

Je třeba poznamenat, že terapeuticky účinné úrovně itrakonazolu v plazmě mohou být snadno udržovány po dobu alespoň 24 hodin, jelikož jeho poločas je dostatečně dlouhý. Podmínkou je, že itrakonazol musí dosáhnout plazmy. Absorbce rozpuštěného itrakonazolu z žaludku sama o sobě není problém. Není zde potřeba lékové formy s prodlouženou dobou uvolňování, léková forma s okamžitým uvolněním postačí. Jinými slovy, hlavní problém s podáním itrakonazolu v terapeuticky účinných množstvích se týká zabezpečení, aby dostatečné množství itrakonazolu zůstalo v roztoku po dostatečně dlouhou dobu, aby se dostalo do cirkulace a nedocházelo k přeměně na formu, která není biologicky dostupná, zejména v krystalický itrakonazol (která se tvoří například když se itrakonazol sráží ve vodném prostředí).

#### Podstata vynálezu

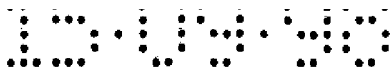
Předkládaný vynález se týká farmaceutických



prostředků itrakonazolu a ve vodě rozpustného polymeru, které se mohou podat savci, zejména člověku, který je postižen fungální infekcí, přičemž jedna dávková forma se může podat jedenkrát denně a dále v kteroukoliv dobu nezávisle na potravě požitě uvedeným savcem. Biologická dostupnost léčiva z této dávkové formy na lačno nebo po jídle u savců je srovnatelná. Dávkové formy se mohou připravit snadno například tabletovacími technikami. Dávkové formy zahrnují terapeuticky účinné množství nových částic, jak jsou podrobněji popsány dále.

Uvedené nové částice jsou tvořeny pevnou disperzí obsahující (a) itrakonazol nebo jeden z jeho stereoizomerů nebo směs dvou, tří nebo čtyř jeho stereoizomerů, a (b) jeden nebo více farmaceuticky přijatelných ve vodě rozpustných polymerů.

Výraz "pevná disperze" definuje systém v pevném stavu (na rozdíl od kapalného nebo plynného stavu) zahrnující alespoň dvě složky, kde jedna složka je dispergována více nebo méně stejnoměrně v celé druhé složce nebo složkách. Jestliže uvedená disperze složek je taková, že systém je chemicky a fyzikálně jednotný nebo homogenní nebo tvoří jednu fázi, jak je definováno v termodynamice, pak taková pevná disperze bude dále nazývána "pevný roztok". Pevné roztoky jsou výhodné fyzikální systémy, protože jejich složky jsou snadno biologicky dostupné organismu, kterému jsou podány. Tato výhoda může být vysvětlena snadností, se kterou uvedené pevné roztoky mohou tvořit kapalně roztoky při styku s kapalným prostředím, jako je gastrický džus. Snadnost rozpouštění může být alespoň částečně přisuzována skutečnosti, že energie potřebná pro rozpouštění složek z pevného roztoku je menší, než energie potřebná pro rozpouštění složek z krystalické nebo mikrokrytalické pevné fáze.



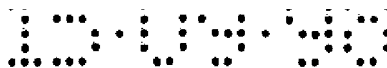
Výraz "pevná disperze" také zahrnuje disperze, které jsou méně homogenní po všech stránkách než pevné roztoky. Takové disperze nejsou chemicky a fyzikálně jednotné nebo zahrnují více než jednu fázi. Například výraz "pevná disperze" se také týká částic majících domény nebo malé oblasti, kde amorfní, mikrokrytalická nebo krytalická fáze (a), nebo amorfní, mikrokrytalická nebo krytalická fáze (b) nebo obě jsou dispergovány více nebo méně pravidelně v další fázi zahrnující (a) a (b). Tyto domény jsou regiony s částicemi s charakteristickými některými fyzikálními rysy, malé ve velikosti ve srovnání s velikostí částice jako celku a pravidelně a nahodile distribuované v celé částici. Domény (a) mají obvykle velikost do okolo 25  $\mu\text{m}$ , výhodně do 20  $\mu\text{m}$ .

Částice podle předkládaného vynálezu se mohou připravit prvně přípravou pevné disperze složek a potom případně rozmělněním nebo mletím této disperze. Pro přípravu pevných disperzí existuje řada způsobů, včetně protlačování taveniny, sušení rozprašováním a odpařováním roztoku, přičemž výhodně je protlačování taveniny.

Postup využívající protlačování zahrnuje následující stupně:

- a) smíchání složek (a) a (b),
- b) případně přimíchání aditiv do takto získané směsi,
- c) zahřívání takto získané směsi dokud se nezíská homogenní tavenina,
- d) protlačení takto získané taveniny přes jednu nebo více trysek a
- e) ochlazení taveniny dokud nez tuhne.

Výraz "tavenina" a "tavení" je třeba interpretovat v širším smyslu. Pro naše účely tyto výrazy neznamenají pouze změnu z pevného stavu do kapalného stavu, ale také se týkají přeměny do skelného tvaru nebo kaučukovitého stavu, a kde je možné jednu složku směsi zabudovat více nebo méně homogenně



do další. V určitých případech jedna složka se roztaví a další složka (složky) se rozpustí v této tavenině, čímž vznikne roztok, který může po ochlazení tvořit pevný roztok mající výhodné rozpouštěcí vlastnosti.

Jedním z nejdůležitějších parametrů protlačování taveniny je teplota, při které extrudér pracuje. Bylo zjištěno, že výhodná teplota je mezi 120 °C a 300 °C. Při teplotách pod 120 °C se itrakonazol nerozpustí úplně ve většině ve vodě rozpustných polymerů a extrudát nebude mít požadovanou biologickou dostupnost. Dále postup probíhá obtížně v důsledku vysoké viskozity směsi. Při teplotách vyšších než 300 °C se může ve vodě rozpustný polymer rozkládat na neakceptovatelnou úroveň. Je třeba poznamenat, že není třeba se obávat, že se při teplotě do 300 °C bude itrakonazol rozkládat, jelikož tato aktivní složka je termicky velmi stabilní.

Výrobní rychlost je také důležitým parametrem, jelikož se ve vodě rozpustný polymer může rozkládat při relativně nízkých teplotách, pokud zůstává dlouho ve styku s vyhřívacím prvkem.

Je třeba vzít v úvahu, že odborník může optimalizovat parametry protlačování taveniny v rámci shora uvedených rozsahů. Pracovní teplota bude také určena druhem extrudéru nebo druhem konfigurace použitého extrudéru. Většina energie potřebné k tavení, smísení a rozpuštění složek v extrudéru se může získat pomocí vyhřívacích prvků. Nicméně, tření materiálu v extrudéru může také dodat podstatné množství energie směsi a může pomoci tvořit homogenní taveninu složek.

Sušení rozprašováním roztoku složek také poskytuje pevnou disperzi uvedených složek a může být užitečnou alternativou k protlačování taveniny, zejména v těch případech, kdy ve vodě rozpustný polymer není dostatečně

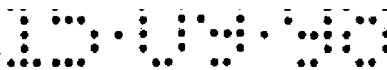


stabilní při podmínkách protlačování a kde se může zbytkové rozpouštědlo účinně odstranit z pevné disperze. Další možnost přípravy spočívá v přípravě roztoku složek, nalití tohoto roztoku na velkou plochu aby se vytvořil tenký film a odpaření rozpouštědla z tohoto filmu.

Pevný disperzní produkt se mele nebo rozmělnuje na částice mající velikost méně než 600  $\mu\text{m}$ , výhodněji méně než 400  $\mu\text{m}$ , nejvýhodněji méně než 125  $\mu\text{m}$ . Velikost částic je důležitým faktorem, určujícím rychlost se kterou se tablety mající dostatečnou tvrdost mohou vyrábět ve velkém měřítku; čím menší částice, tím se může použít větší rychlost tabletování bez škodlivých vlivů na jejich kvalitu. Distribuce velikosti částic je taková, že více než 70 % částic (měřeno hmotnostně) má průměr v rozsahu od přibližně 50  $\mu\text{m}$  do přibližně 500  $\mu\text{m}$ , zejména od přibližně 50  $\mu\text{m}$  do přibližně 200  $\mu\text{m}$  a většinu od přibližně 50  $\mu\text{m}$  do přibližně 125  $\mu\text{m}$ . Částice uvedených rozměrů se mohou získat proséváním přes nominální standartní testovací síta jak je popsáno v CRC Handbook, 64. vyd., str. F-114. Nominální standartní síta jsou charakterizována šířkou oka ( $\mu\text{m}$ ), DIN 4188 (mm), ASTM E 11-70 (No), Tyler<sup>R</sup> (mesh) nebo BS 410 (mesh). V tomto popisu a v nárocích uvedených dále jsou částice označeny odkazy na šířku oka v mm a na odpovídající síta č. ve standardu ASTM E11-70.

Výhodné jsou částice, kde itrakonazol není v krystalické fázi a které mají vnitřní rychlejší rozpouštěcí rychlost než ty, kde je část nebo veškerý itrakonazol v mikrokrytalické nebo krystalické formě.

Výhodně je pevná disperze ve formě pevného roztoku, který zahrnuje (a) a (b). Alternativně může být ve formě disperze, kde amorfni nebo mikrokrytalická forma (a) nebo amorfni nebo mikrokrytalická forma (b) je dispergována více nebo méně rovnoměrně v roztoku zahrnujícím (a) a (b).



Ve vodě rozpustný polymer v částicích podle předkládaného vynálezu je polymer mající viskozitu 1 až 100 mPa.s když je rozpuštěn ve vodném roztoku při 20 °C.

Například ve vodě rozpustný polymer může být vybrán ze skupiny zahrnující

- alkylcelulózy, jako je methylcelulóza,
- hydroxyalkylcelulózy, jako je hydroxymethylcelulóza, hydroxyethylcelulóza, hydroxypropylcelulóza a hydroxybutylcelulóza,
- hydroxyalkylalkylcelulózy, jako je hydroxyethylmethylcelulóza a hydroxypropylmethylcelulóza,
- karboxyalkylcelulózy, jako je karboxymethylethylcelulóza,
- alkalické kovové soli karboxyalkylcelulóz, jako je karboxymethylcelulóza sodná,
- karboxyalkylalkylcelulózy, jako je karboxymethylcelulóza,
- estery karboxyalkylcelulózy,
- škroby,
- pektiny, jako je karboxymethylaminopektin sodný,
- deriváty chitinu, jako je chitosan,
- polysacharidy, jako je kyselina alginová, její soli alkalických kovů a amonné soli, carrageenany, galaktomannany, tragakant, agar-agar, arabská guma, guarová guma a xantanová guma,
- polyakrylové kyseliny a jejich soli,
- polymethakrylové kyseliny a jejich soli, methakrylátové kopolymery,
- polyvinylalkohol,
- polyvinylpyrrolidon, kopolymery polyvinylpyrrolidonu s vinylacetátem,
- polyalkylenoxidy, jako je polyethylenoxid a polypropylenoxid a kopolymery ethylenoxidu a propylenoxidu.

Neuvedené polymery, které jsou farmaceuticky přijatelné a které mají vhodné fyzikálně-chemické vlastnosti jak je definováno shora jsou rovněž vhodné pro přípravu částic podle předkládaného vynálezu.

Výhodné ve vodě rozpustné polymery jsou hydroxypropylmethylcelulózy nebo HPMC. Uvedená HPMC obsahuje dostatečné množství hydroxypropylových skupin a methoxyskupin aby byla ve vodě rozpustná. HPMC obsahující methoxylový stupeň substituce od přibližně 0,8 do přibližně 2,5 a hydroxypropylovou molární substituci od přibližně 0,05 do přibližně 3,0 jsou obecně ve vodě rozpustné. Methoxylový stupeň substituce se vztahuje k průměrnému počtu methyletherových skupin přítomných na anhydroglukózovou jednotku molekuly celulózy. Hydroxypropylová molární substituce se vztahuje k průměrnému počtu molů propylenoxidu, které reagují s každou anhydroglukózovou jednotkou celulózové molekuly. Hydroxypropylmethylcelulóza je ve Spojených státech schválena pod jménem hypromellóza (viz Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 29. vyd., str. 1435). Ve čtyřmístném čísle "2910" představuje první dvoumístné číslo přibližné procento methoxylových skupin a třetí a čtvrtá číslice představuje přibližné procento hydroxypropoxylových skupin; 5 mPa.s je hodnota viskozity 2% vodného roztoku při 20 °C.

Molekulární hmotnost HPMC normálně ovlivňuje jak profil uvolňování rozeletého extrudátu, tak jeho fyzikální vlastnosti. Žádaného profilu uvolňování tak může být dosaženo výběrem HPMC vhodné molekulární hmotnosti; pro bezprostřední uvolňování aktivní složky z částic je výhodný polymer s nízkou molekulární hmotností. Použitím HPMC o vysoké molekulární hmotnosti se mnohem pravděpodobněji dosáhne lékové formy s dlouhodobým uvolňováním. Molekulární hmotnost ve vodě rozpustného etheru celulózy je obvykle vyjádřena podle zřejmé viskozity při 20 °C vodného roztoku obsahujícího dvě procenta hmotnostní uvedeného polymeru. Vhodné HPMC jsou takové, které mají viskozitu od přibližně 1 do přibližně 100 mPa.s, zejména od přibližně 3 do přibližně 15 mPa.s, výhodně okolo 5 mPa.s. Nejvýhodnější typ HPMC mající viskozitu 5 mPa.s je komerčně dostupná HPMC 2910 5

mPa.s, protože poskytuje částice, ze kterých se mohou připravit lepší dávkové formy itrakonazolu, jak bude diskutováno dále a v experimentální části.

Hmotnostní poměr (a):(b) je v rozsahu 1:1 až 1:17, výhodně 1:1 až 1:5. V případě (itrakonazol):(HPMC 2910 5 mPa.s), je uvedený poměr v rozsahu od přibližně 1:1 do přibližně 1:2 a výhodně je přibližně 1:1,5 (nebo (2:3)). Hmotnostní poměr itrakonazolu k jiným ve vodě rozpustným polymerům může být určen odborníkem na základě pokusů. Nižší limit je stanoven na základě úvahy. Skutečně, vezmeme-li v úvahu, že terapeuticky účinné množství itrakonazolu je 50 až 300 mg, výhodně okolo 200 mg/den, potom spodní hranice poměru je určena maximálním množstvím směsi, která může být zpracována do jedné lékové formy použitelné velikosti. Jestliže relativní množství ve vodě rozpustného polymeru je příliš vysoké, absolutní množství směsi potřebné k dosažení terapeutické úrovně bude příliš vysoké, aby se mohlo zpracovat do jedné kapsle nebo tablety. Tablety mají například maximální hmotnost okolo 1 g a extrudát může tvořit maximálně 90 % (hmotnost/hmotnost) tablety. Následkem toho nižší limit množství itrakonazolu v hydroxypropylmethylcelulóze bude okolo 1:17 (50 mg itrakonazolu + 850 mg ve vodě rozpustného polymeru).

Na druhé straně, jestliže poměr je příliš vysoký, to znamená, že množství itrakonazolu je relativně vysoké ve srovnání s množstvím ve vodě rozpustného polymeru, existuje nebezpečí, že se itrakonazol nerozpustí dostatečně ve vodě rozpustném polymeru a tak se nedosáhne žádané biologické dostupnosti. Stupeň, ve kterém se sloučenina rozpustí ve vodě rozpustném polymeru se často může kontrolovat vizuálně. Jestliže je extrudát čirý, pak je velmi pravděpodobné, že se sloučenina rozpustila úplně ve vodě rozpustném polymeru. Horní limit 1:1 je stanoven skutečností, že při tomto poměru bylo pozorováno, že extrudát vznikající z protlačování



přijatelné a zahrnují nízkomolekulární polyalkoholy, jako je ethylenglykol, propylenglykol, 1,2-butylenglykol, 2,3-butylenglykol, styrenglykol; polyethylenglykoly, jako je diethylenglykol, triethylenglykol, tetraethylenglykol; ostatní polyethylenglykoly mající molekulární hmotnost menší než 1000 g/mol; polypropylenglykoly mající molekulární hmotnost menší než 200 g/mol; glykolethery, jako je monopropylenglykolmonoisopropylether, propylenglykolmonoethylether, diethylenglykolmonoethylether; plastifikátory esterového typu, jako je sorbitollaktát, ethyllaktát, butyllaktát, ethylglykolát, allylglykolát; a aminy, jako je monoethanolamin, diethanolamin, triethanolamin, monoisopropanolamin; triethylentetramin, 2-amino-2-methyl-1,3-propandiol a pod. Z nich jsou výhodné nízkomolekulární polyethylenglykoly, ethylenglykol, nízkomolekulární polypropylenglykoly a zejména propylenglykol.

Jakmile se extrudát získá, mele se a prosévá se a použije se jako "normální" složka k přípravě farmaceutických dávkových forem.

Částice podle předkládaného vynálezu se mohou formulovat do farmaceutických dávkových forem obsahujících terapeuticky účinné množství částic. Ačkoliv v prvním případě byly zamýšleny dávkové formy pro orální podání, jako jsou tablety a kapsle, částice podle předkládaného vynálezu mohou být použity k přípravě farmaceutických dávkových forem, například pro rektální podání. Výhodné dávkové formy jsou ty, které jsou upraveny pro orální podání. Mohou se připravit konvenčními tabletovacími technikami s konvenčními složkami nebo pomocnými látkami a za použití konvenčního tabletovacího zařízení. Dále mohou být připraveny za podstatně nižších nákladů než povlečená jádra. Jak bylo uvedeno shora, účinná antifungální denní dávka itrakonazolu je v rozsahu od okolo 50 mg do okolo 300 mg orální dávky, výhodně okolo 200 mg orální dávky. Vezmeme-li v úvahu, že hmotnostní poměr (a) :



(b) je maximálně okolo 1:1, potom jedna dávková forma bude mít hmotnost alespoň 400 mg. Pro usnadnění polykání takové dávkové formy u savce je výhodné, aby dávková forma, zejména tableta měla vhodný tvar. Tablety, které jsou polykány pohodlně jsou proto prodlouženého tvaru spíše než kruhového tvaru. Zejména jsou vhodné bikonvexní zploštělé tablety. Jak je uvedeno dále podrobněji, filmem povlečená tableta se polyká lépe.

Tablety, které uvolňují itraconazol bezprostředně po orálním užití a které mají dobrou biologickou dostupnost jsou navrženy takovým způsobem, že se tablety rychle rozkládají v žaludku (bezprostřední uvolňování) a částice, které jsou uvolněny jsou separovány jedna od druhé, takže se nespojí a poskytují vysokou lokální koncentraci itraconazolu. Žádaného účinku může být dosaženo distribucí uvedených částic homogenně ve směsi dezintegračního činidla a ředidla.

Vhodná dezintegrační činidla jsou ta činidla, která mají velký koeficient expanze. Jako příklady se uvádějí hydrofilní, ve vodě nerozpustné nebo málo rozpustné síťované polymery, jako je crospondon (síťovaný polyvinylpyrrolidon) a croskarmelóza (síťovaná karboxymethylcelulóza sodná). Množství dezintegračního činidla v tabletách pro bezprostřední uvolňování podle předkládaného vynálezu může být konvenčně v rozsahu od okolo 3 do okolo 15 % (hmotn./hmotn.) a výhodně okolo 7 až 9 % (hmotn./hmotn.). Toto množství, které je větší než je obvyklé v tabletách zabezpečí, že se částice rozšíří ve velkém objemu v žaludku po požití. Jelikož dezintegrační činidla svojí podstatou dávají lékové formy s prodlouženou dobou uvolňování když se použijí jako čisté, je výhodné je ředit inertní látkou zvanou ředidlo nebo plnivo.

Jako ředidla nebo plniva může být použita řada materiálů. Příklady je roztřikováním sušená nebo bezvodá



laktóza, sacharóza, dextróza, mannitol, sorbitol, škrob, celulóza (například mikrokrytalická celulóza Avicel<sup>TM</sup>), dihydrátovaný nebo bezvodý dihydrogenfosforečnan vápenatý a ostatní látky známé ve stavu techniky a jejich směsi. Výhodná je komerční roztřikováním sušená směs monohydrátu laktózy (75 %) s mikrokrytalickou celulózou (25 %), která je komerčně dostupná jako Microcelac<sup>TM</sup>. Množství ředidla nebo plniva v tabletách je konvenčně v rozsahu od okolo 20 % do okolo 40 % (hmotn./hmotn.) a výhodně v rozsahu od přibližně 25 % do 32 % (hmotn./hmotn.).

Tableta může obsahovat různé konvenční pomocné látky, jako jsou plniva, pufry, mazadla, kluzná činidla, zahušťovadla, sladidla, ochucovadla a barviva. Některá pomocná činidla plní vícenásobné účely.

Mazadla a kluzná činidla se použijí při přípravě určitých dávkových forem a budou se obvykle používat při přípravě tablet. Jako příklady mazadel a kluzných činidel se uvádějí hydrogenované rostlinné oleje, například hydrogenovaný bavlníkový olej, stearát hořečnatý, kyselina stearová, laurylsulfát sodný, laurylsulfát hořečnatý, koloidní oxid křemičitý, talek, jejich směsi a ostatní látky používané ve stavu techniky. Zajímavá mazadla a kluzná činidla jsou stearát hořečnatý a směsi stearátu hořečnatého s koloidním oxidem křemičitým. Výhodným mazadlem je hydrogenovaný rostlinný olej typu I, nejvýhodněji hydrogenovaný deodorizovaný bavlníkový olej (komerčně dostupný od Karlshamns jako Akofin NF<sup>TM</sup> (dříve nazývaný Sterotex<sup>TM</sup>)). Mazadla a kluzná činidla obvykle činí 0,2 až 7,0 % celkové hmotnosti tablety.

Ostatní pomocné látky, jako barviva a pigmenty mohou být také přidány k tabletám podle předkládaného vynálezu. Barviva a pigmenty zahrnují oxid titaničitý a barviva vhodná pro potraviny. Barvivo, pokud se případně použije v

předkládaném vynálezu, pak tvoří až 3,5 % hmotnosti tablety.

Ochucovadla jsou případně použita v prostředku podle vynálezu a jsou vybrána ze syntetických olejů, aromatických nebo přírodních olejů, extraktů z rostlinných listů, květin, ovoce atd. a jejich kombinací. Mohou zahrnovat skořicový olej, olej libavky položené, peprmitový olej, vavřínový olej, anýzový olej, eukalyptový olej, tymiánový olej. Také jako ochucovadla jsou užitečné vanilka, citrusový olej, zahrnující citronový, pomerančový, vinný, lipový a grepfruitový olej a ovocné esence zahrnující jablko, banán, hrušku, broskev, jahodu, malinu, švestku, ananas, meruňku atd. Množství ochucovadla je závislé na řadě faktorů, včetně žádaného organoleptického účinku. Obvykle bude ochucovadlo přítomné v množství od přibližně 0 % do přibližně 3 % (hmotn./hmotn.).

Jak je známo ve stavu techniky, tabletová směs může být před tabletováním za sucha granulována nebo za mokra granulována. Tabletovací postup je standartní a snadno použitelný postup pro formování tablety z žádané směsi složek na vhodný tvar za použití konvenčního tabletovacího lisu.

Tablety podle předkládaného vynálezu mohou být dále povlečeny filmem ke zlepšení chuti a za účelem usnadnění polykání a dosažení elegantního vzhledu. Je známo ve stavu techniky mnoho materiálů pro povlákání filmem. Výhodný materiál pro povlákání filmem je hydroxypropylmethylcelulóza HPMC, zejména HPMC 2910 5 mPa.s. Ostatní vhodné polymery pro vytváření filmu mohou být také použity v předkládaném vynálezu, včetně hydroxypropylcelulózy a akrylát-methakrylátových kopolymerů. Vedle polymeru tvořícího film může filmový povlak dále obsahovat plastifikátor (například propylenglykol) a případně pigment (například oxid titaničitý). Suspenze pro povlákání filmem může také obsahovat talek jako antiadhezivum. U tablet pro bezprostřední uvolňování je filmový povlak tenký a tvoří méně



než 3 % (hmotn./hmotn.) celkové hmotnosti tablety.

Výhodné dávkové formy jsou takové, kde hmotnost částice je alespoň 40 % celkové hmotnosti dávkové formy, obsah ředidla je 20 až 40 % a obsah dezintegračního činidla je od 3 do 10 % a zbývající část dávkové formy tvoří jedna nebo více pomocných látek popsanych shora. Jako příklad výhodné orální dávkové formy se uvádí forma obsahující:

- 21,65 % itrakonazolu (200 mg)
- 32,48 % HPMC 2910 5 mPa.s (300 mg)
- 30,57 % za sucha sušeného monohydrátu laktózy:  
směs mikrokrytalické celulózy (75:25) (282,4 mg)
- 8,49 % crospolyvidon (78,4 mg)
- 2,79 % talek (25,8 mg)
- 0,93 % hydrogenovaný rostlinný olej Typ I (8,6 mg)
- 0,28 % koloidní bezvodý oxid křemičitý (2,6 mg)
- 0,24 % stearát hořečnatý (2,2 mg), dávající
- 97,43 % jádra tablety, a
  
- 1,47 % HPMC 2910 mPa.s (13,57 mg)
- 0,37 % propylenglykol (3,39 mg)
- 0,29 % talek (2,71 mg)
- 0,44 % oxid titaničitý (4,07 mg), dávající
- 2,57 % filmového povlaku.

Výhodné dávkové formy podle předkládaného vynálezu jsou takové, u kterých se alespoň 85 % dostupného itrakonazolu rozpustí během 60 minut, když dávková forma ekvivalentní 200 mg itrakonazolu se testuje podle USP testu <711> v USP-2 rozpouštěcí aparatuře při alespoň následujících podmínkách: 900 ml fosfátového pufru, pH 6,0, 37 °C, lopatky otáčející se 100 ot./min. O tabletách vyhovujících předchozí definici se uvádí, že mají  $Q > 85 \% (60')$ . Výhodně se tablety podle předkládaného vynálezu rozpouštějí rychleji a mají  $Q > 85 \% (15')$ , ještě výhodněji  $Q > 85 \% (5')$ .

Předkládaný vynález se dále týká postupu přípravy částic jak je popsáno shora, vyznačující se smícháním složek, protlačením uvedené směsi při teplotě v rozsahu 120 až 300 °C, mletím extrudátu a případně proséváním částic.

Vynález se dále týká pevných disperzí, získatelných protlačením taveniny

- (a) itrakonazolu nebo jednoho z jeho stereoizomerů nebo směsi dvou, tří nebo čtyř jeho stereoizomerů, a
- (b) jednoho nebo více farmaceuticky přijatelných ve vodě rozpustných polymerů.

Dalším předmětem předkládaného vynálezu je způsob přípravy farmaceutické dávkové formy jak je popsáno shora, vyznačující se smísením terapeuticky účinného množství částic jak je definováno shora, s farmaceuticky přijatelnými pomocnými látkami a lisováním uvedené směsi do tablet.

Dále, předkládaný vynález se týká částic jak jsou popsány shora, pro použití k přípravě farmaceutické dávkové formy pro orální podání savci, který je sužován fungální infekcí, kde se uvedenému savci může podat jedna taková forma denně.

Vynález se také týká částic jak jsou popsány shora pro použití k přípravě dávkové formy pro orální podání savci, který je sužován fungální infekcí, kde se uvedená dávková forma může podat v kteroukoliv dobu, nezávisle na potravě přijaté uvedeným savcem.

Předkládaný vynález se také týká použití částic jak jsou popsány shora pro přípravu farmaceutické dávkové formy pro orální podání savci, který je sužován fungální infekcí, kde jedna taková dávková forma je podána uvedenému savci jednou denně.



Předkládaný vynález se také týká použití částic jak jsou popsány shora pro přípravu farmaceutické dávkové formy pro orální podání savci který je sužován fungální infekcí, kde se taková dávková forma může podávat v kteroukoliv denní dobu, nezávisle na potravě přijaté savcem.

Vynález se také týká způsobu léčení fungální infekce u savce, který zahrnuje podání uvedenému savci účinného antifungálního množství itrakonazolu v jedné orální dávkové formě, která se může podat jednou denně.

Vynález se také týká způsobu léčení fungálních infekcí u savců, který zahrnuje podání uvedenému savci účinného antifungálního množství itrakonazolu v jedné orální dávkové formě, která může být podána v kteroukoliv denní dobu, nezávisle na potravě přijaté uvedeným savcem.

Vynález se také týká farmaceutického balení vhodného pro komerční prodej, zahrnující orální dávkovou formu itrakonazolu, jak je popsána shora ve spojení s uvedeným balením neomezené na přijímání uvedené dávkové formy s nebo bez potravy.

Bylo zjištěno, že tablety podle předkládaného vynálezu vykazují mnohem nižší potravinový efekt než kapsle ze stavu techniky Sporanox<sup>TM</sup>. To znamená, že rozdíl mezi přijmutím léku po jídle nebo na lačno je podstatně menší když se podá tableta podle předkládaného vynálezu než když se podají kapsle Sporanox<sup>TM</sup>. Toto je ovšem velká výhoda, jelikož lék může být brán v kteroukoliv denní dobu a není závislý na přijatém jídle. Navíc pacienti, kteří trpí zvracením nebo kteří nemohou jíst mohou také brát tablety podle předkládaného vynálezu.



### Příklady provedení vynálezu

#### a) Příprava Triasetu<sup>R</sup>

40/60 (hmotn./hmotn.) směsi itrakonazolu (21,74 kg) a hydroxypropylmethylcelulózy 2910 5 mPa.s<sup>(1)</sup> nebo HPMC 2910 mPa.s (32,11 kg) se proseje a smíchá se v planetárním mixéru, dokud není směr homogenní. Fyzikální směr itrakonazolu a HPMC je také známá jako Triaset<sup>R</sup>.

#### b) Příprava tavného extrudátu

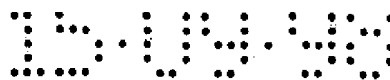
1500 g Triasetu<sup>R</sup> se vloží do dvoušnekového extrudéru typu APV-Baker MP 19 L/D 15 majícího následující operační parametry: teplota prvního oddělení 245 °C, teplota druhého oddělení 265 °C, dvojitý šnek má 20 až 300 otáček/minutu, extrudováno 120 minut. Extrudát byl převeden do kladivového mlýnu typu Fitzmill, okatost (mesh) síta 0,32 cm a oběhová rychlost 1640 otáček/min. Rozemletý extrudát se opět převede do kladivového mlýnu, okatost síta 0,16 cm a oběhová rychlost 1640 otáček/min. Výtěžek byl 1169 g.

#### c) Příprava tabletovací směsi

Mikrokrystalická celulóza (351 g, 21 % (hmotn./hmotn.)), crospondon (117 g, 7 % (hmotn./hmotn.)), Aerosil (koloidní oxid křemičitý) (5 g, 0,3 % (hmotn./hmotn.)) a Sterotex (8 g, 0,5 % (hmotn./hmotn.)), se prosejí a smíchají se s rozemletým extrudátem (1169 g, 71 % (hmotn./hmotn.)) za použití planetárního mixéru, dokud se nezíská homogenní směr (15 minut).

#### d) Tabletování

Za použití směsi získané pod c) se na lisu Courtoy 27 připraví oválné bikonvexní drážkované tablety hmotnosti 706



mg (délka formy 17,6 mm, šířka 8,4 mm).

#### Příklad 2

Postup popsaný u příkladu 1 se opakuje, ale protlačování se provádí následujícím způsobem:

1000 g Triasetu<sup>R</sup> se vloží do dvoušnekového extrudéru typu APV-Baker MP 19 L/D 15 majícího následující operační parametry: teplota prvního oddělení 170 °C, teplota druhého oddělení 170 °C, dvojitý šnek má 450 otáček/minutu. Extrudát byl převeden do kladivového mlýnu typu Fitzmill, okatost (mesh) síta 0,32 cm a oběhová rychlost 1640 otáček/min. Rozemletý extrudát se opět převede do kladivového mlýnu, okatost síta 0,16 cm a oběhová rychlost 1640 otáček/min.

Tablety se připraví stejným způsobem jak je popsáno v příkladu 1 a mají následující charakteristiky:

- nominální hmotnost: 706 mg
- dezintegrační doba: <15 min.
- tvrdost: >6 daN (deka Newton)
- výška: 6,7 + 0,1 mm

#### Příklad 3

Úroveň plazmy itraconazolu u zdravých dobrovolníků po orálním podání jedné 200 mg dávky u dvou rozdílných formulací při postních podmínkách.

Léčba kapslemi itraconazolu dostupnými ze stavu techniky.

200 mg dávka podána jako dvě 100 mg povlečené kapsle s jádrem (Sporanox<sup>R</sup>) při postních podmínkách pěti dobrovolníkům.



itrakonazolu když je podán dvakrát jako 100 mg kapsle Sporanoxu<sup>TM</sup>. Při použití neparametrického testu (WILCOXON) se ukazuje tato diference podstatná při úrovni spolehlivosti 90 %.

#### Příklad 4

##### a) Příprava tabletovací směsi

Směs sušená rozprašováním obsahující monohydrát laktózy (75 %) a mikrokrytalickou celulózu (25 %) (2,824 kg, 30,57 % (hmotn./hmotn.)), crospovidon (784 g, 8,49 % (hmotn./hmotn.)), talek (258 g, 2,79 % (hmotn./hmotn.)), Aerosil (26 g, 0,28 % (hmotn./hmotn.)), stearát hořečnatý (22 g, 0,24 % (hmotn./hmotn.)) a Sterotex (86 g, 0,093 % (hmotn./hmotn.)) se proseje a smíchá se s rozemletým extrudátem (5 kg, 54,13 % (hmotn./hmotn.)) za použití planetárního mixéru dokud se nezíská homogenní směs (15 minut). Všechny % (hmotn./hmotn.) jsou založeny na celkové hmotnosti filmem povlečené tablety.

##### b) Tabletování

Za použití směsi získané v a) se na lisu Courtoy 27 připraví 3000 oválných bikonvexních tablet o hmotnosti 900 mg.

##### c) Povlečení filmem

Tablety získané v b) se povlečou filmem za použití suspenze obsahující hmotnostně: HPMC 2910 5 mPa.s (8,5 %), propylenglykol (2,1 %), talek (1,7 %) a oxid titaničitý (2,6 %) v demineralizované vodě (85 %). HPMC 2910 5 mPa.s se přidá do vyčištěné vody a mixuje se dokud se nevytvoří úplná disperze. Roztok se nechá stát dokud není čirý. Přidá se propylenglykol a mixuje se nedosáhne stejnoměrnosti. Potom



se přidá k roztoku oxid titaničitý a mixuje se do dosažení stejnoměrnosti. Tablety získané v d) se umístí do povlákací pánve a pigmentový povlakový roztok se nastříká na jádra. Průměrná hmotnost tablety je 924,7 mg.

d) *Balení*

Povlácené tablety se zabalí do vymáčkávacích pouzder s polyvinylaluminiovou folií a zabalí se do lepenkových kartonů.

e) *Rozpouštěcí vlastnosti*

In vitro rozpouštěcí studie se provádějí na 200 mg tabletových formulacích. Medium tvoří 900 ml 0,1 N HCl při teplotě 37 °C v zařízení 2 (USP 23, <711> Dissolution, str. 1791 - 1793) otáčky lopatek 100/min.). Koncentrace aktivní složky itrakonazolu v testovacím prostředí se stanoví odběrem 3 ml vzorku při udaném čase a měřením jeho absorbance při 254 nm a výpočtem jeho koncentrace.

Získají se následující výsledky:

Vypočtená koncentrace (% hmotn./hmotn.) aktivní dávky							
Čas (min)	vzorek 1	vzorek 2	vzorek 3	vzorek 4	vzorek 5	vzorek 6	průměr
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	83,70	85,10	79,56	87,39	86,04	89,73	85,25
15	97,65	97,79	97,34	97,20	97,29	100,62	97,98
30	97,43	97,78	98,82	100,71	98,82	99,59	99,02
45	98,42	98,55	98,69	100,49	98,87	99,18	99,03
60	99,27	99,54	99,36	100,44	98,91	99,23	99,46

## Příklad 5

a) Příprava částic < 125 $\mu$ m.

1500 g Triasetu<sup>R</sup> se protlačuje v tavenině jak je popsáno v příkladu 1 a mele se v kladivovém mlýnu typu Fitzmill při 4736 ot./min a prosévá se při 0,51 mm. Frakce částic velikosti < 125  $\mu$ m se izoluje dalším proséváním přes síto č. 120 (ASTM E 11-70); výtěžek < 10 %.

## b) Tabletování

Tabletovací směs obsahující prostředek popsáný v příkladu 4, ale obsahující částice velikosti < 125  $\mu$ m se lisuje v Korschově tabletovacím zařízení pracující rychlostí 10 800 tablet/hodinu a lisovacím tlaku 1500 až 1950 kg/cm<sup>2</sup> (147 - 191,1 MPa). Délka formy je 19 mm, šířka 9,5 mm a poloměr zakřivení 9,57 mm. Tablety mají následující charakteristiky:

- nominální hmotnost: 906,9 mg
- maximální výška: 5,88 mm
- tvrdost: 11 daN
- dezintegrační doba: 2'15''
- drobivost: 0 %

P A T E N T O V É   N Á R O K Y

1. Částice obsahující pevnou disperzi v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnují
  - (a) itrakonazol nebo jeden z jeho stereoizomerů nebo směs dvou, tří nebo čtyř jeho stereoizomerů, a
  - (b) jeden nebo více farmaceuticky přijatelných ve vodě rozpustných polymerů.
  
2. Částice podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že velikost částice je menší než 600  $\mu\text{m}$ .
  
3. Částice podle nároku 1 nebo 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že itrakonazol je v nekystalické fázi.
  
4. Částice podle nároku 3, v y z n a č u j í c í s e t í m, že pevná disperze je ve formě pevného roztoku, zahrnující (a) a (b) nebo ve formě disperze, kde kde amorfní nebo mikrokystalická fáze (a) nebo amorfní nebo mikrokystalická fáze (b) je dispergována více nebo méně pravidelně v pevném roztoku zahrnujícím (a) a (b).
  
5. Částice podle nároků 1 až 4, v y z n a č u j í c í s e t í m, že ve vodě rozpustný polymer je polymer, který má viskozitu 1 až 100 mPa.s, když je rozpuštěn v 2% vodném roztoku při 20 °C.
  
6. Částice podle nároku 5, v y z n a č u j í c í s e t í m, že polymer je vybrán ze skupiny zahrnující
  - alkylcelulózy, jako je methylcelulóza,
  - hydroxyalkylcelulózy, jako je hydroxymethylcelulóza, hydroxyethylcelulóza, hydroxypropylcelulóza a hydroxybutylcelulóza,
  - hydroxyalkylalkylcelulózy, jako je hydroxyethylmethylcelulóza a hydroxypropylmethylcelulóza,
  - karboxyalkylcelulózy, jako je karboxymethylcelulóza,



- alkalické kovové soli karboxyalkylcelulóz, jako je karboxymethylcelulóza sodná,
- karboxyalkylalkylcelulózy, jako je karboxymethylcelulóza,
- estery karboxyalkylcelulózy,
- škroby,
- pektiny, jako je karboxymethylaminopektin sodný,
- deriváty chitinu, jako je chitosan,
- polysacharidy, jako je kyselina alginová, její soli alkalických kovů a amonné soli, carrageenany, galaktomannany, tragakant, agar-agar, arabská guma, guarová guma a xantanová guma,
- polyakrylové kyseliny a jejich soli,
- polymethakrylové kyseliny a jejich soli, methakrylátové kopolymery,
- polyvinylalkohol,
- polyvinylpyrrolidon, kopolymery polyvinylpyrrolidonu s vinylacetátem,
- polyalkylenoxidy, jako je polyethylenoxid a polypropylenoxid a kopolymery ethylenoxidu a propylenoxidu.

7. Částice podle nároku 6, v y z n a č u j í c í s e t í m, že ve vodě rozpustný polymer je hydroxypropylmethylcelulóza HPMC 2910 5 mPa.s.

8. Částice podle nároku 7, v y z n a č u j í c í s e t í m, že hmotnostní poměr (a):(b) je v rozsahu 1:1 až 1:17.

9. Částice podle nároků 1 až 8, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se získají protlačováním taveniny složek a mletím a případně proséváním.

10. Částice podle kteréhokoliv nároku 1 až 9, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se skládají z pevného roztoku, obsahující dva díly hmotnostní itrakonazolu a tři díly hmotnostní hydroxypropylmethylcelulózy HPMC 2910 5 mPa.s, které se získají smícháním uvedených složek,



protlačováním směsi při teplotě v rozsahu 120 °C až 300 °C, mletím extrudátu a případně proséváním takto získaných částic.

11. Částice podle nároků 1 až 10, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahují jednu nebo více farmaceuticky přijatelných pomocných látek.

12. Farmaceutická dávková forma, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje účinné množství částic, jak je nárokováno v kterémkoliv nároku 1 až 11.

13. Dávková forma podle nároku 12, v y z n a č u j í c í s e t í m, že je upravena pro orální podání ve formě tablet.

14. Dávková forma podle nároku 12 pro bezprostřední uvolňování itrakonazolu při orálním požití, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedené částice jsou homogenně distribuovány ve směsi ředidla a dezintegračního činidla.

15. Dávková forma podle nároků 13 nebo 14, v y z n a č u j í c í s e t í m, že je povlečena filmem obsahující film vytvářející polymer, plastifikátor a případně pigment.

16. Dávková forma podle nároku 14, v y z n a č u j í c í s e t í m, že ředidlo je směs získaná sušením rozprašováním monohydrátu laktózy a mikrokrystalické celulózy (75:25) a dezintegrační činidlo je crosprovidon nebo croskarmelóza.

17. Dávková forma podle kteréhokoliv nároku 12 až 16, v y z n a č u j í c í s e t í m, že hmotnost uvedených částic je alespoň 40 % celkové hmotnosti dávkové formy.

18. Dávková forma podle nároku 12, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jednotlivé složky jsou přítomné v následujících



hmotnostních procentech:

- 21,65 % itraconazolu (200 mg)
- 32,48 % HPMC 2910 5 mPa.s (300 mg)
- 30,57 % za sucha sušeného monohydrátu laktózy:  
směs mikrokryystalické celulózy (75:25) (282,4 mg)
- 8,49 % crospovidon (78,4 mg)
- 2,79 % talek (25,8 mg)
- 0,93 % hydrogenovaný rostlinný olej Typ I (8,6 mg)
- 0,28 % koloidní bezvodý oxid křemičitý (2,6 mg)
- 0,24 % stearát hořečnatý (2,2 mg), dávající
- 97,43 % jádra tablety, a
- 1,47 % HPMC 2910 mPa.s (13,57 mg)
- 0,37 % propylenglykol (3,39 mg)
- 0,29 % talek (2,71 mg)
- 0,44 % oxid titaničitý (4,07 mg), dávající
- 2,57 % filmového povlaku.

19. Dávková forma podle kteréhokoliv nároku 12 až 18, v y z n a č u j í c í s e t í m, že alespoň 85 % dostupného itraconazolu se rozpustí během 60 minut, když dávková forma ekvivalentní 200 mg je testována jak je uvedeno v USP testu <711> v USP-2 rozpouštěcí aparatuře při podmínkách alespoň přesně následujících: 900 ml fosfátového pufru, pH 6,0, 37 °C s otáčkami lopatek 100/min.

20. Způsob přípravy částic jak je nárokováno v kterémkoliv nároku 1 až 11, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje smíchání složek, protlačování uvedené směsi při teplotě v rozsahu 120 až 130 °C, mletí extrudátu a případně prosévání částic.

21. Pevná disperze získatelná protlačováním taveniny

(a) itraconazolu nebo jednoho z jeho stereoizomerů nebo směsi dvou nebo jeho tří stereoizomerů, a

(b) jednoho nebo více farmaceuticky přijatelných ve vodě rozpustných polymerů.

22. Způsob přípravy farmaceutické dávkové formy jak je nárokováno v kterémkoliv z nároků 12 až 19, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje smísení terapeuticky účinného množství částic jak je nárokováno v kterémkoliv nároku 1 až 11 s farmaceuticky přijatelnými excipienty a lisování uvedené směsi do tablet.

23. Částice podle kteréhokoliv nároku 1 až 11 pro použití k přípravě farmaceutické dávkové formy pro orální podání savci postiženému fungální infekcí, kde jedna taková dávková forma se podá uvedenému savci jedenkrát denně.

24. Částice podle kteréhokoliv nároku 1 až 11 pro použití k přípravě farmaceutické dávkové formy pro orální podání savci postiženému fungální infekcí, kde se uvedená dávková forma podá v kteroukoliv denní dobu, nezávisle na potravě přijaté uvedeným savcem.

25. Použití částic podle kteréhokoliv nároku 1 až 11 k přípravě farmaceutické dávkové formy pro orální podání savci postiženému fungální infekcí, kde jedna taková dávková forma se podá uvedenému savci jedenkrát denně.

26. Použití částic podle kteréhokoliv nároku 1 až 11 k přípravě farmaceutické dávkové formy pro orální podání savci postiženému fungální infekcí, kde se uvedená dávková forma podá v kteroukoliv denní dobu, nezávisle na potravě přijaté uvedeným savcem.

27. Farmaceutické balení vhodné pro komerční prodej, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje krabici, orální dávkovou formu itrakonazolu jak je nárokováno v kterémkoliv nároku 12 až 19 a v uvedené krabici je vložen návod použití bez ohledu na to, zda se dávková forma bere s potravou nebo bez potravy.