

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2003-212**
(22) Přihlášeno: **18.06.2001**
(30) Právo přednosti: **27.06.2000 EP 00113535**
(40) Zveřejněno: **18.06.2003**
(Věstník č. 6/2003)
(47) Uděleno: **20.05.2010**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **30.06.2010**
(Věstník č. 26/2010)
(86) PCT číslo: **PCT/EP2001/006834**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2002/000201**

(11) Číslo dokumentu:

301 813

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/365 (2006.01)
A61K 31/215 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:

US 5 523 106; WO 96/40077.

(73) Majitel patentu:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG, Basle, CH

(72) Původce:

Busson Patrick, Bad Krozingen, DE
Schroeder Marco, Schopfheim, DE

(74) Zástupce:

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

(54) Název vynálezu:

Způsob přípravy farmaceutické kompozice

(57) Anotace:

Způsob přípravy farmaceutické kompozice, který zahrnuje následující stupně: a) připraví se roztok nebo homogenní disperze kapaliny a sloučeniny vybrané ze skupiny, kterou tvoří jedna nebo více farmaceuticky aktivních sloučenin, jedna nebo více farmaceuticky vhodných pomocných látek a jejich směsi a následně b) roztok nebo homogenní disperze se expanduje působením sníženého tlaku v rozmezí od 4 do 20 kPa za takových podmínek, aby nedošlo k varu a c) expandovaný roztok nebo homogenní disperze se stabilizuje za vzniku farmaceutické kompozice. Tímto způsobem připravitelná farmaceutická kompozice ve formě koherentní lamelární, pěnovité, houbovitě nebo koláčovitě struktury.

CZ 301813 B6

Způsob přípravy farmaceutické kompozice

Oblast techniky

5

Předkládaný vynález se týká způsobu přípravy farmaceutických kompozic ve formě expandovaných, mechanicky stabilních, lamelárních, pórovitých, houbovitých nebo pěnových struktur z roztoků a disperzí a tímto způsobem připravených kompozic.

10

Dosavadní stav techniky

Formulační zpracování je ve farmaceutické technologii většinou určeno fyzikálně-chemickými vlastnostmi čisté aktivní substance (zejména velikostí a tvarem, schopností toku, stlačitelností, polymorfií, smáčitelností, teplotou tání, stabilitou, dobou skladování atd.) nebo dalších důležitých aditiv. Na farmaceutickém trhu je známá řada dávkových forem, z nichž nejdůležitější jsou tablety a kapsle. Pro stabilizaci velmi senzitivních léčiv jsou také důležité odvodněné roztoky nebo disperze (například suspenze, emulze), které jsou po rehydrataci určeny pro orální nebo parenterální podání.

20

Způsob převedení čisté léčivé substance do finální formulace pro trh obvykle zahrnuje několik základních operací, jako je mletí, prosévání, vlhká nebo suchá granulace, zapouzdření atd. V současné době je mnoho z těchto postupů navrženo pro přípravu většího množství materiálu, například pro vysokorychlostní tabletování. Tím se přivádí do materiálu mechanická energie, získaná rázem, tlakem nebo stříhovým namáháním. Toto vede často k tavení, rozkladu nebo inaktivaci léčivé substance. Takto vzniklý povlak nebo inkrustace mohou způsobit přerušení procesu nebo dokonce zničení zařízení.

Aby se usnadnil proces výroby dávkové formy, léčivá substance se mísí nebo granuluje s různými farmaceutickými pomocnými látkami, jako jsou lubrikanty, plniva, pojiva, činidla usnadňující tok nebo dispergační činidla atd. Tato aditiva ovlivňují vlastnosti finální kompozice, ale mohou pouze částečně poskytovat ochranu vůči mechanické energii nebo dokonce způsobovat problémy se stabilitou samy o sobě.

Očekává se, že finální kompozice a rovněž dávková forma budou mít velmi specifické vlastnosti před, během nebo po aplikaci. Pro sypné materiály (prášky, granule, pelety, tablety atd.) je požadována vysoká stabilita a kompatibilita během skladování. Suché suspenze musí vykazovat vynikající dispergovatelnost v kapalinách; tablety musí dezintegrovat buď velmi rychle, nebo velmi pomalu po spolknutí. Bezpodmínečně nutná pro dobrou rozpustnost a absorpci v gastrické nebo intestinální tekutině je dostatečná smáčitelnost léčivých částic. Jelikož jsou dávkovány podle objemu, farmaceutické prášky nebo granule musí mít dostatečnou sypnou hmotnost pro tabletování nebo zapouzdření. V závislosti na dávce, tyto důležité galenické vlastnosti mohou být ovlivněny nežádoucím způsobem s nevhodnými fyzikálně-chemickými vlastnostmi jak léčiva, tak pomocnými látkami (například nízkým bodem tání; nízkou rozpustností apod.).

45

Souhrnně, způsob začlenění farmaceuticky aktivní sloučeniny nebo farmaceuticky vhodných pomocných látek do galenické formy nebo formulace je nejkritičtější faktor, který musí být regulován k

- maskování nežádoucích vlastností,
- stabilizaci, inertizaci a chránění kritické začleňované sloučeniny,
- získání optimálního toku a hustoty pro zpracování,
- získání nezbytné dispergační a uvolňovací charakteristiky během nebo po aplikaci atd.

50

Pro zlepšení některých shora uvedených vlastností jsou v oboru známy některé techniky, ovšem tyto techniky často nejsou schopné překonat všechny tyto problémy, dokonce někdy indukují nové problémy

- povlékání fluidním ložem není vhodné pro substance s nízkou teplotou tání nebo pro jemné a lehké částice s vysokým povrchem a s tvarem cylindru nebo válečku
- prášky vystupující z (ko)precipitačních procesů (například sušení rozprašováním) mají ještě podstatné množství reaktivního materiálu umístěném na povrchu částice
- sušení vymrazováním je velmi drahé a není vhodné pro substance, které jsou citlivé na cykly tuhnutí–tání
- mrazení rozprašováním, inkorporace tavením nebo protlačování tavením jsou proveditelné pouze u materiálů odolných teplotě.

Mezinárodní patentová přihláška WO 96/40 077 (Quadrant Holdings Cambridge Limited) popisuje způsob přípravy tenkých, pěnových skleněných matric, zahrnující následující stupně: a) přípravu počáteční směsi obsahující alespoň jeden materiál vytvářející skleněnou matici a alespoň jedno rozpouštědlo, včetně rozpouštědla pro materiál vytvářející skleněnou matici; b) odpaření velkého množství rozpouštědla k získání sirupu; c) vystavení sirupu působení tlaku a teploty, které jsou dostatečné k varu sirupu; a d) případně odstranění zbytkové vlhkosti.

Mezinárodní patentová přihláška WO 98/02 240 (Universal Preservation Technologies) popisuje způsob ochrany citlivých biologických disperzí, suspenzí, emulzí nebo roztoků, tvorbou stabilních pěn fluidních materiálů, aby došlo k dehydrataci, jako podpora při sušení jednoho nebo více biologicky aktivních substrátů v tekutině a jako podpora při přípravě snadno dělitelného suchého produktu vhodného pro další komerční využití. Stabilní pěny jsou tvořeny částečným odstraněním vody za vzniku viskózní kapaliny a dalším zpracováním takto redukováné kapaliny ve vakuu, tak, aby tato kapalina vřela během dalšího sušení při teplotě podstatně nižší než 100 °C. Jinými slovy, snížený tlak se aplikuje u viskózních roztoků nebo suspenzí biologicky aktivních materiálů, aby došlo k přeměně roztoků nebo suspenzí během varu na pěnu a zpěňováním se dále odstraní rozpouštědlo a bezprostředně vzniká stabilní pěna s otevřenými nebo uzavřenými buňkami.

Nicméně, obě tyto reference uvádějí var jako nezbytný stupeň pro přípravu odpovídajících kompozic. Dále, uvedené směsi, roztoky, emulze nebo disperze musí být zpočátku koncentrovány odpařením značného množství rozpouštědla, aby se získal sirup pro další použití (nízké vakuum; <4/<3,2 kPa). Poté, po získání sirupu dostatečné viskozity se provede „zpěnění“ (expanse struktury) při teplotních a tlakových podmínkách, které způsobí var sirupu.

Sinamon a kol. (J. Dairy Sci. 40, 1957, 1036–1045) popisují vlastnosti nového sušení neodstředěného mléka, sušeného ve vysokém vakuu a při nízkých teplotách ve formě struktury podobné expandované houbě. Získaný produkt se snadno disperguje ve studené vodě a má přirozenou chuť a vůni v čerstvém stavu. Nicméně tato metoda byla navržena ke zlepšení dispergovatelnosti a chuti a vůně potravinových produktů, jako je sušené mléko. Nevýhoda spočívá v počátečním koncentračním stupni (do 50 % hmotn./hmotn. pevných látek) nezbytném pro následující postup zpěňování. Požadované „nadouvané“ pěnové struktury se dosáhne pouze když se uvedeným koncentrovaným mlékem probublává dusík.

Schroeder („Entwicklung von kompakten Darreichungsformen aus sprühgetrockneten Milcherzeugnissen zur spontanen Rekonstitution“, 1999) popisuje vývoj technologie, která popisuje zhutňování mléčných nebo nemléčných potravinářských produktů bez změn vlastností původně sušeného produktu během rekonstituce. Avšak popisovaná metoda pro vakuové sušení smáčených prášků byla prováděna za podmínek (50 °C/5 kPa), což způsobilo, že zabudovaná voda vařila při vzniku požadované pěnové struktury.

Problém, který je základem předkládaného vynálezu spočívá v poskytnutí nového procesu a nových kompozic, minimalizujících shora uvedené nevýhody.

5 Podstata vynálezu

Tento problém je řešen podle předkládaného vynálezu způsobem přípravy farmaceutické kompozice, zahrnující následující stupně

- 10 a) připraví se roztok nebo homogenní disperze kapaliny a sloučeniny vybrané ze skupiny, kterou tvoří jedna nebo více farmaceuticky aktivních sloučenin, jedna nebo více farmaceuticky vhodných pomocných látek a jejich směsi a následně
- 15 b) roztok nebo homogenní disperze se expanduje působením sníženého tlaku v rozmezí od 4 do 20 kPa za takových podmínek, aby nedošlo k varu a
- c) expandovaný roztok nebo homogenní disperze se stabilizuje za vzniku farmaceutické kompozice.
- 20 S překvapením bylo zjištěno, že příprava homogenních, dostatečně viskózních roztoků nebo disperzí předcházející expanznímu stupni je velmi vhodná a vytváří několik výhod ve srovnání s technikami popsány v stavu techniky, zahrnující
 - k získání správných podmínek pro expanzi koncentráту není nezbytné předběžné odpaření nadměrného množství rozpouštědla;
 - 25 – kontinuální proces umožňuje vysoký výkon;
 - během expanze se požadovaná podpurná struktura vytvoří ihned (kontinuální proces) nebo za několika minut (dávkový proces);
 - expanze proběhne i při méně kritických tlakových podmínkách (> 4 kPa při teplotě okolí), takže var koncentráту není nutnou předběžnou podmínkou;
 - 30 – vysoce koncentrované farmaceutické kompozice mohou být, vzhledem ke svému malému plnicímu objemu, snadno expandovány a ztužovány ve svých kapslových pouzdrech, blistrech atd.

35 Příklady pozitivních účinků a možností s ohledem na fyzikálně–chemické a biofarmaceutické vlastnosti jsou možnost ochrany a stabilizace farmaceuticky aktivních sloučenin nebo farmaceuticky vhodných pomocných látek během zpracování a skladování; prodloužení skladovací doby; eliminace nekompatibilit; nezávisle na původních vlastnostech dosažení požadovaných fyzikálně–chemických charakteristik podle toho, jakého materiálu se použije pro inkorporaci; 40 dosažení vhodné výsledné morfologie nebo požadované metody zpracování (na základě zlepšení smáčitelnosti, sypkosti, rozpustnosti atd.); maskování chuti; snížení vedlejších účinků; dosažení vyšší biologické dostupnosti (zejména v případě farmaceuticky aktivní sloučeniny ztužené jako amorfni sklo) a/nebo kontrola charakteristik uvolňování.

45 Pokud není uvedeno jinak, následující definice jsou určeny k ilustraci a definici významu a rozsahu různých výrazů použitých v předkládaném vynálezu.

Výraz „roztok“ jak se zde uvádí, znamená fyzikální systém, obsahující alespoň dvě sloučeniny, kde všechny sloučeniny jsou molekulárně distribuované a vystupují jako jedna fáze.

50 Výraz „disperze“ znamená fyzikální systém skládající se z alespoň dvou fází. Jedna z fází je disperzní prostředí, kde jedna nebo více sloučenin (druhá nebo třetí fáze) jsou jednotně distribuovány.

Výraz „farmaceuticky vhodný“ jak se zde používá znamená, že použitá substance je vhodná z hlediska toxicity.

5 Výraz „var“ se týká vypařování kapaliny v případě, že tlak vykonávaný na kapalinu okolím je shodný s tlakem vykonávaným parami kapaliny; při těchto podmínkách další zahřívání nebo snižování tlaku vykonávané okolím vede v přeměnu kapaliny na páru, aniž by došlo ke zvýšení teploty.

10 Výraz „materiál tvořící skleněnou matici“ se týká farmaceuticky aktivních sloučenin nebo farmaceuticky vhodných pomocných látek, které se projevují po ztuzení amorfním stavem.

Výraz „inkorporační materiál“ se týká látek, které jsou schopné povlékat, zapouzdřit, oddělovat, chránit nebo inertizovat jiné materiály.

15 Výraz „expanze“ znamená, že roztok nebo homogenní disperze zvyšuje objem a povrch indukovaný změnou tlaku a je tak charakterizován strukturou koherentní, lamelární nebo pěně podobnou, houbově podobnou nebo koláči podobnou strukturou.

20 Výraz „polyol“ ve spojení s předkládaným vynálezem se týká materiálu ze skupiny karbohydrátů, jako je maltodextrin.

Výraz „guma“ se týká materiálu, který se skládá ze směsi polysacharidů, jako je xantan.

25 Výraz „polymer“ se týká makromolekulárního materiálu (přírodní nebo syntetická substance). Může být homopolymer (například polyethylenglykol) nebo kopolymer (například polymethakrylát).

30 Výraz „inhibitor lipázy“ se týká sloučenin, které jsou schopné inhibovat působení lipáz, například gastrických a pankreatických lipáz. Například orlistat a lipstatin, jak jsou popsány v patentu US 4 598 059 jsou potentní inhibitory lipázy. Lipstatin je přirozený produkt mikrobiálního původu a orlistat je výsledkem hydrogenace lipstatinu. Další inhibitory lipázy zahrnují třídu sloučenin, obvykle uváděných jako pancliciny. Pancliciny jsou analogy orlistatu (Mutoch a kol., J. Antibiot., 47(12): 1369–1375 (1994)). Výraz „inhibitor lipázy“ se také týká syntetických inhibitorů lipázy, jak jsou například popsány v mezinárodní patentové přihlášce WO 99/34 786 (Geltex Pharmaceutical Inc.). Tyto polymerázy jsou charakterizovány tím, že jsou substituovány
35 jedním nebo více skupinami, které inhibují lipázy. Výraz „inhibitor lipázy“ se také týká 2-oxy-4H-3,1-benzoxazin-4-onů, které jsou popsány v mezinárodní patentové přihlášce WO 00/40 569 (Alizyme Therapeutics Ltd.), například 2-decyloxy-6-methyl-4H-3,1-benzoxazin-4-on, 6-methyl-2-tetradecyloxy-4H-3,1-benzoxazin-4-on a 2-hexadecyloxy-6-methyl-4H-3,1-benzoxazin-4-on. Nejvýhodněji se výraz „inhibitor lipázy“ týká orlistatu.
40

Výsledná farmaceutická kompozice je pevná nebo gelu podobná kompozice, výhodně pevná kompozice.

45 Metoda dále pokračuje případně sušením a/nebo chlazením kompozice. Tato metoda je speciálně užitečná pro přípravu farmaceutických kompozic.

Výhodně se roztok nebo homogenní disperze expandují snížením tlaku.

50 Ve výhodném provedení se roztok nebo homogenní disperze připraví s použitím kapaliny a farmaceuticky aktivní sloučeniny nebo farmaceuticky vhodné pomocné látky. Výhodně se roztok nebo disperze připraví přidáním jak farmaceuticky aktivní substance, tak farmaceuticky vhodné pomocné látky do kapaliny.

Kapalina použitá ve shora uvedené metodě by se měla snadno odpařovat nebo by měla být snadno odpařitelná a může být vybrána ze skupiny, kterou tvoří, nikoli však s omezením, voda (například čištěná, destilovaná nebo sterilizovaná voda), vodné pufrové roztoky nebo izotonické roztoky (například hydrogenuhličitanový pufr pH 7,38), nutriční prostředí nebo kulturní živná
 5 půda (například peptonový bujón), alkoholy (například ethanol nebo izopropylalkohol), ketony (například aceton), ethery (například diethylether), kapalně uhlovodíky (například octan), oleje (například esenciální olej, jako je heřmánkový olej) a syntetické látky (například plasmové expandéry, jako jsou dextransy). Pro metodu podle předkládaného vynálezu jsou také užitečné směsi kapalin uvedených shora. Výhodně je kapalina vodný pufr a/nebo izotonický roztok.

10 Homogenní disperze mohou mít formu alkoholu, solu, gelu, kapalného krystalu, emulze, pasty, suspenze nebo masti.

15 Roztoky nebo homogenní suspenze se mohou připravit vlitím kapaliny nebo směsi kapalin do planetového (nebo srovnatelného) mixéru a následným rozpuštěním a/nebo dispergováním farmaceuticky aktivní sloučeniny (sloučenin) nebo farmaceuticky vhodné pomocné látky (látek) do kapaliny nebo směsi kapalin dokud se nepřipraví uvedená homogenní disperze. Při míchání s kapalinou nebo směsí kapalin mohou být materiály v suchém stavu, rozpuštěné, dispergované nebo roztavené. Přitom nebo později se mohou přidat další sloučeniny, pomocné látky nebo
 20 kapaliny.

Alternativně se mohou připravit homogenní disperze vložím farmaceuticky aktivní sloučeniny (sloučenin), farmaceuticky vhodné pomocné látky (látek) do planetového (nebo srovnatelného) mixéru a následným smáčením, rozpuštěním a/nebo dispergováním materiálu (materiálů) s roz-
 25 pouštědlem nebo směsí rozpouštědel, dokud se nepřipraví uvedený roztok nebo homogenní disperze. Přitom nebo později se mohou přidat další sloučeniny, pomocné látky nebo kapaliny.

30 Za účelem zlepšení homogenity uvedeného roztoku nebo disperze, zejména když obsah pevných látek je vysoký, se může mísení nebo dispergace podpořit použitím například statického mixéru, mikrofluidizéru, homogenizéru, hnětacího stroje, velké střížné síly, ultrazvuku, mlýnu nebo jinými zařízeními známými ve stavu techniky. Viskozita uvedeného homogenního roztoku nebo disperze může být buď nízká nebo vysoká, za předpokladu že hmota zůstává zpracovatelná.

35 Roztok nebo disperze se převede do expandované struktury tak, že se vystaví změnám v tlaku, jako je vakuum nebo foukáním a tím dochází k sušení nebo kontaktem, konvekcí, radiací, ultrazvukem, vysokou frekvencí, suchým (teplým nebo studeným) plynem, nebo pomocí některých sušidel, jako jsou organická rozpouštědla, silikagel atd. Podrobněji, uvedený homogenizovaný roztok nebo disperze se obvykle čerpají, distribuují, rozšiřují nebo ukládají na destičku, síto, pás, válec atd. nebo do blistru, lékovky, injekční stříkačky nebo jiné vhodné formy. Poté, téměř bez-
 40 prostředně (kontinuální proces) nebo po krátké době (dávkový proces) se získá regulací změny tlaku expandovaná struktura. Tak při nízkém tlaku mezi 4 a 20 kPa vzniká ztužený materiál s vynikající hustotou. Podle použité kapaliny nebo směsi kapalin a vybrané teploty se může expanze provést úpravou tlaku tak, že uvedený homogenizovaný roztok nebo disperze nevřou. V závislosti na použité kompozici se mohou současně nebo po stabilizaci uvedené expandované
 45 struktury tlakové podmínky lišit, teplota může být měněna nebo může být použita jakákoli metoda sušení známá ve stavu techniky tak, aby se získala požadované úroveň zbytkového rozpouštědla. Sušení může být vnitřní nebo vnější proces a může být podporováno vibrací, fluidizací nebo jakoukoli jinou známou technikou, která pomáhá odstranit tekutinu, rozpouštědlo nebo nasycenou plynnou fází. Shora popsané variace podmínek teploty a/nebo tlaku se mohou provést
 50 v několika stupních (dávkový postup) nebo v různých zónách (kontinuální postup), přičemž může být zahrnut finální chladicí stupeň.

Pro získání požadovaného tvaru, hustoty a stability uvedené expandované struktury musí být vynechán var kapaliny. Sušená a případně chlazená struktura vykazuje dlouhou skladovatelnost
 55 a může být snadno krájena, drcena, mleta, respektive práškována do volně tekoucího prášku,

5 takže může poskytovat na jedné straně snadné zpracování, jako je například vlhká nebo suchá aglomerace, granulace z taveniny, vyražení, tabletování, lisování, peletizace, zapouzdření nebo jakýkoli další druh plnicího postupu a na druhé straně má vynikající rekonstituční vlastnosti ve studených nebo v temperovaných kapalinách nebo tělesných tekutinách, přičemž vlastnosti a účinnost jakékoli inkorporované farmaceuticky aktivní sloučeniny nebo farmaceuticky vhodné pomocné látky je udržována. Popsaná nová metoda pro přípravu farmaceutických kompozic dále poskytuje možnost vytvořit expandovanou, dostatečně hustou strukturu přímo při finální formulaci nebo balení určeném přímo pro použití.

10 Počáteční proces vytváření a sušení uvedené expandované struktury může být prováděn po dávkách (například v sušárně pro vakuové sušení) nebo kontinuálně (například na vakuovém sušicím pásu) nebo za pomoci jiných technik známých v oboru.

15 Ve výhodném provedení je sloučeninou ve stupni a) farmaceuticky aktivní sloučenina. V dalším výhodném provedení je sloučeninou ve stupni a) farmaceuticky vhodná pomocná látka.

Konkrétněji se předkládaný vynález týká způsobu přípravy farmaceutické kompozice, zahrnujícího následujícího stupně

- 20 a) přípravu homogenního roztoku nebo disperze smísením farmaceuticky aktivní sloučeniny a/nebo farmaceuticky vhodné pomocné látky s kapalinou nebo směsí kapalin v dostatečném množství k vytvoření homogenní disperze,
- b) vystavení disperze změněnému tlaku bez varu, a
- 25 c) případně sušení a/nebo chlazení kompozice.

30 Shora uvedené postupy také mohou zahrnovat stupeň a) přípravy roztoku nebo homogenní disperze smísením farmaceuticky aktivní sloučeniny a kapaliny nebo směsi kapalin v dostatečném množství k vytvoření homogenní disperze, b) vystavení roztoku nebo disperze změněnému tlaku bez varu, a c) případného sušení a/nebo chlazení kompozice.

35 Shora uvedený postup je zejména užitečný pro přípravu farmaceutických kompozic. Vhodné farmaceuticky aktivní sloučeniny pro tento postup nemusí být omezeny na jakoukoli speciální skupinu. O shora popsané metodě pro přípravu farmaceutických kompozic se předpokládá, že bude účinným nástrojem kde se vyskytují fyzikálně-chemické, technické, galenické nebo bio-farmaceutické problémy během nebo po vývoji farmaceuticky relevantních produktů (tj. léčiv, medikamentů vitaminů, lékařských zařízení). Nicméně, inhibitory lipázy jsou zejména výhodné sloučeniny, které se mají použít ve shora uvedeném postupu, zejména orlistat.

40 Orlistat, gastrointestinální inhibitor lipázy, také známý jako orlistat, je známá sloučenina, užitečná pro regulaci nebo prevenci obezity a hyperlipidemie. Viz patent US 4 598 089, vydaný 1. července 1986, který také popisuje způsob přípravy orlistatu a patent US 6 004 996, který popisuje vhodné farmaceutické kompozice. Dále, vhodné farmaceutické kompozice jsou popsány například v mezinárodní patentové přihlášce č. WO 00/09 122 a WO 00/09 123.

45 Další příklady farmaceuticky aktivních sloučenin jsou inhibitory neuraminidázy, například oseltamivirové a insulinové sensitizéry, například 5-[7-[2-(5-methyl-2-fenyloxazol-4-yl)-ethoxy]benzothiofen-4-methyl]-2,4-thiazolidindion nebo jeho sodná sůl. Sloučeniny jsou známy v oblasti techniky a jsou popsány například v EP 0 759 917 a EP 0 976 734 a v mezinárodní patentové přihlášce WO 94/27 995.

Ve výhodném provedení předkládaného vynálezu shora uvedené roztoky nebo disperze dále obsahují inkorporační materiál nebo materiál tvořící skleněnou matici. Výhodně je inkorporační

materiál nebo materiál tvořící skleněnou matici polyol, guma, polymer nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

- 5 Inkorporační materiál nebo materiál tvořící skleněnou matici může být farmaceuticky aktivní sloučenina, vysoce disperzní, jako krystalická respektive ztužená v amorfním stavu nebo farmaceuticky vhodná pomocná látka, výhodně polyol, například karbohydrát. Inkorporační materiál nebo materiál tvořící skleněnou matici může být amorfní, částečně nebo úplně krystalický.

- 10 Karbohydrát, jako farmaceuticky vhodná pomocná látka, může být vybrán ze skupiny, kterou tvoří, nikoliv však s mezením, maltodextrin, trehalóza, celobióza, glukóza, fruktóza, maltulóza, izomaltulóza, laktulóza, maltóza, gentobióza, laktóza, izomaltóza, maltitol, lactitol, erythritol, palatinitol, xylitol, mannitol, sorbitol, dulcitol a ribitol, sacharóza, rafinóza, gentianóza, planteóza, verbaskóza, stachyóza, malezitóza, dextran a dále inositol. Ve výhodném provedení je karbohydrát maltodextrin. V dalším výhodném provedení je karbohydrát trehalóza. V dalším výhodném provedení je karbohydrát maltitol. Výraz „maltodextrin“ se výhodně týká například
- 15 Glucidex Roquette, výraz „trehalóza“ výhodně odkazuje například na Trehalose Merck a výraz maltitol se výhodně odkazuje například na Maltisorb Roquette.

- 20 Další farmaceuticky vhodné pomocné látky pro použití se mohou vybrat ze skupiny polymerů, gum a jejich solí, jako je polyethylenglykol; modifikovaný nebo substituovaný škrob (například předželatinovaný škrob, hydroxyethylovaný škrob, škroboktenylsukcinát sodný, inulin atd.); modifikovaná nebo substituovaná celulóza (například methylcelulóza, ethylcelulóza, hydroxyethylcelulóza, hydroxypropylcelulóza, hydroxypropylmethylcelulóza, ftalát hydroxypropylmethylcelulózy, karboxymethylcelulóza sodná, acetát ftalát celulózy atd.); povidon; polyvinylalkohol; akáciová guma; karbomer; kyselina alginová; cyklodextriny; želatina; guarová guma; welanová guma; gellanová guma; tara guma; guma lusku rohovníku; vlákna (například pektin); karrageenanová guma; glukomannan; polymethakryláty; propylenglykolalginát; šelak; alginát sodný; tragakantová xantanová guma. Výběr shora uvedených látek však není tímto výčtem omezen.

- 30 Některé z uvedených materiálů mohou být zcela amorfní nebo mohou být také částečně nebo úplně krystalické.

- 35 Shora uvedený postup je také užitečný pro přípravu farmaceutických kompozic, ve kterých se vhodná farmaceuticky přijatelná pomocná látka připraví postupem popsáním shora. Pro tento postup se může obecně vybrat jakákoli farmaceuticky vhodná pomocná látka ze všech možných skupin adjuvantů, které pomáhají převádět farmaceuticky aktivní sloučeninu na finální formulaci, modifikují nebo optimalizují její účinnost, mění její vlastnosti, imobilizují její molekuly nebo chrání její stabilitu. Vynález je vhodný ke zlepšení žádoucích vlastností inertní, farmaceuticky
- 40 přijatelné pomocné látky a rovněž k maskování nežádoucích vlastností. Některé z výhodných skupin farmaceuticky přijatelných pomocných látek zahrnují sloučeniny, vybrané z rozpouštědel, solubilizérů, látek zvyšujících rozpouštění, činidel tvořících sůl, (těkavých) solí, pufrů, efervescentních činidel, stabilizátorů, kelotvorných činidel, tenzidů, lipidů, mastných kyselin, antioxidantů, synergických činidel, chelatačních činidel, konzervačních činidel, poživ, činidel
- 45 zlepšující sypnost, nosičů, adsorbentů, poživ, dezintegračních činidel, kluzných činidel, lubrikantů, separačních činidel, činidel podporujících tok, povlakových činidel, retardačních činidel, barviv, pigmentů činidel upravujících vůni a chuť, maskovacích činidel, činidel zvyšujících resorpci, činidel upravujících vlhkost, flokulačních činidel atd.

- 50 Zejména se vynález týká shora uvedených metod, kde farmaceuticky aktivní sloučenina se vybere ze skupiny, kterou tvoří, nikoli však s omezením například molekuly, léčiva, vitaminy, minerály, stopové prvky, enzymy, buňky, séra, vakcíny, proteiny, víry, bakterie, nukleové kyseliny, komplexy, liposomy nebo nanočástice.

Zejména se předkládaný vynález týká metod, kde roztok nebo disperze obsahuje tensid. Tensid, ve smyslu předkládaného vynálezu se týká farmaceuticky přijatelných látek s emulgačními, stabilizačními, solubilizačními, smáčecími, protipěňovými nebo roztíracími vlastnostmi. Adjuvanty mají amfifilní charakter a ovlivňují mezifázové napětí mezi různými fázemi. Výraz „tensid“ zahrnuje anionické tensidy nebo ko-emulgátory (například detergenty, sulfonáty, laurylsulfonát sodný, dokusát sodný, kaseinát sodný, soli mastných kyselin), kationtové tensidy (například kvartérní aminy, cetylpyridiniumchlorid), neiontové tensidy (například polypolyethylenované estery mastných kyselin, například polyoxyl 40 stearat, estery mastných kyselin a sacharózy, cetylalkohol, estery mastných kyselin, cetostearylalkohol, cholesterol, sorbitanové estery mastných kyselin, polysorbáty, poloxamer, tokoferylpolyethylenglykolsukcinát) a amfoterní tensidy (například fosfolipidy, amfolyty, proteiny). Ve výhodném provedení je tensid polyoxyethylenovaný ester mastných kyselin. V dalším výhodném provedení je tensid fosfolipid. Výhodně je tensid vybrán ze skupiny, kterou tvoří laurylsulfát sodný, dokusát sodný, kaseinát, sodný, soli mastných kyselin, kvartérní aminy, cetylpyridiniumchlorid, estery polyoxyethyleny a mastných kyselin, estery sacharózy a mastných kyselin, cetylalkohol, estery mastných kyselin, cetostearylalkohol, cholesterol, sorbitanové estery mastných kyselin, polysorbáty, poloxamery, tokoferylpolyethylenglykolsukcinát a fosfolipidy.

Výhodněji se shora uvedená metoda týká roztoků a suspenzí obsahujících 3 až 99,99 % hmotn./- hmotn. rozpouštědel a 0,01 až 97 % hmotn./hmotn. farmaceuticky aktivních sloučenin nebo 0,01 až 97 % hmotn./hmotn. farmaceuticky vhodných pomocných látek. Vynález se také týká metody jak je popsána shora, kde roztok nebo disperze obsahuje od 3 do 99,8 % hmotn./hmotn. rozpouštědel, 0,01 až 96,99 % hmotn./hmotn. farmaceuticky aktivních sloučenin a 0,01 až 96,99 % hmotn./hmotn. farmaceuticky vhodných pomocných látek. Dále, shora popsané roztoky nebo disperze mohou obsahovat od 3 do 99,98 % hmotn./hmotn. rozpouštědla, 0,01 až 96,99 % hmotn./hmotn. farmaceuticky aktivní sloučeniny a 0,01 až 96,99 % hmotn./hmotn. polyolu. Výhodněji se shora uvedené roztoky nebo disperze mohou připravit z 3 až 99,97 % hmotn./- hmotn. rozpouštědla, 0,01 až 96,98 % hmotn./hmotn. farmaceuticky aktivní sloučeniny, 0,01 až 96,98 % hmotn./hmotn. polyolu a 0,01 až 96,98 % hmotn./hmotn. tensidu. Dále se vynález týká shora uvedených metod, kde roztok nebo disperze obsahuje od 3 do 99,98 % hmotn./hmotn. rozpouštědla, 0,01 až 96,99 % hmotn./hmotn. farmaceuticky vhodné pomocné látky a 0,01 až 96,99 % hmotn./hmotn. polyolu a způsobů, kde roztok nebo disperze obsahuje od 3 do 99,98 % hmotn./hmotn. vody nebo směsi vody a ethanolu, 0,01 až 96,99 % hmotn./hmotn. fosfolipidu a 0,01 až 96,99 % hmotn./hmotn. maltodextrinu. Vynález se dále týká shora uvedených metod, kde roztok nebo disperze obsahuje od 3 do 99,98 % hmotn./hmotn. rozpouštědla, 0,01 až 96,99 % hmotn./hmotn. farmaceuticky aktivní sloučeniny a 0,01 až 96,99 % hmotn./hmotn. farmaceuticky vhodné pomocné látky. Dále se vynález týká shora uvedených metod, kde roztok nebo disperze obsahuje od 5 do 95 % hmotn./hmotn. vody nebo směsi vody a ethanolu, 1 až 91 % orlistatu, 3,9 až 93,9 % maltodextrinu a 0,01 až 90,1 % hmotn./hmotn. jedné nebo více farmaceuticky vhodných pomocných látek, jak je popsáno shora. Zejména se výhodné provedení předkládaného vynálezu týká metody, kde roztok nebo disperze se připraví z 5 až 95 % hmotn./hmotn. rozpouštědla, výhodně vody nebo směsi vody a ethanolu, 1 až 91 % hmotn./hmotn. orlistatu, 3,9 až 93,9 % hmotn./hmotn. maltodextrinu a 0,1 až 90,1 % hmotn./hmotn. polyoxyethylovaného esteru mastných kyselin. Dále se výhodné provedení podle předkládaného vynálezu týká shora uvedených metod, kde roztok nebo disperze obsahuje od 5 do 95 % hmotn./hmotn. vody nebo směsi vody a ethanolu, 1 až 91 % hmotn./hmotn. orlistatu, 1 až 91 % hmotn. lipidů, výhodně trimyristinu, 2,9 až 92,9 hmotn./hmotn. maltodextrinu a 0,1 až 90,1 % hmotn./hmotn. polyoxyethylovaného esteru mastných kyselin. Dále se předkládaný vynález týká shora uvedených metod, kde roztok nebo disperze obsahuje od 3 do 99,98 % hmotn./hmotn. izopropylalkoholu, 0,01 až 96,99 % hmotn./hmotn. oseltamiviru a 0,01 až 96,99 % hmotn./hmotn. polymethakrylátu.

Zejména se shora uvedená metoda týká přípravy kompozic, kde roztok nebo disperze se připraví vlitím rozpouštědla nebo směsi rozpouštědel do mixéru, například do planetárního mixéru nebo jiného míšícího zařízení známého ve stavu techniky, případně se přidá tensid nebo jiná vhodná pomocná látka a jejich distribuci v rozpouštědle nebo směsi rozpouštědel. Po dispergování

farmaceuticky aktivních sloučenin nebo farmaceuticky přijatelných pomocných látek homogen-
ních s tekutinou se finální roztok nebo disperze modifikuje případným postupným přidáním
polyolu nebo jiných pomocných látek a následuje míchání, mísení, škrabání nebo hnětení.
V závislosti na velikosti částice může být desaglomerace optimalizována použitím homogenizéru
5 nebo mlýnu. Velikost částic může být regulována laserovou difrakcí nebo s „grindometrem“
(kovový blok se stupňovitým žlábkem a škrabákem). Pořadí pracovních stupňů je proměnlivé
a může být, pokud to je žádoucí, měněno. Viskozita roztoků nebo disperzí se může zvýšit nebo
snížit přidáním jedné nebo více pomocných látek.

10 Ve výhodném provedení předkládaného vynálezu může být expanze provedena při teplotě
v rozsahu od 20 do 35 °C a při sníženém tlaku 4 až 20 kPa, výhodněji od 4 do 6 kPa. Toto se
může provést rozprostřením roztoku nebo homogenní disperze na desky nebo výhodněji na síta
nebo síťky a jejich vložením do vakuové sušárny (nebo jiného vhodného zařízení známého ve
stavu techniky), která je temperována na teplotu 20 až 35 °C. S ohledem na vybranou teplotu,
15 redukci tlaku v rozsahu od 4 až 20 kPa, výhodněji od 4 do 6,7 kPa se získá bez varu požadovaná
hustá, expandovaná struktura. Ovšem v závislosti na použitém rozpouštědle nebo směsi
rozpouštědel se mohou tlak a teplota lišit, za předpokladu, že odpařovaná kapalina nevře během
expanzního stupně. Podle předkládaného vynálezu, paralelně k nebo po ztuhnutí expandované
struktury, se může případný sušicí a/nebo chladicí stupeň provést změnou teplotních a/nebo
20 tlakových podmínek.

Proces sušení může být vnitřní nebo vnější postup a teplota sušení může být vyšší nebo nižší než
expanzní teplota. Sušicí tlak může být vyšší nebo nižší než expanzní tlak. Sušení může být
podporováno vakuem, zahříváním, sublimací, vibrací, fluidizací, radiací, kontaktem, konvekcí,
25 sonifikací, vyšší frekvencí, suchým (teplým nebo studeným) plynem, nebo pomocí některých
sušidel, jako jsou organická rozpouštědla, silikagel atd. nebo jakoukoli známou technikou, která
pomáhá odstranit tekutinu, rozpouštědlo nebo nasycenou plynnou fází. Podle předkládaného
vynálezu po expanzi a případném sušení struktury se může použít další chladicí stupeň. Teplota
chlazení může být vyšší nebo nižší než 0 °C a nižší než teplota sušení. Chladicí proces může být
30 vnitřní nebo vnější. Ovšem expanze, případně sušení a/nebo chlazení struktury se provede
v několika stupních (dávkový proces) nebo v různých zónách (kontinuální proces). Kontinuální
proces se může provést na vakuovém sušicím pásu, vakuovém sušicím bubnu nebo jiném
vhodném zařízení známé ve stavu techniky.

35 Předkládaný vynález se také týká kompozic, které se mohou získat shora uvedenými metodami.
Kompozice připravitelné podle předkládaného vynálezu mohou být charakterizovány zkouškou,
objemem, hustotou (výhodně sypnou hustotou drceného materiálu), distribucí velikostí částic,
měřením povrchu, relativní vlhkostí, zbytkovou úrovní rozpouštědla, obsahem pevné látky, smá-
čitelností, rozpustností, stabilitou, časem rozpadu, charakteristikami uvolnění, difrakcí rentgeno-
40 vého záření, dynamickou sorpcí par, mikrokolorimetrií, termogravimetrií, diferenciální skenovací
kalorimetrií, atd. Výhodně jsou expandované, snadno sušené a drcené kompozice získatelné
podle předkládaného vynálezu charakterizované úrovní zbytkového rozpouštědla mezi 0,1 a
99,9 %, výhodněji mezi 1 a 10 % a nejvýhodněji mezi 2 a 5 % hmotn./hmotn. Sypná hustota je
mezi 0,1 a 0,9, výhodněji mezi 0,2 a 0,8, nejvýhodněji mezi 0,3 a 0,6 g/cm³. Distribuce velikosti
45 částic kompozic vyjádřená jako „d“ (63,2 %) hodnota, může být mezi 50 a 600, výhodněji mezi
200 a 400 μm.

Zejména se předkládaný vynález týká farmaceutického prostředku, obsahujícího 0,2 až 10 %
hmotn./hmotn. zbytkové vody nebo směsi vody a ethanolu, 1 až 96 % hmotn./hmotn. orlistatu,
50 3,7 až 98,7 % hmotn./hmotn. maltodextrinu nebo maltitolu a 0,1 až 95,1 % hmotn./hmotn. jedné
nebo více pomocných farmaceuticky přijatelných látek jak jsou definovány shora, například
esteru polyoxyethylenu mastné kyseliny. Dále se předkládaný vynález týká farmaceutické
kompozice, obsahující 0,2 až 10 % hmotn./hmotn. zbytkového izopropylalkoholu, 1 až 98,8 %
hmotn./hmotn. oseltamiviru a 1 až 98,8 % hmotn./hmotn. polymethakrylátu.

55

Shora uvedené kompozice jsou charakterizovány zbytkovou úrovní rozpouštědla mezi 0,1 a 99,9 %, výhodněji mezi 0,2 a 10 % a nevýhodněji mezi 1 a 5 % hmotn./hmotn. Synná hustota je mezi 0,1 a 0,9, výhodněji mezi 0,2 a 0,8 a nevýhodněji mezi 0,3 a 0,6 g/cm³. Distribuce velikosti těchto částic těchto kompozic může být vyjádřena jako „d' 63,2 %) hodnota mezi 50 a 600, výhodněji mezi 200 a 400 µm.

Kompozice připravitelné podle shora uvedených metod mohou být fukány, krájeny, drceny, prosévány, mlety, sekány, rozmělnovány nebo trhány na (volně tekoucí) prášek. Prášek může být mísen, spojován, granulován, tabletován nebo zpracován s jednou nebo více farmaceuticky vhodných pomocných látek. Kompozice mohou být zpracovány na prach, aerosol, prášek, granule, pelety, tablety, dražé, kapsle, suchý roztok, suchý sirup, suchou emulzi, suchou suspenzi nebo jinak, jak je známo ve stavu techniky.

Kompozice připravitelné podle vynálezu se mohou připravit přímo ve své finální formulaci a dávkové formě a výhodněji přímo při balení. Dávková forma může být vybrána ze skupiny, kterou tvoří, nikoliv však s omezením, xerogel, tableta nebo kapsle. Tato dávková forma může být připravena při balení. Balení může být vybráno ze skupiny, kterou tvoří, nikoliv však s omezením, blister, balíček, lékovka, nádobka, váček nebo injekční stříkačka. Finální produkt odpovídající metodám podle vynálezu může být, nikoliv však s omezením, léčivo, medikament, vitamin nebo instantní nápoj.

Orlistat se výhodně podává v množství 60 až 720 mg denně, přičemž toto množství je rozděleno do dvou až tří dávek. Výhodně se subjektu podá 120 až 360 mg, nevýhodněji 120 až 180 mg denně inhibitoru lipázy, přičemž toto množství se podá ve dvou až třech dávkách. Subjekt je výhodně obézní člověk nebo člověk s nadváhou, tj. člověk s tělesným hmotnostním indexem 25 nebo větším. Obecně je výhodné, když se inhibitor lipázy podá během okolo jedné nebo dvou hodin po jídle obsahujícím tuk. Obecně, pro podání inhibitorů lipázy jak je definováno shora je výhodné, když se léčivo podá člověku, který má silnou rodinnou dispozici k funkční dyspepsii a který má tělesný hmotnostní index 25 nebo větší.

Dále, vynález se týká použití dále uvedených kompozic pro přípravu léčiv, medikamentů, vitaminů, atd. pro léčbu a prevenci nemocí uvedených shora.

Příklady provedení vynálezu

Vynález bude podrobněji ilustrován následujícími příklady.

Příklad 1

A) Disperze

Tento příklad popisuje kompozici podle předkládaného vynálezu, obsahující jako farmaceuticky aktivní sloučeninou orlistat. Množství rozpouštědla nezbytného pro přípravu homogenní disperze je vyjádřeno jako procento suché hmoty (hmotnost/hmotnost). Původní obsah rozpouštědla surových materiálů se nebere v úvahu. Tato kompozice se používá, aby zlepšila tok, smáčitelnost, dispergovatelnost, účinnost a stabilitu farmaceuticky aktivní sloučeniny. Dále je umožněno snadné zpracování na prášek, respektive na kapsle nebo tablety (redukci množství maltodextrinu na 80 % a smísení výsledného prášku se 3 % polyethylenglykolu):

Orlistat	10,0 % hmotn./hmotn.
Trimyristin	5,0 % hmotn./hmotn.
Polyoxyl 40 stearát	2,0 % hmotn./hmotn.
Maltodextrin	83,0 % hmotn./hmotn.
Voda	22,5 % hmotn./hmotn.

B) Expanze

5 Za pomoci injekční stříkačky se 100 g homogenní disperze rozmístí v pásech na síto (velikost ok 0,5 mm). Síto se vloží do vakuové sušárny (Heraeus VT 5050 EK), která se vytemperuje na 25 °C. Tlak v komoře se sníží na 4 kPa (Leybold Heraeus TRIVAC D8B; COMAT AG DPI 700). Po 5 minutách je expanze struktury dokončena.

C) Sušení

10

Měřením teploty hmoty a komory (AOiP PJN 5210) se tyto podmínky udržují po dobu 30 minut. Poté se při stejných tlakových podmínkách teplota komory zvýší na 50 °C. Proces se zastaví po celkem 90 minutách, když teplota hmoty dosáhne žádaný limit 35 °C. Obsah zbytkového rozpouštědla se upraví na nezbytné množství pro další zpracování.

15

Příklad 2

A) Disperze

20

Tento příklad popisuje kompozici podle předkládaného vynálezu, obsahující jako farmaceuticky aktivní sloučeninu oseltamivir. Množství rozpouštědla nezbytného pro přípravu homogenní disperze je vyjádřeno jako procento suché hmoty (hmotnost/hmotnost). Původní obsah rozpouštědla surových materiálů se nebere v úvahu. Tato kompozice se používá k maskování chuti, ke zlepšení stability a doby skladování, ke snížení vedlejších účinků a k zabránění nekompatibilit:

25

Osetamivir	10,0 % hmotn./hmotn.
<u>Polymethakrylát</u>	<u>90,0 % hmotn./hmotn.</u>
Izopropylalkohol	80,0 % hmotn./hmotn.

30

B) Expanze

35 Za pomoci injekční stříkačky se 100 g homogenní disperze rozmístí v pásech na desku. Deska se vloží do vakuové sušárny (Heraeus VT 5050 EK). Při teplotě okolí se tlak v komoře sníží na 6 kPa (Leybold Heraeus TRIVAC D8B; COMAT AG DPI 700). Po 5 minutách je expanse struktury dokončena.

C) Sušení

40 Udržováním stejných teplotních a tlakových podmínek se expandovaná struktura suší celkem 180 minut.

Příklad 3

45

A) Disperze

50 Tento příklad popisuje kompozici podle předkládaného vynálezu, obsahující jako farmaceuticky vhodnou pomocnou látku fosfolipid. Množství rozpouštědla nezbytného pro přípravu homogenní disperze je vyjádřeno jako procento suché hmoty (hmotnost/hmotnost). Původní obsah rozpouštědla surových materiálů se nebere v úvahu. Tato kompozice se používá, aby zlepšila problémy spojené se stabilitou a nekompatibilitami:

Lecitin	30,0 % hmotn./hmotn.
<u>Maltodextrin</u>	<u>70,0 % hmotn./hmotn.</u>
Voda	40,0 % hmotn./hmotn.

5 B) Expanze

100 g homogenní disperze se rozmístí v pásech na síto (velikost ok 0,5 mm). Síto se vloží do vakuové sušárny (Heraeus VT 5050 EK). Při teplotě okolí se tlak v komoře sníží na 4 kPa (Leybold Heraeus TRIVAC D8B; COMAT AG DPI 700). Po 5 minutách je expanse struktury dokončena.

C) Sušení

Měřením teploty hmoty a komory (AOiP PJN 5210) se tyto podmínky udržují po dobu 30 minut. Poté se při stejných tlakových podmínkách teplota komory zvýší na 35 °C. Proces se zastaví po celkem 120 minutách.

Příklad 4

Přímo připravená dávková forma

A) Disperze

Tento příklad popisuje placebo, respektive přímou přípravu finální dávkové formy podle vynálezu, obsahující maltodextrin a hydroxypropylcelulózu jako farmaceuticky vhodné pomocné látky. Množství rozpouštědla nezbytného pro přípravu homogenní disperze je vyjádřeno jako procento suché hmoty (hmotnost/hmotnost). Původní obsah rozpouštědla surových materiálů se nebere v úvahu. Tato kompozice se používá k demonstrování schopnosti výroby, stability a hmotnostní jednoty přímo připravených dávkových forem v blistru:

Maltodextrin	20,0 % hmotn./hmotn.
<u>Hydroxypropylmethylcelulóza</u>	<u>20,0 % hmotn./hmotn.</u>
Voda	60,0 % hmotn./hmotn.

B) Expanze

50 g homogenní disperze se vlije (325 mg suché hmoty) do otvorů blistrového obalu z PVC. Po překrytí sítem (velikost ok 0,5 mm) se blistrový obal vloží do vakuové sušárny (Heraeus VT 5050 EK). Při teplotě okolí se tlak v komoře sníží na 10 kPa (Leybold Heraeus TRIVAC D8B; COMAT AG DPI 700). Po 15 minutách je expanse struktury dokončena.

C) Sušení

Měřením teploty hmoty a komory (AOiP PJN 5210) se teplota komory zvýší na 50 °C po dobu okolo 120 minut.

Rychlé sušené pěnové tablety se snadno vyjímají z blistrového obalu, vykazují hladký povrch, dobrou fyzikální stabilitu, respektive nízkou drobitost a uspokojivou jednotnost hmotnosti (n=10; střední hodnota=323,7 mg; střední odchylka hmotnosti = ±2,6 %).

PATENTOVÉ NÁROKY

5

1. Způsob přípravy farmaceutické kompozice, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že zahrnuje následující stupně

10

a) připraví se roztok nebo homogenní disperze kapaliny a sloučeniny vybrané ze skupiny, kterou tvoří jedna nebo více farmaceuticky aktivních sloučenin, jedna nebo více farmaceuticky vhodných pomocných látek a jejich směsi a následně

15

b) roztok nebo homogenní disperze se expanduje působením sníženého tlaku v rozmezí od 4 do 20 kPa za takových podmínek, aby nedošlo k varu a

c) expandovaný roztok nebo homogenní disperze se stabilizuje za vzniku farmaceutické kompozice.

20

2. Způsob podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že je následován sušením a/nebo chlazením kompozice.

3. Způsob podle nároku 1 nebo 2, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že sloučeninou ze stupně a) je farmaceuticky aktivní sloučenina.

25

4. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že farmaceuticky aktivní sloučeninou je inhibitor lipázy.

5. Způsob podle nároku 4, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že inhibitorem lipázy je orlistat.

30

6. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že farmaceuticky aktivní sloučeninou je oseltamivir nebo 5-[7-[2-(5-methyl-2-fenyloxazol-4-yl)ethoxy]benzothiofen-4-methyl]-2,4-thiazolidindion nebo jeho sodná sůl.

35

7. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 1 až 6, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že roztok nebo disperze obsahuje inkorporační materiál nebo materiál tvořící skleněnou matici.

8. Způsob podle nároku 7, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že inkorporačním materiálem nebo materiálem tvořícím skleněnou matici je farmaceuticky přijatelná pomocná látka.

40

9. Způsob podle nároku 8, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že inkorporačním materiálem nebo materiálem tvořícím skleněnou matici je polyol, guma, polymer nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl.

10. Způsob podle nároku 9, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že polyolem je sacharid.

45

11. Způsob podle nároku 10, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že sacharid je vybrán ze skupiny, kterou tvoří maltodextrin, trehalóza, celobióza, glukóza, fruktóza, maltulóza, izomaltulóza, laktulóza, maltóza, gentobióza, laktóza, izomaltóza, maltitol, sorbitol, dulcitol a ribitol, sacharóza, rafinóza, gentianóza, planteóza, verbaskóza, stachyóza, malezitóza, dextran a inositol.

50

12. Způsob podle nároku 10, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že sacharidem je maltodextrin.

13. Způsob podle nároku 10, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že sacharidem je maltitol.

55

14. Způsob podle nároku 10, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že sacharidem je trehalóza.

15. Způsob podle nároku 9, **vyznačující se tím**, že guma, polymer nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl se vybere ze skupiny, kterou tvoří polyethylenglykol; modifikovaný nebo substituovaný škrob; modifikovaná nebo substituovaná celulóza; povidon; polyvinylalkohol; akáciová guma; karbomer; kyselina alginová; cyklodextriny; želatina; guarová guma; welanová guma; gellanová guma; tara guma; guma lusku rohovníku; vlákna; karrageenanová guma; glukomannan; polymethakryláty; propylenglykolalginát; šelak, alginát sodný; tragakant, chitosan a xantanová guma.
16. Způsob podle nároku 15, **vyznačující se tím**, že modifikovaným nebo substituovaným škrobem je předželatinový škrob, hydroxyethylovaný škrob nebo škroboktenylsukcinát sodný.
17. Způsob podle nároku 15, **vyznačující se tím**, že modifikovanou substituovanou celulózu je methylcelulóza, ethylcelulóza, hydroxyethylcelulóza, hydroxypropylcelulóza, hydroxypropylmethylcelulóza, ftalát hydroxypropylmethylcelulózy, karboxymethylcelulóza sodná nebo acetátftalát celulózy.
18. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 1 až 17, **vyznačující se tím**, že roztok nebo disperze obsahuje tenzid.
19. Způsob podle nároku 18, **vyznačující se tím**, že tenzid je vybrán ze skupiny, kterou tvoří aniontové tenzidy, ko-emulgátory, kationtové tenzidy, neiontové tenzidy a amfoterní tenzidy.
20. Způsob podle nároku 18 nebo 19, **vyznačující se tím**, že tenzid je vybrán ze skupiny, kterou tvoří laurylsulfát sodný, dokusát sodný, kaseinát sodný, soli mastných kyselin, kvartérní aminy, cetylpyridiniumchlorid, polyoxyethylenované estery mastných kyselin, estery sacharózy a mastných kyselin, cetylalkohol, estery mastných kyselin, cetostearylalkohol, cholesterol, sorbitanové estery mastných kyselin, polysorbáty, poloxamery, tokoferylpolyethylenglykol-sukcinát a fosfolipidy.
21. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 1 až 20, **vyznačující se tím**, že se roztok nebo disperze připraví z 5 až 95 % hmotnost./hmotnost. vody nebo směsi vody a ethanolu, 1 až 91 % orlistatu, 3,9 až 93,9 % hmotnost/hmotnost maltodextrinu a 0,1 až 90,1 % hmotnost/hmotnost jedné nebo více farmaceuticky vhodných pomocných látek.
22. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 1 až 20, **vyznačující se tím**, že se roztok nebo disperze připraví z 5 až 95 % hmotnost./hmotnost. vody nebo směsi vody a ethanolu, 1 až 91 % orlistatu, 3,9 až 93,9 % hmotnost/hmotnost maltodextrinu a 0,1 až 90,1 % hmotnost/hmotnost polyoxyethylenovaného esteru mastné kyseliny.
23. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 1 až 20, **vyznačující se tím**, že se roztok nebo disperze připraví z 5 až 95 % hmotnost/hmotnost vody nebo směsi vody a ethanolu, 1 až 91 % hmotnost/hmotnost orlistatu, 1 až 91 % hmotnost/hmotnost trimyristinu, 2,9 až 92,9 % hmotnost/hmotnost maltodextrinu a 0,1 až 90,1 % hmotnost/hmotnost polyoxyethylenovaného esteru mastné kyseliny.
24. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 1 až 20, **vyznačující se tím**, že se roztok nebo disperze připraví ze 3 až 99,98 % hmotnost/hmotnost izopropylalkoholu, 0,01 až 96,99 % hmotnost/hmotnost oseltamiviru a 0,01 až 96,99 % hmotnost/hmotnost polymethakrylátu.
25. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 1 až 24, **vyznačující se tím**, že farmaceutická kompozice obsahuje mezi 0,1 a 10 % hmotnost/hmotnost zbytkového rozpouštědla.

26. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 1 až 24, **vyznačující se tím**, že farmaceutická kompozice má těsně po vysušení a rozdrcení sypanou hustotu mezi 0,1 a 0,9 g/cm³.

27. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 1 až 24, **vyznačující se tím**, že farmaceutická kompozice má těsně po vysušení a rozdrcení distribuci velikosti částic mezi 50 a 600 μm.

28. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 1 až 27, **vyznačující se tím**, že se kompozice připraví přímo jako finální dávková forma.

29. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 1 až 28, **vyznačující se tím**, že se kompozice připraví přímo ve svém balení.

30. Farmaceutická kompozice, **vyznačující se tím**, že je připravitelná způsobem podle kteréhokoliv z nároků 1 až 29 a má formu koherentní, lamelární, pěnovité, houbovité nebo koláčovité struktury.

31. Farmaceutická kompozice, **vyznačující se tím**, že je připravitelná způsobem podle kteréhokoliv z nároků 1 až 29, má formu koherentní, lamelární, pěnovité, houbovité nebo koláčovité struktury a obsahuje hmotnostně 0,2 až 10 % zbytkové vody nebo směsi vody a ethanolu, 1 až 96 % orlistatu, 3,7 až 98,7 % maltodextrinu a 0,1 až 95,1 % jedné nebo více farmaceuticky vhodných pomocných látek.

32. Kompozice podle nároku 30, **vyznačující se tím**, že obsahuje polyoxyetylenovaný ester mastné kyseliny.

33. Farmaceutická kompozice, **vyznačující se tím**, že je připravitelná způsobem podle kteréhokoliv z nároků 1 až 29, má formu koherentní, lamelární, pěnovité, houbovité nebo koláčovité struktury a obsahuje hmotnostně 0,2 až 10 % zbytkového izopropylalkoholu, 1 až 98,8 % oseltamiviru a 1 až 98,8 % polymethakrylátu.

34. Kompozice podle kteréhokoliv z nároků 30 až 33, **vyznačující se tím**, že má těsně po vysušení a rozdrcení sypanou hustotu mezi 0,1 a 0,9 g/cm³.

35. Kompozice podle kteréhokoliv z nároků 30 až 33, **vyznačující se tím**, že má těsně po vysušení a rozdrcení distribuci velikosti částic mezi 50 a 600 μm.

36. Kompozice podle kteréhokoliv z nároků 30 až 33, **vyznačující se tím**, že má obsah zbytkového rozpouštědla mezi 0,1 a 10 % hmotn.

Konec dokumentu
