

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2000-2304**
(22) Přihlášeno: **17.12.1998**
(30) Právo přednosti: **22.12.1997 US 1997/997168**
(40) Zveřejněno: **11.04.2001**
(Věstník č. 4/2001)
(47) Uděleno: **19.10.2005**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **14.12.2005**
(Věstník č. 12/2005)
(86) PCT číslo: **PCT/US1998/026218**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 1999/032118**

(11) Číslo dokumentu:

295 956

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁷:

A 61 K 31/445

A 61 K 9/14

A 61 K 9/20

A 61 K 9/48

A 61 P 35/00

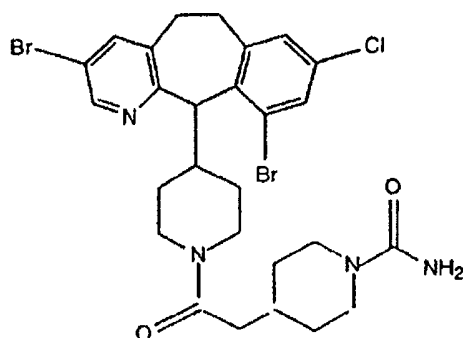
(73) Majitel patentu:
SCHERING CORPORATION, Kenilworth, NJ, US

(72) Původce:
Sangekar Surendra A., Union, NJ, US
Lee Ping I., Radnor, PA, US
Nomeir Amin A., Milford, NJ, US

(74) Zástupce:
PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1, Praha 4,
14000

(54) Název vynálezu:
**Farmaceutický prostředek obsahující
molekulární disperzi**

(57) Anotace:
Farmaceutický prostředek, obsahující molekulární disperzi,
přičemž molekulární disperze obsahuje sloučeninu vzorce I
molekulárně dispergovanou v polymerní matrici, přičemž
poměr sloučeniny vzorce I k polymerní matrici je 1 : 0,5 až
1 : 4. Farmaceutický prostředek podle vynálezu má zlepšenou
biologickou dostupnost.



Farmaceutický prostředek obsahující molekulární disperziOblast techniky

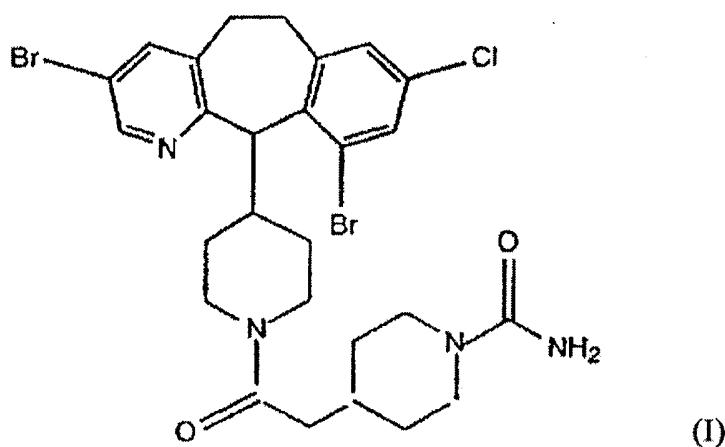
5

Tento vynález se týká farmaceutických prostředků majících zvýšenou nebo zlepšenou biologickou dostupnost, které obsahují novou molekulární disperzi tricyklické amidové sloučeniny.

10

Dosavadní stav techniky

Spis WO 97/23 478, publikovaný 3. července 1997, zveřejňuje tricyklické amidy užitečné pro inhibici funkce G-proteinů a pro léčbu proliferativních onemocnění. U jedné konkrétní sloučeniny, (+)-4-[4-(8-chlor-3,10-dibrom-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6cyklohepta[1,2-b]pyridin-11-yl)-1-piperidinyl]-2-oxoethyl]-1-piperidinkarboxamidu (sloučenina vzorce I)

**(+)-enantiomer**

bylo nalezeno, že má silnou aktivitu v inhibici abnormálního růstu buněk a v inhibici farnesyl protein transferázy.

20

Spis WO 97/23 478 zveřejňuje, že příklady vhodných prostředků této sloučeniny zahrnují pevné prostředky, jako tablety a kapsle.

25

Při vývoji pevných dávkových forem, např. tablet nebo kapslí, bylo pozorováno, že krystalická sloučenina vzorec I má velmi špatnou biologickou dostupnost a nezdá se být vhodnou k vývoji tablet nebo kapslí.

30

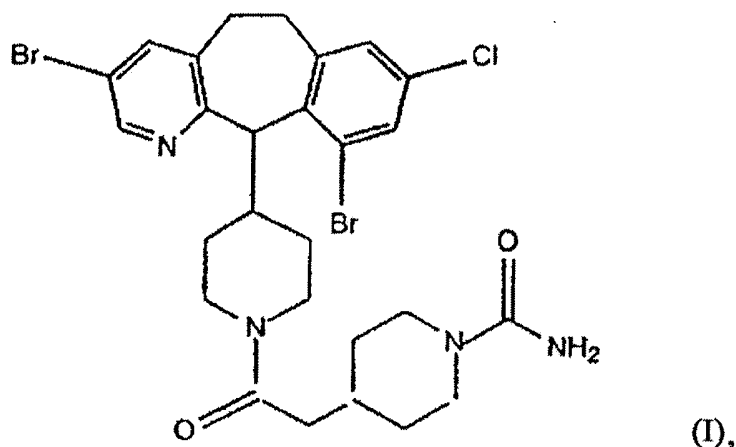
Orální biologická dostupnost aktivních sloučenin se může měnit s dávkovou formou aktivní sloučeniny. Je například známo, že dávky roztoků a suspenzí vedou k vyšší biologické dostupnosti než dávky kapslí nebo tablet (viz Pharmacokinetics Process and Mathematics, ACS Monograph 185, kapitola 5, strana 57 (1986) a J. G. Naim, Remington Pharmacology, 18. vydání (1990)). Tablety a kapsle jsou však příhodnějšími dávkovými formami a bylo by výhodné mít

dávkovou formu tablety nebo kapsle aktivní sloučeniny o biologické dostupnosti srovnatelné s roztokem nebo suspenzí.

- 5 Prostředek sloučeniny vzorce I, jenž poskytuje zvýšenou biologickou dostupnost, by byl v oboru vítaným příspěvkem. Prostředek sloučeniny uváděné shora, jenž by mohl být vyráběn ve formě tablety nebo kapsle, jež by měla větší biologickou dostupnost, nebo měla biologickou dostupnost srovnatelnou s roztokem nebo suspenzí, by rovněž byl v oboru vítaným příspěvkem. Tento vynález poskytuje tyto příspěvky v daném oboru. Tento vynález tedy překonává problém pří-
- 10 pravy aktivní sloučeniny o velmi nízké biologické dostupnosti do formy s lepší biologickou dostupností.

Podstata vynálezu

- 15 Tento vynález poskytuje farmaceutický prostředek obsahující molekulární disperzi, přičemž uvedená molekulární disperze obsahuje sloučeninu vzorce I



(+)-enantiomer

molekulárně dispergovanou v polymerní matrici, přičemž poměr sloučeniny vzorce I k polymerní matrici je 1 : 0,5 až 1 : 4.

20

- Tento vynález rovněž poskytuje pevné dávkové formy obsahující molekulární disperzi popsanou shora. Pevné dávkové formy zahrnují tablety, kapsle a tablety ke žvýkání. Pro poskytnutí žádoucí dávkové formy mohou být s molekulární disperzí míchány známé excipienty. Například: kapsle může obsahovat molekulární disperzi smíchanou a) s desintegračním činidlem a lubrikačním činidlem, nebo b) s desintegračním činidlem, lubrikačním činidlem a povrchově aktivní látkou.
- 25 Tableta může obsahovat molekulární disperzi smíchanou přinejmenším s jedním desintegračním činidlem, lubrikačním činidlem, povrchově aktivní látkou a činidlem poskytujícím klouzavý povrch. Tableta ke žvýkání může obsahovat molekulární disperzi smíchanou s činidlem poskytujícím základ, lubrikačním činidlem a pokud je to žádoucí, se sladidlem (jako je umělé sladidlo) a vhodnými příchutěmi.
- 30

Podrobný popis vynálezu

5 Sloučenina vzorce I je tricyklická amidová sloučenina popsaná ve spisu WO 97/23 478, publikovaném 3. července 1997.

Odkaz na „sloučeninu vzorce I“ zahrnuje rovněž odkazy na enantiomery této sloučeniny.

10 Jak se zde používají, výrazy „molekulárně dispergovaný“ nebo „molekulární disperze“ odkazují na stav, v němž: a) sloučenina vzorce I je ve formě v podstatě amorfni a je dispergována v polymerní matrici (známé rovněž jako „tuhý roztok“), nebo b) je v krystalické formě a je dispergována v polymerní matrici, přičemž krystaly jsou tak jemné, že nemohou být detekovány rentgenovou difrakční analýzou.

15 Jak se zde používá, výraz „v podstatě amorfni“ odkazuje na stav, v němž víc než 90 % sloučeniny I je v amorfni formě.

20 Když je molekulární disperze disperzí sloučeniny I ve formě v podstatě amorfni, takovéto molekulární disperze lze připravovat rozpuštěním sloučeniny a polymeru ve vhodném organickém rozpouštědle, nebo směsi organických rozpouštědel, a odstraněním rozpouštědla za vytvoření molekulární disperze. Molekulární disperze takto vytvořené jsou takové, že sloučenina vzorce I je ve formě v podstatě amorfni a je homogenně dispergována v polymerní matrici. Polymerem je s výhodou ve vodě rozpustný polymer. Když se místo ve vodě rozpustných polymerů použijí ve vodě nerozpustné polymery, výsledné molekulární disperze mají zvýšenou biologickou dostupnost, ale vykazují prodloužený uvolňovací profil.

30 Alternativně mohou být molekulární disperze připraveny rozpuštěním sloučeniny vzorce I v organickém rozpouštědle, jež bude použito k nabobtnání polymerní matrice místo rozpouštění polymeru. Polymerní matrice bude absorbovat aktivní roztok a při následném odpaření rozpouštědla bude uvádět sloučeninu I do jemného krystalického nebo amorfniho stavu dispergovaného přes celou matrici.

35 Výroba tuhých roztoků z rozpustných polymerů je v oboru dobře známa – viz například stranu 173 v Kollidon polyvinylpyrrolidon pro farmaceutický průmysl, od BASF. Výroba tuhých roztoků z nerozpustných polymerů je rovněž v oboru známa, a takovéto výroby jsou podobné výrobám pro uvedení léků do provázaných hydrogelů – viz například spis US 4 624 848 a Lee, P. I., Kinetics of Drug Release from Hydrogel Matrices, Journal of Controlled Release, sv. II, strany 277 až 288 (1985).

40 Ve vodě rozpustné polymery vhodné k použití jako polymerní matrice zahrnují, ale bez omezení: polyvinylpyrrolidon (Povidon), hydroxypropylmethylcelulózu, hydroxypropylcelulózu, polyethylenglykol, polyefchylenoxid, želatinu, karbomer, karboxymethylcelulózu, methylcelulózu, kopolymer kyseliny methakrylové, amoniomethakrylový kopolymer, hydroxyethylcelulózu, polyvinylalkohol, acetát ftalát celulózy, ftalát hydroxypropylmethylcelulózy a ftalát polyvinylalkoholu.

Ve vodě nerozpustné polymery vhodné k použití jako polymerní matrice zahrnují, ale bez omezení: crosopovidon, sodnou sůl glykolátu škrobu a kroskarmelózu.

50 S výhodou je polymer použitý pro polymerní matrici vybrán ze skupiny sestávající z polyvinylpyrrolidonu (Povidonu), hydroxypropylmethylcelulózy, hydroxypropylcelulózy a polyethylenglykolu. Obzvláště výhodný je polyvinylpyrrolidon. Když se použije ve vodě nerozpustný polymer, výhodný je crosopovidon.

55 Všechny předcházející polymery jsou v oboru dobře známé.

Polyvinylpyrrolidon představuje polymer 1-vinyl-2-pyrrolidonu. Komerčně je dostupný jako Povidon nebo Kollidon, mající průměrnou hmotnost v rozmezí od asi 12 000 do 150 000. Obecně má používaný polyvinylpyrrolidon hmotnostní průměr v rozmezí asi 7000 až 54 000, přičemž výhodné je asi 28 000 až 54 000, a výhodnější asi 29 000 až 44 000.

Crospovidon představuje ve vodě nerozpustné syntetické provázané homopolymery A-vinyl-2-pyrrolidonu. Obecně má crospovidon velikost částic asi 20 μm až 250 μm a výhodně asi 50 μm až 250 μm (viz například Kollidon, polyvinylpyrrolidon pro farmaceutický průmysl, od BASF).

Výhodnější je poměr sloučeniny vzorce I k polymeru asi 1 : 1 až asi 1 : 3, a nejvýhodnější asi 1:1.

Když se molekulární disperze podle vynálezu připravují rozpuštěním sloučeniny vzorce I a polymeru v organickém rozpouštědle nebo směsi organických rozpouštědel, vhodná organická rozpouštědla zahrnují, ale bez omezení, methylenchlorid, methanol, izopropanol, tetrahydrofuran a jejich směsi.

Rozpouštědlo může být odstraněno konvenčními způsoby, například odpařením rozpouštědla pod odtahem, s použitím dvojité bubnové sušárny, nebo sprejové sušárny nebo postupem superkritické kapalinové extrakce.

Prostředky obsahující molekulární disperzi mohou případně dále obsahovat excipienty vybrané ze skupiny sestávající desintegrantů, lubrikantů, povrchově aktivních látek, kluzných látek, umělých sladidel, činidel zvyšujících objem, barviv a jedné nebo více chuťových látek.

Obecně je v přípravku (tabletách, kapslích nebo práscích) od 15 do 60 % sloučeniny I.

Obecně mohou prostředky obsahující danou molekulární disperzi případně dále obsahovat: asi 5 až asi 40 % hmotn. jednoho nebo více desintegrantů, asi 0,1 až asi 1 % hmotn. jednoho nebo více lubrikantů, asi 3 až asi 15 % hmotn. jedné nebo více povrchově aktivních látek, asi 0,1 až asi 5 % hmotn. jednoho nebo více kluzných látek, asi 0,1 až asi 1 % hmotn. jednoho nebo více umělých sladidel, asi 25 až asi 75 % hmotn. jednoho nebo více činidel zvyšujících objem, asi 0,1 až asi 1 % hmotn. jednoho nebo více barviv (barvicích činidel) a asi 0,1 až asi 1 % hmotn. jedné nebo více příchutí (chuťových látek).

Vhodné desintegranty jsou vybrány ze skupiny sestávající ze sodné soli kroskarmelózy (provázaného polymeru sodné soli karboxymethylcelulózy, viz NF XVII, str. 1922 (1990)), crospovidonu, škrobu NF, sodné nebo draselné soli polakrilinu, (polymer kyseliny 2-methyl-2-propenové s divinylbenzenem) a sodné soli glykolátu škrobu. Desintegranty jsou s výhodou vybrány ze sodné soli kroskarmelózy nebo crospovidonu. S výhodou se sodná sůl kroskarmelózy používá jako desintegrant v prostředcích pro kapsle. S výhodou se crospovidon používá jako desintegrant v prostředcích pro lisované tablety. Osoby sběhlé v oboru pochopí, že u lisovaných tablet je žádoucí, aby desintegrovaly v průběhu 30 minut: Používaný desintegrant je proto s výhodou takový, co způsobí desintegraci tablet během 30 minut. Bylo nalezeno, že desintegranty, jako je sodná sůl kroskarmelózy a crospovidon, používané v množstvích menších než 40 % hmotn., nevytvářejí tablety, jež by desintegrovaly během 30 minut. Má se za to, že desintegraci během 30 minut způsobí takovéto desintegranty v množstvích podstatně vyšších.

Vhodné lubrikanty zahrnují talek, stearat sodný, stearat vápenatý, kyselinu stearovou, hydrogenované rostlinné oleje a podobně. S výhodou se používá stearat vápenatý.

Vhodné povrchově aktivní látky zahrnují blokové kopolymery ethylenoxidu a propylenoxidu, jako je Pluronic® F-68 (Poloxamer 188), Pluronic® F87 (Poloxamer 237), Pluronic® F108 (Poloxamer 338), Pluronic® F127 (Poloxamer 407), a podobně.

S výhodou se používá Pluronic® F-68. Podle technického bulletinu společnosti BASF (1995) je Pluronic® registrovanou obchodní známkou pro blokové kopolymery ethylenoxidu a propylenoxidu reprezentované chemickou strukturou $\text{HO}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_b(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a\text{H}$, kde pro a) Pluronic® F-68 a je 80 a b je 27, b) Pluronic® F87 a je 64 a b je 37, c) Pluronic® F108 a je 141 a b je 44, a d) Pluronic® F127 a je 101 a b je 56. Průměrné molekulové hmotnosti pro Pluronic F-68, Pluronic F87, Pluronic F108 resp. Pluronic 127 jsou 8400, 7700, 14 600 resp. 12 600.

Vhodné kluzné látky zahrnují silikondioxid, talek a podobně. S výhodou se používá silikondioxid.

Vhodná činidla zvyšující objem zahrnují xylitol, manitol, lisovatelné cukry, laktózu a mikrokrystallickou celulózu. Pro žvýkáci tablety se s výhodou používá xylitol.

Vhodná umělá sladidla zahrnují sacharin, cyklamáty a aspartam.

Když je to žádoucí, do prostředků mohou být přidána chuťová činidla a známá FD&C barvicí činidla.

Prostředky obsahující molekulární disperzi mohou být produkovány v tuhých dávkovacích formách. Tuhé dávkovači formy zahrnují kapsle (např. měkké želatinové kapsle a tvrdé želatinové kapsle), tablety (včetně například potahovaných tablet, gelem potažených tablet a enterických potahovaných tablet) a žvýkáčích tablet. Tyto dávkovací formy mohou být produkovány způsoby dobře známými v oboru – viz například Lachman et al., The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 2. vydání, Lea & Febiger, Philadelphia, strany 321–344 a strany 389–404 (1976).

Pro dávkovací formu kapslí, prostředek obsahující danou molekulární disperzi obecně dále obsahuje desintegranty, lubrikanty a případně i povrchově aktivní látky. Takto tedy může prostředek pro použití v kapslích obsahovat asi 65 až asi 90 % hmotn. molekulární disperze, asi 5 až asi 20 % hmotn. jednoho nebo více desintegrantů, asi 0,2 až asi 1 % hmotn. jednoho nebo více lubrikantů, asi 1 až 3 % kluzné látky, a případně asi 3 až asi 15 % hmotn. jedné nebo více povrchově aktivních látek.

Například: Prostředek pro použití v dávkovací formě kapslí obsahuje asi 80 až asi 85 % hmotn. molekulární disperze, asi 5 až asi 10 % hmotn. jednoho nebo více desintegrantů/ asi 0,5 až asi 1 % hmotn. jednoho nebo více lubrikantů, asi 0,5 až asi 1 % kluzné látky, a případně asi 3 až 10 % povrchově aktivní látky.

Jiným příkladem prostředek pro použití v dávkovací formě kapslí je prostředek obsahující asi 70 až asi 85 % hmotn. molekulární disperze, asi 5 až asi 20 % hmotn. jednoho nebo více desintegrantů, asi 0,3 až asi 1 % hmotn. jednoho nebo více lubrikantů/ asi 5 až 15 % hmotn. jedné nebo více povrchově aktivních látek a 1 až 3 % kluzné látky. Obecně obsahují prostředky pro použití v dávkovacích formách kapslí danou molekulární disperzi, jeden desintegrant, jeden lubrikant, jednu kluznou látku a případně jednu povrchově aktivní látku. Desintegrantem je u prostředků kapslí s výhodou sodná sůl kroskarmelózy.

Pro dávkovací formu lisovaných tablet, prostředek obsahující danou molekulární disperzi obecně dále obsahuje desintegranty, lubrikanty, povrchově aktivní látky a kluzné látky. Takto tedy může prostředek pro použití v lisovaných tabletách obsahovat asi 50 až asi 75 % hmotn. molekulární disperze, asi 20 až asi 45 % hmotn. jednoho nebo více desintegrantů, s výhodnými asi 28 až asi 35 % hmotn. jednoho nebo více desintegrantů, asi 0,2 až asi 1 % hmotn. jednoho nebo více lubrikantů/ asi 4 až asi 10 % hmotn. jedné nebo více povrchově aktivních látek a asi 0,2 až asi 0,6 % hmotn. jednoho nebo více kluzných látek. Desintegrantem je s výhodou crosppovidon. Výhodněji je desintegrantem crosppovidon v množství asi 8 až asi 40 % hmotnosti. Nejvýhodněji je desintegrantem crosppovidon v množství asi 25 až asi 35 % hmotn. a další desintegrant (s výhodou sodná sůl kroskarmelózy) se použije v množstvích asi 8 až asi 25 % hmotnosti.

Když se použije jako desintegrant, crosopovidon má obecně velikost částic asi 20 µm až asi 250 µm, přičemž výhodná velikost je asi 50 µm až asi 250 µm.

- 5 Navíc k desintegrantům obsahují lisované tablety s výhodou také jeden lubrikant, jednu povrchově aktivní látku a jednu kluznou látku.

Pro žvýkáci tablety, prostředek obecně obsahuje asi 20 až asi 50 % hmotn. molekulární disperze, asi 78 až asi 98 % hmotn. činidla zvětšujícího objem (např. cukru, jako je xylitol), asi 50 až
10 asi 75 % hmotn. molekulární disperze, asi 0,2 až asi 1 % hmotn. lubrikantů a případně asi 50 až asi 75 % hmotn. molekulární disperze, asi 0,2 až asi 1 % hmotn. umělého sladidla (např. sodné soli sacharinu nebo aspartamu) a případně asi 0,2 až asi 1 % hmotn. barvícího činidla.

Výhodný prostředek pro tablety obsahuje 1) asi 58,8 % hmotn. molekulární disperze obsahující a)
15 sloučeninu vzorce I a b) providone, přičemž poměr řečené sloučeniny k řečenému polymeru je asi 1 : 1, 2) asi 32,6 % hmotn. sodné soli kroskarmelózy (desintegrantů), 3) asi 32,6 % hmotn. crosopovidinu (desintegrantů), 4) asi 0,3 % hmotn. stearátu horečnatého (lubrikantů), 5) asi 7,4 % hmotn. Pluronic® F-68 (povrchově aktivní látky) a asi 0,9 % hmotn. silikondioxidu (kluzné látky). Výhodnější má povidon molekulovou hmotnost od asi 29 000 do asi 44 000. Výhodný
20 prostředek je vysvětlen v Příkladech níže.

Dávkovací protokol pro opice

Přípravek pro testování byl podáván orálně samcům opic cynomolgus v jediné dávce (PO,
25 jediná). Počet opic u každého testu je ukázán písmenem "N" následovaným rovnítkem a číslem. Takto "N = 6)" znamená, že přípravek byl podáván šesti opicím. Celkové množství podané sloučeniny I bylo 100 nebo 200 mg podaných jako jedna kapsle nebo tableta obsahující 100 nebo 200 mg. Podaná dávka (tableta, kapsle nebo kontrolní suspence) byla pomalu spláchnuta 10 ml vody. Vzorky krve byly odebrány do heparinizovaných stříkaček při 15, 30 minutách, 1 hodině,
30 2 hodinách, 4 hodinách, 8 hodinách, 12 hodinách, 24 hodinách a 48 hodinách. Plazma pro analýzu byla získána centrifugací při 4 °C. Vzorky plazmy (jeden na časový bod) byly rozděleny a uschovávány při -20 °C do testování, jež je popsáno níže.

Opice pro testování byly ráno v den podávání léku krmeny dvěma sušenkami.
35

Opice, jež hladověly, nedostávaly žádnou potravu den a noc před podáním léku a byly normálně krmeny 4 hodiny od časového bodu podání léku.

Test biologické dostupnosti

40 Vzorky opičí plazmy byly sbírány ve vybraných časových intervalech. Plazma byla analyzována vysokotlakou kapalinovou chromatografií (HPLC) s ultrafialovou detekcí. Hodnoty AUC (ploch pod časovou křivkou koncentrace, 0 až 72 hodin) byly spočítány s použitím standardních postupů ke stanovení biologické dostupnosti dané sloučeniny v testovaném přípravku. Čím je hodnota
45 AUC větší, tím je větší biologická dostupnost.

Jako kontrola byla použita suspence sloučeniny vzorce I.

50 Kontrola byla připravena suspendováním sloučeniny vzorce I v roztoku methylcelulózy v množství dostatečném k poskytnutí dávky 30 mg/kg tělesné hmotnosti opice. 0,4 % roztok methylcelulózy byl připraven přidáním 4 gramů methylcelulózy do jednoho litru destilované vody a zahříváním na asi 80 °C s mícháním po asi 1 1/2 hodiny. Výsledky biologické dostupnosti jsou udány jako procentní relativní biologická dostupnost (AUC poměr) při porovnání k amorfní suspensi sloučeniny I v 0,4 % roztoku methylcelulózy.

55

Příklady provedení vynálezu

5 Příklad 1

Preparace molekulární disperze

<u>Prostředek</u>	<u>g/sarži</u>	<u>% prostředku</u>
Krystalická sloučenina I	7	25
Povidon NF K29/32	21	75
methylenchlorid	1000 ml	odpaří se

- 10 Krystalická sloučenina I a povidon byly rozpuštěny v methylenchloridu. Rozpouštědlo bylo odpařeno pod odtažením a zbytek pak vysušen pod vhodným vakuem. Zbytek pak byl rozdroben na malé částice rozetřením. Prášek pak byl proset sítím o velikosti ok 0,59 mm. Pro prášek bylo rentgenovou analýzou nalezeno, že je amorfni.

15

Příklad 2

Preparace molekulární disperze

<u>Prostředek</u>	<u>g/sarži</u>	<u>% prostředku</u>
Krystalická sloučenina I	10	33,3
Povidon NF K29/32	21	66,6
methylenchlorid	500 ml	odpaří se

20

- Krystalická sloučenina I a povidon byly rozpuštěny v methylenchloridu. Rozpouštědlo bylo odpařeno pod odtažením a zbytek pak vysušen pod vhodným vakuem. Zbytek pak byl rozdroben na malé částice rozetřením. Prášek pak byl proset sítím o velikosti ok 0,59 mm. Pro prášek bylo rentgenovou analýzou nalezeno, že je amorfni.

25

Příklad 3

Preparace molekulární disperze

<u>Prostředek</u>	<u>g/sarži</u>	<u>% prostředku</u>
Krystalická sloučenina I	5	50
Povidon NF K29/32	5	50
Methylenchlorid	300 ml	odpaří se

30

- Krystalická sloučenina I a povidon byly rozpuštěny v methylenchloridu. Rozpouštědlo bylo odpařeno pod odtažením a zbytek pak vysušen pod vhodným vakuem. Zbytek pak byl rozdroben rozetřením. Prášek pak byl proset sítím velikosti ok 0,59 mm. Pro prášek bylo rentgenovou ana-
 35 lýzou nalezeno, že je amorfni.

Příklad 4

Preparace molekulární disperze

5

<u>Prostředek</u>	<u>g/šarži</u>	<u>% prostředku</u>
Krystalická sloučenina I	10	25
Povidon NF K29/32	30	75
methylenchlorid	140 ml	odpaří se
Methanol	60 ml	odpaří se

Krystalická sloučenina I a povidon byly rozpuštěny ve směsi methylenchloridu a methanolu. Rozpouštědlo bylo odpařeno pod odtahem a zbytek pak vysušen pod vhodným vakuem. Zbytek pak byl rozdrcen rozetřením. Prášek pak byl proset sítím velikosti ok 0,59 mm. Pro prášek bylo rentgenovou analýzou nalezeno, že je amorfni.

10

Příklad 5

15 Preparace molekulární disperze

<u>Prostředek</u>	<u>g/šarži</u>	<u>% prostředku</u>
Krystalická sloučenina I	7,5	33,3
Povidon NF K29/32	15	66,6
methylenchlorid	140 ml	odpaří se
Methanol	60 ml	odpaří se

Krystalická sloučenina I a povidon byly rozpuštěny ve směsi methylenchloridu a methanolu. Rozpouštědlo bylo odpařeno pod odtahem a zbytek pak vysušen pod vhodným vakuem. Zbytek pak byl rozdrcen rozetřením. Prášek pak byl proset sítím velikosti ok 0,59 mm. Pro prášek bylo rentgenovou analýzou nalezeno, že je amorfni.

20

Příklad 6

25

Preparace molekulární disperze

<u>Prostředek</u>	<u>g/šarži</u>	<u>% prostředku</u>
Krystalická sloučenina I	15	50
Povidon NF K29/32	30	50
methylenchlorid	140 ml	odpaří se
Methanol	60 ml	odpaří se

Krystalická sloučenina I a povidon byly rozpuštěny ve směsi methylenchloridu a methanolu. Rozpouštědlo bylo odpařeno pod odtahem a zbytek pak vysušen pod vhodným vakuem. Zbytek pak byl rozdrcen rozetřením. Prášek pak byl proset sítím velikosti ok 0,59 mm. Pro prášek bylo rentgenovou analýzou nalezeno, že je amorfni.

30

Příklad 7

Preparace molekulární disperze

5

<u>Prostředek</u>	<u>g/šarži</u>	<u>% prostředku</u>
Krystalická sloučenina I	80	33,3
Povidon NF K29/32	160	66,6
Methylenchlorid	5000 ml	odpaří se

Krystalická sloučenina I a povidon byly rozpuštěny v methylenchloridu. Rozpouštědlo bylo odpařeno pod odtahem a zbytek pak vysušen pod vhodným vakuem. Zbytek pak byl rozdroben na malé částice roztřením. Prášek pak byl proset sítím velikosti ok 0,59 mm. Pro prášek bylo rentgenovou analýzou nalezeno, že je amorfni.

10

Příklad 8

15 Preparace molekulární disperze

<u>Prostředek</u>	<u>g/šarži</u>	<u>% prostředku</u>
Krystalická sloučenina I	80	25
Povidon NF K29/32	240	75
Methylenchlorid	5000 ml	odpaří se

Krystalická sloučenina I a povidon byly rozpuštěny v methylenchloridu. Rozpouštědlo bylo odpařeno pod odtahem a zbytek pak vysušen pod vhodným vakuem. Zbytek pak byl rozdroben na malé částice roztřením. Prášek pak byl proset sítím velikosti ok 0,59 mm. Pro prášek bylo rentgenovou analýzou nalezeno, že je amorfni.

20

Příklad 9

25

Preparace molekulární disperze

Roztok z Příkladu 7 byl vysušen s použitím sprejové sušárny vhodné pro rozpouštědlo.

30

Příklad 10

Preparace molekulární disperze

Roztok z Příkladu 8 byl vysušen s použitím sprejové sušárny vhodné pro rozpouštědlo.

35

Příklad 11

40 Preparace molekulární disperze

Roztok z Příkladu 6 byl vysušen s použitím sprejové sušárny vhodné pro rozpouštědlo.

Příklad 12

Formulace kapslí

<u>Prostředek</u>	<u>mg/kapsli</u>	<u>% prostředku</u>
Molekulární disperze z Příkladu 1	400	84,2
Pluronic F68 NF	25	5,2
Kroskarmelóza, Na sůl, NF	42,5	8,9
Silikondioxid NF	5	1,1
Stearát hořečnatý NF	2,5	0,6
 Celkem	 475	
Velikost kapslí	č.0	

5

Způsob:

10 Molekulární disperze z Příkladu 1, Pluronic, sodná sůl kroskarmelózy a silikondioxid byly míchány ve vhodném mixeru po 10 minut. Ze stearátu horečnatého a stejné porce této směsi byla vytvořena přípravná směs. Tato přípravná směs byla přidána do dané směsi a výsledná směs byla míchána dalších 5 minut. Směs byla uzavřena do želatinových kapslí č. 0 s tvrdým obalem.

Příklad 13

15

Formulace kapslí

<u>Prostředek</u>	<u>mg/kapsli</u>	<u>% prostředku</u>
Molekulární disperze z Příkladu 6	200	72,7
Pluronic F68 NF	25	9,1
Kroskarmelóza, Na sůl, NF	42,5	15,5
Silikondioxid NF	5	1,8
Stearát hořečnatý NF	2,5	0,9
 Celkem	 275	
Velikost kapslí	č.2	

Způsob:

20

25 Molekulární disperze z Příkladu 6, Pluronic/ sodná sůl kroskarmelózy a silikondioxid byly míchány ve vhodném mixeru po 10 minut. Ze stearátu horečnatého a stejné porce této směsi byla vytvořena přípravná směs. Tato přípravná směs byla přidána do dané směsi a výsledná směs byla míchána dalších 5 minut. Směs byla uzavřena do želatinových kapslí č. 2 s tvrdým obalem.

25

Příklad 14

Formulace kapslí

30

<u>Prostředek</u>	<u>mg/kapsli</u>	<u>% prostředku</u>
Molekulární disperze z Příkladu 6	200	80
Pluronic F68 NF	25	10
Kroskarmelóza, Na sůl, NF	20	8
Silikondioxid NF	3,75	1,5
Stearát hořečnatý NF	1,25	0,5
Celkem	250	
Velikost kapslí	č.2	

Způsob:

- 5 Molekulární disperze z Příkladu 6, Pluronic, sodná sůl kroskarmelózy a silikondioxid byly míchány ve vhodném mixeru po 10 minut. Ze stearátu horečnatého a stejné porce této směsi byla vytvořena přípravná směs. Tato přípravná směs byla přidána do dané směsi a výsledná směs byla míchána dalších 5 minut. Směs byla uzavřena do želatinových kapslí č. 2 s tvrdým obalem.

10

Příklad 15

Formulace kapslí

<u>Prostředek</u>	<u>mg/kapsli</u>	<u>% prostředku</u>
Molekulární disperze z Příkladu 6	400	80
Pluronic F68 NF	50	10
Kroskarmelóza, Na sůl, NF	40	8
Silikondioxid NF	7,5	1,5
Stearát hořečnatý NF	2,5	0,5
Celkem	500	
Velikost kapslí	č.0	

15

Způsob:

- 20 Molekulární disperze z Příkladu 6, Pluronic, sodná sůl kroskarmelózy a silikondioxid byly míchány ve vhodném mixeru po 10 minut. Ze stearátu horečnatého a stejné porce této směsi byla vytvořena přípravná směs. Tato přípravná směs byla přidána do dané směsi a výsledná směs byla míchána dalších 5 minut. Směs byla uzavřena do želatinových kapslí č. 0 s tvrdým obalem.

Příklad 16

25

Formulace tablet

<u>Prostředek</u>	<u>mg/kapsli</u>	<u>% prostředku</u>
Molekulární disperze z Příkladu 4	400	66,7
Pluronic F68	25	4,2
Kroskarmelóza, Na sůl, NF	167,5	27,9
Silikondioxid NF	5	0,8
Stearát hořečnatý NF	2,5	0,4
Celkem	600	

Způsob:

- 5 Molekulární disperze z Příkladu 6, Pluronic, sodná sůl kroskarmelózy a silikondioxid byly míchány ve vhodném mixeru po 10 minut. Ze stearátu horečnatého a stejné porce této směsi byla vytvořena přípravná směs. Tato přípravná směs byla přidána do dané směsi a výsledná směs byla míchána dalších 5 minut. Výsledná směs byla pak stlačena do tablet s použitím vhodného table-

10

Příklad 17

Formulace tablet

<u>Prostředek</u>	<u>mg/kapsli</u>	<u>% prostředku</u>
Molekulární disperze z Příkladu 5	300	66,7
Pluronic F68	25	5,5
Crospovidon NF	30	6,7
Kroskarmelóza, Na sůl, NF	89	19,8
Silikondioxid NF	4	0,9
Stearát hořečnatý NF	2	0,4
Celkem	450	

15

Způsob:

- 20 Molekulární disperze z Příkladu 6, Pluronic, crospovidon, sodná sůl kroskarmelózy a silikondioxid byly míchány ve vhodném mixeru po 10 minut. Ze stearátu horečnatého a stejné porce této směsi byla vytvořena přípravná směs. Tato přípravná směs byla přidána do dané směsi a výsledná směs byla míchána dalších 5 minut. Výsledná směs byla pak stlačena do tablet s použitím vhodného tableto-

25 Příklad 18

Formulace tablet

<u>Prostředek</u>	<u>mg/kapsli</u>	<u>% prostředku</u>
Molekulární disperze z Příkladu 6	200	58,8
Pluronic F68	25	7,4
Crospovidon NF	110,75	32,6
Silikondioxid NF	3	0,9
Stearát hořečnatý NF	1,25	0,3
Celkem	340	

30 Způsob:

- 35 Molekulární disperze z Příkladu 6, Pluronic, crospovidon a silikondioxid byly míchány ve vhodném mixeru po 10 minut. Ze stearátu horečnatého a stejné porce této směsi byla vytvořena přípravná směs. Tato přípravná směs byla přidána do dané směsi a výsledná směs byla míchána dalších 5 minut. Výsledná směs byla pak stlačena do tablet s použitím vhodného tableto-

Příklad 19

Formulace tablet

<u>Prostředek</u>	<u>mg/kapsli</u>	<u>% prostředku</u>
Molekulární disperze z Příkladu 6	200	58,8
Pluronic F68	25	7,4
Kroskarmelóza, Na sůl, NF	110,75	32,6
Silikondioxid NF	3	0,9
Stearát hořečnatý NF	1,25	0,3
 Celkem	 340	

5

Způsob:

10 Molekulární disperze z Příkladu 6, Pluronic, sodná sůl kroskarmelózy a silikondioxid byly míchány ve vhodném mixeru po 10 minut. Ze stearátu horečnatého a stejné porce této směsi byla vytvořena přípravná směs. Tato přípravná směs byla přidána do dané směsi a výsledná směs byla míchána dalších 5 minut. Výsledná směs byla pak stlačena do tablet s použitím vhodného table-
tovacího stroje.

15 Příklady 20 a 21

Formulace kapslí

<u>Prostředek</u>	<u>20</u> <u>mg/kapsli</u>	<u>21</u> <u>mg/kapsli</u>	<u>% prostředku</u>
Molekulární disperze z Příkladu 9	100	400,0	84,2
Silikondioxid NF ⁽¹⁾	0,625	2,5	0,5
Stearát hořečnatý NF ⁽²⁾	0,125	0,5	0,1
Kroskarmelóza, Na sůl, NF	11,000	44,0	9,3
Pluronic F68 NF	6,250	25,0	5,3
Silikondioxid NF ⁽³⁾	0,625	2,5	0,5
Stearát hořečnatý NF ⁽⁴⁾	0,125	0,5	0,1
 Celkem	 118,750	 475,00	
Velikost kapslí	č.4	č.0	

20 Způsob:

25 Molekulární disperze z Příkladu 9, silikondioxid⁽¹⁾ a stearát horečnatý⁽²⁾ byly míchány ve vhodném mixeru po 10 minut. Směs byla zhutněna s použitím vhodného válcového zhutňovacího stroje a semleta s použitím vhodného mlýnu opatřeného sítím velikosti ok 0,59 mm. K semleté směsi byly přidány sodná sůl kroskarmelózy, Pluronic F68 a silikondioxid⁽³⁾ a směs míchána dalších 10 minut. Ze stearátu horečnatého⁽⁴⁾ a stejné porce této směsi byla vytvořena přípravná směs. Tato přípravná směs byla přidána do zbytku směsi a výsledná směs byla míchána dalších 5 minut. Směs byla uzavřena do želatinových kapslí s tvrdým obalem.

30

Příklady 22 a 23

Formulace kapslí

<u>Prostředek</u>	<u>22</u> <u>mg/kapsli</u>	<u>23</u> <u>mg/kapsli</u>	<u>% prostředku</u>
Molekulární disperze z Příkladu 11	400	200,0	80,0
Silikondioxid NF ⁽¹⁾	3,75	1,875	0,75
Stearát hořečnatý NF ⁽²⁾	1,25	0,625	0,25
Kroskarmelóza, Na sůl, NF	40,00	20,00	8,0
Pluronic F68 NF	50,00	25,00	10
Silikondioxid NF ⁽³⁾	3,75	1,875	0,75
Stearát hořečnatý NF ⁽⁴⁾	1,25	0,625	0,25
Celkem	500	250,00	
Velikost kapslí	č.0	č.2	

Způsob:

- 5 Molekulární disperze z Příkladu 9, silikondioxid⁽¹⁾ a stearát hořečnatý⁽²⁾ byly míchány ve vhodném mixeru po 10 minut. Směs byla zhutněna s použitím vhodného válcového zhutňovacího stroje a semleta s použitím vhodného mlýnu opatřeného sítím velikosti ok 0,59 mm. K semleté směsi byly přidány sodná sůl kroskarmelózy, Pluronic F68 a silikondioxid⁽³⁾ a směs míchána dalších 10 minut. Ze stearátu hořečnatého⁽⁴⁾ a stejné porce této směsi byla vytvořena přípravná směs.
- 10 Tato přípravná směs byla přidána do zbytku směsi a výsledná směs byla míchána dalších 5 minut. Směs byla uzavřena do želatinových kapslí s tvrdým obalem.

Příklady 24 a 25

15

Žvýkácké tablety

<u>Prostředek</u>	<u>24</u> <u>mg/kapsli</u>	<u>25</u> <u>mg/kapsli</u>	<u>% prostředku</u>
Molekulární disperze z Příkladu 11	400	800	40
Xylitol	585	1 170	58,5
Koncentrát třešňové příchuti (sprejově usušený)	5	10	0,5
FD&C laková žlut' č.6	5	10	0,5
Stearát hořečnatý NF ⁽⁴⁾	5	10	0,5
Celkem	1000	2000	

Způsob:

20

- Byla míchána molekulární disperze z Příkladu 11 a xylitol ve vhodném mixeru po 10 minut. Byla vytvořena přípravná směs z příchuti, barviva a části předešlé směsi a proseta sítím velikosti ok 0,59 mm. Byla přidána přípravná směs do zbytku směsi a bylo mícháno dalších 10 minut. Byla vytvořena přípravná směs z části směsi shora a stearátu hořečnatého. Bylo proseto sítím o velikosti ok 0,59 mm. Přípravná směs byla přidána do zbytku směsi a míchána po 5 minut.
- 25 Výsledná směs byla stlačena do tablet s použitím tabletovacího stroje.

Příklad 26

30

Preparace molekulární disperze

<u>Prostředek</u>	<u>g/šarži</u>	<u>% prostředku</u>
Sloučenina I	8,0	25
Polyethylenglykol 8000 NF	24,0	75
methylenchlorid	5000 ml	

5 Krystalická sloučenina I a polyethylenglykol 8000 byly rozpuštěny v methylenchloridu a rozpouštědlo bylo odpařeno pod odtažením a zbytek pak vysušen pod vhodným vakuem. Zbytek pak byl rozdrcen rozetřením. Prášek pak byl proset sítí velikosti ok 0,59 mm. Pro prášek bylo rentgenovou analýzou nalezeno, že je amorfní.

Příklad 27

Formulace kapslí

<u>Prostředek</u>	<u>mg/kapsli</u>	<u>% prostředku</u>
Molekulární disperze z Příkladu 26	400	84,2
Pluronic F68 NF	25	5,2
Kroskarmelóza, Na sůl, NF	42,5	8,9
Silikondioxid NF	5	1,1
Stearát hořečnatý NF	2,5	0,6
Celkem	475	
Velikost kapslí	č.0	

Způsob:

15 Molekulární disperze z Příkladu 26, Pluronic F68, sodná sůl kroskarmelózy a silikondioxid byly míchány ve vhodném mixeru po 10 minut. Ze stearátu horečnatého a stejné porce této směsi byla vytvořena přípravná směs. Tato přípravná směs byla přidána do dané směsi a výsledná směs byla míchána dalších 5 minut. Směs byla uzavřena do želatinových kapslí č. 0 s tvrdým obalem.

20 Biologická dostupnost sloučeniny vzorce I byla extrémně špatná a vývoj tuhé dávkovací formy s použitím konvenčních excipientů byl neúspěšný. Byly připraveny prostředky obsahující molekulární disperzi podle vynálezu a porovnány s kontrolním prostředkem sestávajícím ze suspenze sloučeniny vzorce I.

25 Relativní biologická dostupnost suspensí krystalické formy sloučeniny I byla zjištěna a porovnána se suspensemi amorfni formy sloučeniny I u hladovějících a krmených samců opic cynomolgus.

30 Relativní biologická dostupnost suspensí obsahujících krystalickou sloučeninu I byla 1,3 % AUC a 2,7 % C_{max} suspensí obsahujících amorfni formu sloučeniny I. U krmených opic byla relativní biologická dostupnost suspensí obsahujících krystalickou sloučeninu I 3,6 % AUC a 5,2 % C_{max} suspensí obsahujících amorfni formu sloučeniny I.

35 Relativní biologická dostupnost prostředků obsahujících molekulární disperze podle vynálezu byla stanovena u krmených opic s použitím porovnání k suspensím obsahujícím amorfni sloučeninu I.

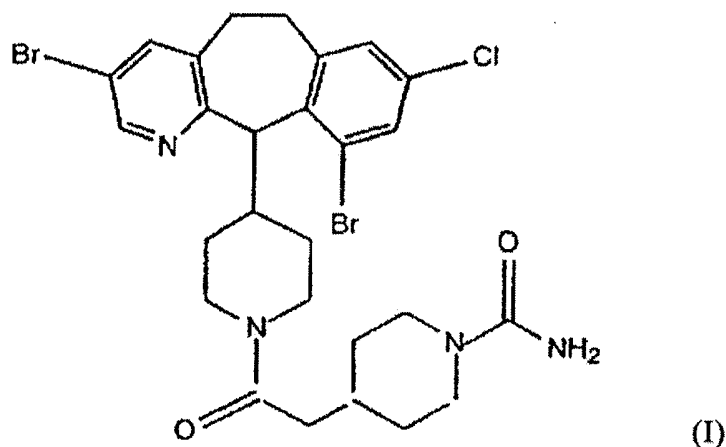
Příklad prostředkuBiologická dostupnost %

12	82
13	70
15	87
16	65
17	59
18	58
19	58

5

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Farmaceutický prostředek, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje molekulární disperzi, přičemž molekulární disperze obsahuje sloučeninu vzorce I

**(+)-enantiomer**

molekulárně dispergovanou v polymerní matrici, přičemž poměr sloučeniny vzorce I k polymerní matrici je 1 : 0,5 až 1 : 4.

2. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že polymerní matrice obsahuje polymer, jenž je rozpustný ve vodě.
3. Farmaceutický prostředek podle nároku 2, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že polymer je vybrán ze skupiny sestávající z polyvinylpyrrolidonu, hydroxypropylmethylcelulózy, hydroxypropylcelulózy a polyethylenglykolu.

4. Farmaceutický prostředek podle nároku 3, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že polymer je polyvinylpyrrolidon.
5. Farmaceutický prostředek podle nároku 4, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že poměr sloučeniny vzorce I k polymeru je 1 : 1 až 1 : 3.
6. Farmaceutický prostředek podle nároku 5, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že poměr sloučeniny vzorce I k polymeru 1 : 1.
- 10 7. Farmaceutický prostředek ve formě tablety podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje
- a) 50 až 70 % hmotn. molekulární disperze, přičemž molekulární disperze obsahuje sloučeninu vzorce I molekulárně dispergovanou v polymerním nosiči,
- 15 b) 5 až 40 % hmotn. desintegrantu,
- c) 0,1 až 1 % hmotn. lubrikantu,
- 20 d) 3 až 15 % hmotn. povrchově aktivní látky, a
- e) 0,1 až 1 % hmotn. kluzné látky.
8. Farmaceutický prostředek ve formě tablety podle nároku 7, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, polymerní matrice obsahuje polymer, jenž je rozpustný ve vodě.
- 25 9. Farmaceutický prostředek ve formě tablety podle nároku 8, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že polymer je vybrán ze skupiny sestávající z polyvinylpyrrolidonu, hydroxypropylmethylcelulózy, hydroxypropylcelulózy a polyethylenglykolu.
- 30 10. Farmaceutický prostředek ve formě tablety podle nároku 10, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že polymer je polyvinylpyrrolidon.
11. Farmaceutický prostředek ve formě kapsle podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje
- 35 a) 50 až 70 % hmotn. molekulární disperze, přičemž molekulární disperze obsahuje sloučeninu vzorce I molekulárně dispergovanou v polymerním nosiči,
- 40 b) 5 až 40 % hmotn. desintegrantu,
- c) 0,1 až 1 % hmotn. lubrikantu,
- d) 3 až 15 % hmotn. povrchově aktivní látky, a
- 45 e) 0,1 až 1 % hmotn. kluzné látky.
12. Farmaceutický prostředek ve formě kapsle podle nároku 11, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že polymerní matrice obsahuje polymer, jenž je rozpustný ve vodě.
- 50 13. Farmaceutický prostředek ve formě kapsle podle nároku 12, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že polymer je vybrán ze skupiny sestávající z polyvinylpyrrolidonu, hydroxypropylmethylcelulózy, hydroxypropylcelulózy a polyethylenglykolu.

14. Farmaceutický prostředek ve formě kapsle podle nároku 13, **v y z n a č u j í c í s e t í m**,
že polymer je polyvinylpyrrolidon.

5

Konec dokumentu

10