

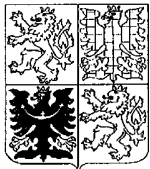
PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2000 -3571

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **01.04.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **07.04.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/080925**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17.01.2001**
(Věstník č. 1/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/US99/07228**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/51239**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/535

A 61 K 9/20

A 61 K 9/48

A 61 K 47/36

A 61 P 31/18

(71) Přihlašovatel:

DUPONT PHARMACEUTICALS COMPANY,
Wilmington, DE, US;

(72) Původce:

Makooi-Morehead William T., Wallingford, PA, US;
Buehler John D., Ambler, PA, US;
Landmann Brian R., Hoboken, NJ, US;

(74) Zástupce:

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

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Efavirenzové tobolky nebo tablety s rychlým
rozpouštěním**

(57) Anotace:

Předkládané řešení se týká vylepšených orálních prostředků obsahujících efavirenz, které jsou použitelné pro inhibici viru lidské imunodeficiency (HIV), pro prevenci nebo léčbu infekce HIV a pro léčbu syndromu získané imunodeficiency (AIDS). Přesněji, předkládané řešení se týká lisovaných tablet nebo kapslí obsahujících efavirenz a jedno nebo více činidel podporujících rozpustnost, které zvyšují rychlost rozpouštění efavirenzu v gastrointestinálním traktu a tak zlepšují rychlost a rozsah absorpce efavirenzu do těla. Toto řešení se také týká způsobů výroby takových tablet nebo kapslí.

Příprava rychle-rozpustných efavirenzových kapslí nebo tablet za použití super-činidel podporujících rozpadavost

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká zlepšených orálních prostředků obsahujících efavirenz, které jsou použitelné pro inhibici viru lidské imunodeficiency (HIV), pro prevenci infekce HIV a pro léčbu syndromu získané imunodeficiency (AIDS). Přesněji se předkládaný vynález týká lisovaných tablet nebo kapslí obsahujících efavirenz, které obsahují jedno nebo více činidel podporujících rozpadavost, která zvětšují rychlost rozpouštění efavirenzu v gastrointestinálním traktu, což zlepšuje rozsah a rychlost absorpce efavirenzu v těle. Předkládaný vynález se také týká způsobu přípravy takových tablet nebo kapslí.

Dosavadní stav techniky

Při titraci dávky u pacienta je cílem dosažení a udržení takových koncentrací aktivního činidla v krvi, které jsou vyšší než minimální účinné koncentrace nutné pro odpověď, ale které jsou nižší než minimální toxické koncentrace. Absorpce léku z orální dávkové formy jako je tableta nebo kapsle může být ovlivněna vlastnostmi prostředku a způsobem jeho výroby. To platí zejména tehdy, když má lék špatnou rozpustnost ve vodě, má hydrofobní charakter a/nebo je podáván ve vysokých terapeutických dávkách. V takových případech je může být rozpouštění léku z dávkové formy v gastrointestinálním traktu limitujícím faktorem, který určuje rychlost a rozsah absorpce léku v těle. Změny ve složení a/nebo změny způsobu výroby dávkové formy mohou ovlivňovat rychlost rozpouštění.

Předkládaný vynález se týká objevu nového způsobu přípravy léků. Uvolňování léku z pevné dávkové formy může být zvýšeno přidáním materiálů označovaných jako činidla podporující rozpadavost. Činidla podporující rozpadavost jsou substance nebo směsi substancí přidávané do léků, které usnadňují rozrušení nebo rozpad obsahu tablety nebo kapsle na malé částice, které se rozpouští rychleji než za nepřítomnosti činidel podporujících rozpadavost (Handbook of Pharmaceutical Excipients, Ainley Wade and Paul J. Weller, eds., 2. vydání, 1994; The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, Leon Lachman, Herbert A. Lieberman and Joseph L. Kanig, vyd., 3. vydání, 1986; Disintegrating Agents in Hard Gelatin Capsules, John E. Botzolakis and Larry L. Augsburger, Drug Development and Industrial Pharmacy 14(1): 29-41, 1988). Mezi materiály, které působí jako činidla podporující rozpadavost, patří škroby, klovatiny, celulosy, alginaty, hlinky a zesítené polymery. Skupina činidel podporujících rozpadavost označovaná jako "super-činidla podporující rozpadavost" je obvykle používána v pevných dávkových formách v nízkých koncentracích, obvykle od 1 do 10% hmotnostních vzhledem k celkové hmotnosti dávkové jednotky. Příklady takových super-činidel podporujících rozpadavost jsou kroskarmelosa, kros повідon a glykolat škrob sodný, které reprezentují příklady zesítené celulosy, zesíteného polymeru a zesíteného škrobu, v příslušném pořadí. EP 0301006 popisuje použití super-činidel podporujících rozpadavost pro zvýšení rozpouštění tablet a kapslí obsahujících methylprednisolon, glukokortikoidní steroid.

Je žádoucí vývoj prostředků ve formě tablet nebo kapslí, které se rychle rozpadají a snadno uvolňují farmaceutické činidlo. Toto je zejména významné tehdy, je-li farmaceutické

činidlo vysoce nerozpustné a/nebo musí-li být podáváno v dávkových formách obsahujících velké množství činidla.

Předkládaný vynález se týká nových orálních dávkových forem obsahujících lék proti HIV, efavirenz, které zvyšují rychlost rozpouštění efavirenzu v gastrointestinálním traktu a tak zlepšují rychlost a rozsah jeho absorpce do těla a tím i jeho terapeutický účinek.

Podstata vynálezu

Předkládaný vynález se týká zlepšené pevné dávkové formy obsahující nenukleosidový inhibitor HIV reversní transkriptasy (NNRTI) efavirenz, která se rychle rozpouští a rozpadá, což zlepšuje terapeutické charakteristiky prostředku. Předkládaný vynález také poskytuje procesy pro výrobu kapslí a tablet, které umožňují významné zvýšení množství efavirenzu v jedné kapsli nebo tabletě.

V jednom provedení vynález obsahuje přípravu a způsoby výroby tablet nebo kapslí obsahujících efavirenz, které obsahují stupeň granulace za vlhka za vysokého stříhu, při kterém je využito velmi vysoké koncentrace super-činidla podporujícího rozpadavost, jako je glykolat škrob sodný.

Jiné provedení předkládaného vynálezu využívá super-činidla podporujícího rozpadavost, jako je glykolat škrob sodný, při přípravě tablet nebo kapslí obsahujících efavirenz jak ve stupni granulace za vlhka, tak ve stupni mísení za sucha. Ve výhodném provedení výroby je množství glykolat škrobu sodného použité ve stupni granulování za vlhka od přibližně 20% do přibližně 75% hmotnostních vzhledem k celkové suché hmotnosti materiálů granulovaných ve stupni granulace za vlhka. Lépe je

množství super-činidla podporujícího rozpadavost použité ve stupni granulování za vlhka od přibližně 20% do přibližně 55% hmotnostních vzhledem k celkové suché hmotnosti materiálů granulovaných ve stupni granulace za vlhka.

V jiném provedení předkládaného vynálezu je množství efavirentu použité ve stupni granulování za vlhka v rozmezí od přibližně 25% do přibližně 80% hmotnostních vzhledem k celkové suché hmotnosti materiálů granulovaných ve stupni granulace za vlhka. Lépe je množství aktivní složky použité ve stupni granulování za vlhka od přibližně 45% do přibližně 80% hmotnostních vzhledem k celkové suché hmotnosti materiálů granulovaných ve stupni granulace za vlhka.

V předkládaném vynálezu je ve stupni granulování za vlhka přípravy kapslí nebo tablet podle předkládaného vynálezu výhodně použit surfaktant jako je lauryl síran sodný. Lauryl síran sodný je výhodně rozpuštěn v kapalině pro granulování za vlhka. Nejvýhodněji tvoří lauryl síran sodný od přibližně 0,1% do přibližně 5% hmotnostních vzhledem k celkové suché hmotnosti materiálů granulovaných ve stupni granulace za vlhka.

Předkládaný vynález se týká zlepšených orálních prostředků obsahujících efavirent, které jsou použitelné pro inhibici viru lidské imunodeficiency (HIV), pro prevenci infekce HIV a pro léčbu syndromu získané imunodeficiency (AIDS). Přesněji se předkládaný vynález týká lisovaných tablet nebo kapslí obsahujících efavirent, které obsahují jedno nebo více činidel podporujících rozpadavost, která zrychlují rychlost rozpouštění efavirentu v gastrointestinálním traktu, což zlepšuje rozsah a rychlost absorpce efavirentu v těle.

Předkládaný vynález se také týká způsobu přípravy takových tablet nebo kapslí.

Aktivní složka prostředků podle předkládaného vynálezu je NNRTI efavirenz, který je přítomen v terapeuticky účinném množství. Způsoby přípravy efavirenu jsou popsány v U.S. patentu 5519021. Obsah U.S. patentu 5519021 je zde uveden jako odkaz ve své úplnosti. Efavirenz je (s) 6-chlor-4-(cyklopropylethynyl)-1,4-dihydro-4-(trifluormethyl)-2H-3,1-benzoxazin-2-on.

Kromě aktivní složky obsahují pevné dávkové formy mnoho dalších složek, které jsou označovány jako přísady. Mezi tyto přísady patří, mimo jiné, ředidla, pojiva, kluzná činidla, maziva a činidla podporující rozpadavost. Ředidla jsou používána pro určení takového objemu přípravku, aby měla tableta praktickou velikost pro lisování. Příklady ředidel jsou laktosa a celulosa. Pojiva jsou používána pro dosažení kohesivity materiálu ve formě prášku, která umožní to, že tableta zůstane po stlačení intaktní, stejně jako umožní dosažení vhodné tekutosti prášku. Příklady obvyklý pojiv jsou laktosa, škrob a různé cukry. Kluzná činidla mají několik funkcí, včetně prevence adheze tablet na lisovací přístroj a zlepšení toku granulí před stlačením nebo obalením do kapsle. Kluzná činidla jsou ve většině případů hydrofobní materiály. Nadměrné použití kluzných činidel může vést ke vzniku prostředku se sníženou rozpadavostí a/nebo zpomaleným rozpouštěním aktivní složky. Maziva jsou činidla zlepšující tekutost granulovaného materiálu. Příklady maziv jsou talek a koloidní oxid křemičitý. Činidla podporující rozpadavost jsou substance nebo směsi substancí přidávané do prostředků pro usnadnění rozrušení nebo rozpadu pevné dávkové formy po podání. Mezi materiály, které působí jako činidla podporující

rozpadavost, patří škroby, klovatiny, celulosy, alginaty, hlinky a zesítené polymery. Skupina činidel podporujících rozpadavost označovaná jako "super-činidla podporující rozpadavost" je obvykle používána v pevných dávkových formách v nízkých koncentracích, obvykle od 1 do 10% hmotnostních vzhledem k celkové hmotnosti dávkové jednotky. Příklady takových super-činidel podporujících rozpadavost jsou kroskarmelosa, krosopovidon a glykolat škrob sodný, které reprezentují příklady zesítené celulosy, zesíteného polymeru a zesíteného škrobu, v příslušném pořadí. Glykolat škrob sodný bobtná na 7- až 12-násobný objem během méně než 30 sekund, což umožní rozpad granulí, které jej obsahují. Granulace je technika mísení, kterou je celková velikost částí v prostředku zvýšena prostřednictvím permanentní agregace menších částic. Granulace za vlhka označuje granulaci, která je provedena za zvlhčování menších částic, které s v důsledku toho lepí na sebe. Nově vzniklé větší částice zůstávají intaktní po sušení. V granulaci za sucha jsou větší částice tvořeny v důsledku stlačení suchých složek, po kterém následuje mletí tohoto stlačeného materiálu na částice vyhovující velikosti.

Jedním provedením předkládaného vynálezu je prostředek a způsob výroby tablet nebo kapslí pomocí stupně granulování za vlhka za vysokého stříhu, při kterém je použito velmi vysoké koncentrace super-činidla podporujícího rozpadavost, jako je škrob glykolat sodný, po kterém následuje stupeň mísení za sucha, při kterém se zapracovává do prostředku další množství super-činidla podporujícího rozpadavost. V předkládaném vynálezu je množství super-činidla podporujícího rozpadavost ve stupni granulování za vlhka výhodně v rozmezí od přibližně 20% do přibližně 75% hmotnostních vzhledem k celkové suché hmotnosti materiálů použitých ve stupni granulování za vlhka. Lépe tvoří super-činidlo podporující rozpadavost od přibližně

20% do přibližně 55% hmotnostních vzhledem k celkové suché hmotnosti materiálů použitých ve stupni granulování za vlhka. Obvykle je inhibitor HIV reversní transkriptasy použit ve stupni granulování za vlhka použit v množství od přibližně 25% do přibližně 80% hmotnostních vzhledem k celkové suché hmotnosti všech složek použitých ve stupni granulování za vlhka způsobu výroby. Lépe je aktivní složka použita v množství od přibližně 45% do přibližně 80% hmotnostních vzhledem k celkové suché hmotnosti všech složek použitých ve stupni granulování za vlhka způsobu výroby. Ve stupni granulování za vlhka je také použit surfaktant, například lauryl síran sodný, nebo jiný materiál zlepšující smáčivost léčiva. Výhodně tvoří složka surfaktantu od přibližně 0,1% do přibližně 5% hmotnosti vzhledem k celkové hmotnosti všech složek v prostředku. Po stupni granulování za vlhka je materiál sušen, rozemlet a mísen za sucha s ostatními složkami, jako jsou pojiva, maziva, činidla podporující rozpadavost a kluzná činidla. Materiál získaný ve stupni mísení za sucha se potom plní do želatinových kapslí nebo se lisuje na tablety. Želatinové kapsle mohou obsahovat aktivní složku a nosiče ve formě prášků, jako je laktosa, škrob, deriváty celulosy, stearan hořečnatý, kyselina stearová a podobně. Podobná ředidla mohou být použita pro výrobu lisovaných tablet. Jak kapsle, tak tablety mohou být vyrobeny jako prostředky se zpomaleným uvolňováním, které umožní kontinuální uvolňování aktivní složky po dobu několika hodin. Lisované tablety mohou být potaženy cukrem nebo filmem pro zakrytí nepříjemné chuti a pro chránění tablet před atmosférou, nebo mohou být potažené enterálním potahem umožňujícím selektivní rozpad v gastrointestinálním traktu. Technologie pro výrobu pevných dávkových forem, jako jsou kapsle a lisované tablety, které využívají běžné farmaceutické vybavení, jsou podrobně popsány v Remington's Pharmaceutical

Sciences (Alfonso, R., Gennaro ed., kapitola 89, 18. vydání, 1990).

V jednom aspektu předkládaného vynálezu bylo zjištěno, že glykolat škrob sodný působí jako vysoce bobtnatelný nosič, na který efavirenz adheruje během stupně granulování za vlhka způsobu výroby tablet nebo kapslí obsahujících efavirenz. Granulování označuje techniku zpracování, při které se celková velikost částic v prostředí zvyšuje v důsledku permanentní agregace menších částic. Granulování za vlhka označuje granulování, které je doprovázeno navlhčováním menších částic, takže se lepí jedna na druhou. Nově vzniklé větší částice zůstávají intaktní po sušení. Ve stupni mísení za sucha způsobu výroby tablet nebo kapslí obsahujících efavirenz se ke granulím přidá další materiál, který zlepšuje charakteristiky jako je tekutost a mazivost. Granule jsou rovnoměrně rozprostřeny ve směsi.

Adherence efavirenzových částic na hydratované činidlo podporující rozpavost (škrob glykolat sodný) je dosaženo důkladným smísením ve stupni granulování za vlhka. V jednom provedení předkládaného vynálezu je množství glykolat škrobu sodného použité ve stupni granulování za vlhka významně vyšší než obvykle používané množství. V předkládaném vynálezu se při granulování za vlhka výhodně použije od přibližně 20% do přibližně 75% hmotnostních glykolat škrobu sodného vzhledem k celkové suché hmotnosti všech složek ve stupni granulování za vlhka, oproti 1-10%, které se obvykle používají ve stupni granulování za vlhka (Handbook of Pharmaceutical Excipients, Ainley Wade and Paul J. Weller, ed., 2. vydání, 1994; The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, Leon Lachman, Herbert A. Lieberman and Joseph L. Kanig, ed., 3. vydání, 1986; Disintegrating Agents in Hard Gelatin Capsules, John E.

Botzolakis and Larry L. Augsburger, Drug Development and Industrial Pharmacy 14(1), 29-41, 1988). Během granulování za vlhka jsou efavirenzové částice navázány na částice glykolat škrobu sodného. Když jsou tyto granule vystaveny působení kapaliny v gastrointestinálním traktu po rozpadu pevné dávkové formy, tak glykolat škrob sodný rychle bobtná a umožňuje kontakt navázaných efavirenzových částic s kapalinou, což způsobí rychlé rozpouštění efavirenu.

Předkládaný vynález poskytuje farmaceutické dávkové formy ve formě kapslí nebo lisovaných tablet, které obsahují terapeuticky účinné množství efavirenu a jedno nebo více činidel podporujících rozpadavost v množství větším než přibližně 10% hmotnostních vzhledem k celkové hmotnosti kapsle nebo celkové hmotnosti tablety.

Činidlo podporující rozpadavost použité v předkládaném vynálezu je výhodně vybráno ze skupiny zahrnující modifikované škroby, kroskarmelosu sodnou, karboxymethylcelulosu vápenatou a krospovidon.

Výhodným činidlem podporujícím rozpadavost v předkládaném vynálezu je modifikovaný škrob.

Výhodnějším činidlem podporujícím rozpadavost v předkládaném vynálezu je modifikovaný škrob glykolat škrob sodný.

V předkládaném vynálezu obsahují kapsle efavirenz v množství od přibližně 5 do přibližně 1000 mg na kapsli.

V předkládaném vynálezu výhodně obsahují kapsle efavirenz v množství od přibližně 5 do přibližně 500 mg na kapsli.

V předkládaném vynálezu výhodně obsahují kapsle efavirenz v množství od přibližně 500 do přibližně 1000 mg na kapsli.

V předkládaném vynálezu výhodně obsahují kapsle efavirenz v množství od přibližně 25 do přibližně 350 mg na kapsli.

V předkládaném vynálezu výhodně obsahují kapsle efavirenz v množství od přibližně 50 do přibližně 200 mg na kapsli.

Lisovaná tableta podle předkládaného vynálezu obsahuje efavirenz v množství od přibližně 5 do přibližně 800 mg na tabletu.

Předkládaný vynález poskytuje farmaceutickou dávkovou formu obsahující:

- (a) terapeuticky účinné množství efavirentu;
- (b) surfaktant;
- (c) činidlo podporující rozpadavost;
- (d) pojivo;
- (e) ředidlo;
- (f) kluzné činidlo;
- (g) mazivo;
- (h) volitelně další farmaceuticky přijatelné přísady;

kde činidlo podporující rozpadavost je vybráno ze skupiny zahrnující modifikované škroby, kroskarmelosu sodnou, karboxymethylcelulosu vápenatou a kros повідon a je použito v množství vyšším než přibližně 10% hmotnostních vzhledem k celkové suché hmotnosti kapsle nebo lisované tablety.

V jiném provedení předkládaný vynález poskytuje způsob výroby pevné dávkové formy tvořený následujícími stupni:

- (a) granulování efavirentu a intragranulárního glykolat škrobu sodného za vlhka v granulačním přístroji s vysokým stříhem

- za použití vodného roztoku lauryl síranu sodného;
- (b) sušení materiálu získaného ve stupni (a);
 - (c) mletí materiálu získaného ve stupni (b);
 - (d) mísení materiálu získaného ve stupni (c) za sucha s extragranulárním glykolat škrobem sodným a dalšími farmaceuticky přijatelnými přísadami; a
 - (e) plnění materiálu získaného ve stupni (d) do kapslí nebo jeho lisování do tablet.

Termíny a výrazy použité v předkládaném vynálezu mají následující významy.

"Glykolat škrob sodný" označuje karboxymethyl škrob sodný.

"Efavirenz" označuje farmakologicky aktivní složku, která je (S) 6-chlor-4-(cyklopropylethynyl)-1,4-dihydro-4-(trifluormethyl)-2H-3,1-benzooxazin-2-on. Způsob syntézy této sloučeniny je popsán v U.S. patentu č. 5519021, který je zde uveden jako odkaz.

Termín "terapeuticky aktivní množství" označuje množství sloučeniny dostatečné pro dosažení požadovaného farmakologického účinku.

Termín "modifikovaný škrob", jak je zde použit, označuje jakýkoliv z několika polymerů rozpustných ve vodě odvozených od škrobu (kukuřičného, bramborového, tapiokového) acetylací, chlorinací, kyselou hydrolýzou nebo působením enzymů.

Příklady provedení vynálezu

V následujících provedeních vynálezu se uvedená množství aktivní složky a dalších složek kombinují za použití běžných

farmaceutických technik. Získané materiály se použijí pro plnění do želatinových kapslí nebo pro lisování tablet, kombinují za použití běžných farmaceutických technik.

Příklad 1: 100 mg kapsle připravená granulováním za vlhka

Způsob výroby: Efavirenz a intragranulární glykolat škrob sodný se smísí a potom se granulují za vlhka po přidání vodného roztoku lauryl síranu sodného. Tato vlhká hmota se potom suší ve fluidním loži, lískové sušárně nebo v jiné vhodné sušičce. Suché granule mohou být potom rozemlety pro dosažení vhodné distribuce velikosti částic a potom se smísí s dalšími vhodnými složkami. Tato směs se potom plní do dvoudílných kapslí z tuhé želatiny.

Složka	Množství na kapsli	%
Efavirenz	100 mg	39,06
Lauryl síran sodný	5 mg	1,95
Laktosa, hydratovaná	57 mg	22,26
Stearan hořečnatý	4 mg	1,56
Glykolat škrob sodný (intragranulární)	80 mg	31,25
Glykolat škrob sodný (extragranulární)	10 mg	3,91
Celková hmotnost kapsle	256 mg	

Příklad 2: 100 mg kapsle připravená granulováním za vlhka

Způsob výroby: Efavirenz a intragranulární glykolat škrob sodný se granulují za vlhka za použití vodného roztoku lauryl síranu sodného. Tato vlhká hmota se potom suší ve fluidním loži, lískové sušárně nebo v jiné vhodné sušičce. Suché granule mohou být potom rozemlety pro dosažení vhodné distribuce velikosti částic a potom se smísí s dalšími

složkami. Tato směs se potom plní do dvoudílných kapslí z tuhé želatiny.

Složka	Množství na kapsli	%
Efavirenz	100 mg	21,93
Lauryl síran sodný	5 mg	1,10
Glykolat škrob sodný (intragranulární)	50 mg	10,96
Glykolat škrob sodný (extragranulární)	10 mg	2,19
Laktosa, hydratovaná	277 mg	60,75
Talek	8 mg	1,75
Koloidní oxid křemičitý	4 mg	0,88
Kyselina stearová	2 mg	0,44
Celková hmotnost kapsle	456 mg	

Příklad 3: 300 mg tableta připravená granulováním za vlhka

Způsob výroby: Efavirenz, glykolat škrob sodný a mikrokryсталická celulosa se granulují za vlhka za použití vodného roztoku lauryl síranu sodného. Tato vlhká hmota se potom suší ve fluidním loži, lískové sušárně nebo v jiné vhodné sušičce. Suché granule mohou být potom rozemlety pro dosažení vhodné distribuce velikosti částic. Tato směs se lisuje na tablety. Tyto tablety mohou být potažené, pokud je to vhodné.

Složka	Množství na tabletu	%
Efavirenz	300 mg	50,00
Lauryl síran sodný	12 mg	2,00
Mikrokryсталická celulosa	120 mg	20,00
Glykolat škrob sodný	120 mg	20,00
Laktosa, hydratovaná	42 mg	7,00
Stearan hořečnatý	6 mg	1,00
Celková hmotnost tablety	600 mg	

Na vzorcích kapslí nebo tablet odebraných během způsobů výroby uvedených výše byly provedeny testy. Analýza kapslí a tablet byla provedena za použití postupů uvedených v USP. Test rozpouštění byl proveden za použití USP methodology přístroje 2 (lopatky při 50 rpm, 900 ml 1% roztoku lauryl síranu sodného - destilované vody při 37 °C).

Tabulka 1: Test rozpouštění kapslí - kapsle z příkladu 1:

Čas (minuty)	% rozpouštění
10	82,9
15	94,6
30	98,5
45	99,3
60	99,6

Tabulka 2: Test rozpouštění tablet - tableta z příkladu 3:

Čas (minuty)	% rozpouštění
10	78,0
15	91,5
30	100,0
45	102,1
60	102,9

Byly provedeny testy pro určení homogenity obsahu vzorků kapslí a tablet odebraných během způsobů výroby popsaných výše. Kapsle a tablety byly testovány na homogenitu obsahu za použití postupů uvedených v USP. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 3. "RSD" označuje relativní standardní odchylku a je vypočítána postupem uvedeným v USP.

Tabulka 3: Test na homogenitu obsahu

Kapsle z příkladu 1:

homogenita obsahu $100,2 \pm 1,7\%$ (průměr $\pm$ RSD)

Tablety z příkladu 3:

homogenita obsahu $104,3 \pm 0,7\%$ (průměr $\pm$ RSD)

P a t e n t o v é n á r o k y

1. Farmaceutický prostředek ve formě kapsle nebo lisované tablety v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje terapeuticky účinné množství efavirenzu a více než přibližně 10% hmotnostních činidla podporujícího rozpadavost, vzhledem k celkové suché hmotnosti farmaceutického prostředku.

2. Kapsle nebo lisovaná tableta podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m, že činidlo podporující rozpadavost je vybráno ze skupiny zahrnující modifikované škroby, kroskarmelosu sodnou, karboxymethylcelulosu vápenatou a krosповidon.

3. Kapsle nebo lisovaná tableta podle nároku 2 v y z n a č u j í c í s e t í m, že činidlo podporující rozpadavost je vybráno z jednoho nebo více modifikovaných škrobů.

4. Kapsle nebo lisovaná tableta podle nároku 3 v y z n a č u j í c í s e t í m, že modifikovaným škrobem je glykolat škrob sodný.

5. Kapsle nebo lisovaná tableta podle jakéhokoliv z předcházejících nároků v y z n a č u j í c í s e t í m, že je připravena za použití stupně granulování za vlhka, ve kterém se použije efavirenz a jeden nebo více modifikovaných škrobů, kdy modifikovaný škrob se použije ve stupni granulování za vlhka v množství od přibližně 10% do přibližně 75% hmotnostních vzhledem k celkové suché hmotnosti složek ve stupni granulování za vlhka.

6. Kapsle nebo lisovaná tableta podle jakéhokoliv z předcházejících nároků v y z n a č u j í c í s e t í m, že modifikovaný škrob se použije ve stupni granulování za vlhka v množství od přibližně 20% do přibližně 55% hmotnostních vzhledem k celkové suché hmotnosti složek ve stupni granulování za vlhka.

7. Kapsle podle jakéhokoliv z předcházejících nároků v y z n a č u j í c í s e t í m, že efavirenz je přítomen ve farmaceutické dávkové formě v množství od přibližně 5 do přibližně 1000 mg.

8. Kapsle podle jakéhokoliv z předcházejících nároků v y z n a č u j í c í s e t í m, že efavirenz je přítomen ve farmaceutické dávkové formě v množství od přibližně 5 do přibližně 500 mg.

9. Kapsle podle jakéhokoliv z předcházejících nároků v y z n a č u j í c í s e t í m, že efavirenz je přítomen ve farmaceutické dávkové formě v množství od přibližně 500 do přibližně 1000 mg.

10. Kapsle podle jakéhokoliv z předcházejících nároků v y z n a č u j í c í s e t í m, že efavirenz je přítomen ve farmaceutické dávkové formě v množství od přibližně 25 do přibližně 350 mg.

11. Kapsle podle jakéhokoliv z předcházejících nároků v y z n a č u j í c í s e t í m, že efavirenz je přítomen ve farmaceutické dávkové formě v množství od přibližně 50 do přibližně 200 mg.

12. Lisovaná tableta nebo kapsle podle jakéhokoliv z nároků 5-11 v y z n a č u j í c í s e t í m, že stupeň granulování za vlhka je proveden za přítomnosti lauryl síranu sodného.

13. Lisovaná tableta nebo kapsle podle nároku 12 v y z n a č u j í c í s e t í m, že lauryl síran sodný je přítomen v množství od přibližně 0,1% do přibližně 5% hmotnostních vzhledem k celkové suché hmotnosti složek ve stupni granulování za vlhka.

14. Lisovaná tableta podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m, že efavirenz je přítomen ve farmaceutické dávkové formě v množství od přibližně 5 do přibližně 800 mg.

15. Farmaceutická dávková forma v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje:

- (a) terapeuticky účinné množství efavirenzu;
- (b) surfaktant;
- (c) činidlo podporující rozpadavost;
- (d) pojivo;
- (e) ředidlo;
- (f) kluzné činidlo;
- (g) mazivo;

(h) volitelně další farmaceuticky přijatelné přísady;
kde činidlo podporující rozpadavost je vybráno ze skupiny zahrnující modifikované škroby, kroskarmelosu sodnou, karboxymethylcelulosu vápenatou a kros повідon a je použito v množství vyšším než přibližně 10% hmotnostních vzhledem k celkové suché hmotnosti kapsle nebo lisované tablety.

16. Způsob výroby kapsle nebo lisované tablety obsahující terapeuticky účinné množství efavirenzu a více než přibližně

10% hmotnostních glykolat škrobu sodného, vzhledem k celkové suché hmotnosti farmaceutické dávkové formy,

v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje:

- (a) granulování efavirenzu a glykolat škrobu sodného za vlhka v granulačním přístroji s vysokým stříhem za použití vodného roztoku lauryl síranu sodného;
- (b) sušení materiálu získaného ve stupni (a);
- (c) mletí materiálu získaného ve stupni (b);
- (d) mísení materiálu získaného ve stupni (c) za sucha s glykolat škrobem sodným a dalšími farmaceuticky přijatelnými přísadami; a
- (e) plnění materiálu získaného ve stupni (d) do kapslí nebo jeho lisování do tablet.

17. Způsob podle nároku 16 v y z n a č u j í c í s e t í m, že: (i) glykolat škrob sodný je ve stupni (a) přítomen v množství od přibližně 20% do přibližně 75% hmotnostních vzhledem k suché hmotnosti všech složek ve stupni granulování za vlhka; a (ii) glykolat škrob sodný je ve stupni (d) přítomen v množství od přibližně 1% do přibližně 10% hmotnostních vzhledem k suché hmotnosti všech složek ve stupni mísení za sucha.

18. Způsob podle nároku 16 v y z n a č u j í c í s e t í m, že: (i) glykolat škrob sodný je ve stupni (a) přítomen v množství od přibližně 20% do přibližně 55% hmotnostních vzhledem k suché hmotnosti všech složek ve stupni granulování za vlhka; a (ii) glykolat škrob sodný je ve stupni (d) přítomen v množství od přibližně 2% do přibližně 4% hmotnostních vzhledem k suché hmotnosti všech složek ve stupni mísení za sucha.