

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

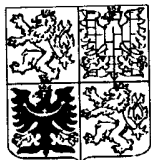
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

3053-98

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **20. 03. 97**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **26.03.96, 04.04.96**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **96/014167, 96/9607110**

(33) Země priority: **US, GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12. 05. 99**
(Věstník č. 5/99)

(86) PCT číslo: **PCT/US97/04259**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 97/35571**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

A 61 K 31/38
C 07 D 333/56

(71) Přihlášovatel:

ELI LILLY AND COMPANY, Indianapolis, IN,
US;

(72) Původce:

Arbuthnot Gordon Nelson, Indianapolis, IN,
US;
Dalder Brian Weston, West Lafayette, IN, US;
Hartauer Kerry John, Carmel, IN, US;
Luke Wayne Douglas, West Lafayette, IN,
US;
Stratford Robert Eugene Jr., Carmel, IN, US;

(74) Zástupce:

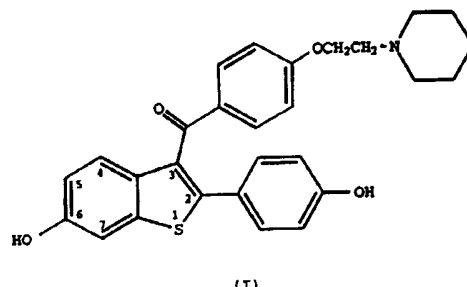
Švorčík Otakar JUDr., Hálkova 2, Praha 2,
12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Benzothiaziny, prostředky s jejich
obsahem, a způsoby, při kterých se
těchto sloučenin využívá**

(57) Anotace:

Sloučeniny vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelné soli a solváty, přičemž jde o sloučeniny ve formě částecek o určitém rozsahu velikostí. Farmaceutické přípravky, obsahující tyto sloučeniny vzorce I, a to ve směsi nebo jako složku, použití těchto sloučenin pro odstraňování palalogických jevů u lidí, včetně osteoporózy, snížené úrovně tuků v séru a karcinomu prsu.



Benzothiaziny, prostředky s jejich obsahem, a způsoby, při kterých se těchto sloučenin využívá.

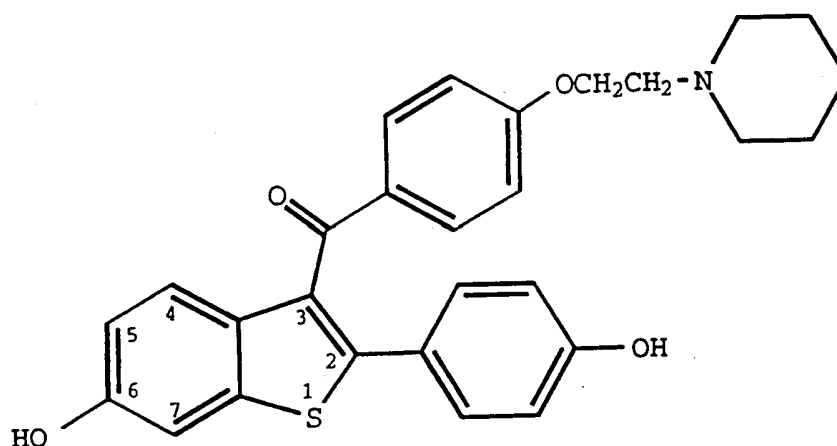
Vynález se týká farmaceutické a organické chemie a zabývá se sloučeninami benzothiofenu ve formě částec, která je vhodná pro léčení různých chorob včetně osteoporózy a při snižování obsahu tuků. Zejména se vynález týká benzothiofenů ve formě částec o velikosti v takovém rozmezí, které zvyšuje biologickou dostupnost a možnosti kontroly během výrobního procesu.

Termínem „osteoporóza“ se označuje skupina chorob, které mají rozličnou etiologii, ale které jsou charakterizovány úbytkem kostní hmoty na jednotku objemu. Důsledkem tohoto úbytku kostní hmoty a následných zlomenin je, že kosterní systém není schopen zajistit odpovídající strukturální podporu těla. Jedním z nejběžnějších typů osteoporózy je ten, který je spojen s menopauzou u žen. Většina žen ztrácí od 20 do 60 % své kostní hmoty v oblasti trámčiny kosti během tří až šesti let od skončení menstruace. Tento rychlý úbytek je obvykle spojen se zvýšením resorpce a tvarováním kosti. Nicméně resorpční cyklus je dominantní a výsledkem je ztráta hmoty kostní trámčiny. Osteoporóza je obvyklou a vážnou chorobou žen v menopauze.

Raloxifen je nyní ve třetí fázi klinických zkoušek jako lék proti osteoporóze. Indikace mimo tyto zkoušky a další data ukazují možnosti využití raloxifenu nejen při terapii osteoporózy, ale také jeho potenciální využití při snižování úrovně tuků v séru (LDL), inhibici endometriózy, fibrózy dělohy a prevence rakoviny prsu. Výhody raloxifenu jsou poněkud snižovány jeho fyzikálními vlastnostmi, které ovlivňují

jak jeho biologickou využitelnost, tak výrobu. Například je tato látka prakticky nerozpustná, což nepříznivě ovlivňuje její biologickou přístupnost. Každé zlepšení fyzikálních vlastností raloxifenu může případně nabídnout výhodnější terapii a lepší způsob výroby.

Podstatou řešení podle vynálezu je sloučenina vzorce:



(I)

a její farmaceuticky přijatelné soli a solváty, ve formě částec, přičemž tyto částčky mají největší rozměr menší, než přibližně 25 mikrometrů, a výhodně je tento rozměr od 5 do 20 mikrometrů.

Dále tento vynález zahrnuje sloučeniny vzorce I, kde má nejméně 90 % částic velikost částic menší než 50 mikrometrů a výhodně menší než 35 mikrometrů.

Vynález dále řeší farmaceutické kompozice, které obsahují samostatně nebo ve směsi jednu nebo více sloučenin vzorce I a popřípadě obsahují estrogen nebo progestin a použití těchto sloučenin samostatně nebo v kombinaci s estrogenem nebo progestinem pro zlepšení symptomů osteoporózy, snižování úrovně tuků, inhibici endometriózy, fibrózy dělohy, a prevenci rakoviny prsu.

Bylo zjištěno, že zpracováním sloučeniny vzorce I takovým způsobem, aby se velikost jejích částíček pohybovala v určitém úzkém rozmezí, může být připravena farmaceutická kompozice, jejíž aktivní složka má dobrou rozpustnost *in vitro* i dobrou biologickou přístupnost *in vivo*. Navíc k těmto žádoucím vlastnostem, mezi které patří rozpustnost a biologická přístupnost, přináší úprava velikosti částic do úzkého rozmezí signifikantní zlepšení při výrobě.

Střední velikost částic sloučeniny vzorce I, podle vynálezu je méně než asi 25 μm , výhodně mezi asi 5 a 20 μm . Dále vynález zahrnuje sloučeninu vzorce I s alespoň 90% částic o velikosti menší než asi 50 μm , výhodně menší než asi 35 μm . Výhodněji je střední rozměr částic mezi asi 5 a asi 20 mikrometrů, s nejméně 90% částic s rozměrem menším než asi 35 μm .

Odborníkům obeznámeným s technologií mletí je známo, že pokud se stanoví podmínka určité velikosti pro 90 % a více částic, představuje to omezení pro celkové rozdělení částíček podle vynálezu oproti stavu, kdy má sloučenina širší spektrum velikostí, neboť u všech mletých materiálů je variace velikostí částíček velká, ať se jedná o jakoukoliv z rozmělnovacích technologií, jako je například mletí využívající různé typy dostupných mlecích zařízení, jako jsou například kladívkový, segmentový nebo fluidní mlýn.

Vynález se rovněž zabývá farmaceutickými kompozicemi zahrnujícími samostatně nebo ve směsi sloučeninu podle vynálezu ve formě částic a jeden nebo více farmaceuticky přijatelných excipientů nebo nosičů.

Termín "solváty" představuje agregát zahrnující jednu nebo více molekul rozpuštěné látky, jako je látka vzorce I, s molekulou rozpouštědla. Typické solváty jsou vytvořeny s methylenchloridem, 1,2-dichlor-ethanem, chloroformem, a 1,2,3-trichlorpropanem.

Chemický název raloxifenu je 6-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(2-piperidinethoxy)benzoyl]benzo-[b]-thiofen. Termín "raloxifen" rovněž zahrnuje jeho soli a solváty, přičemž je dávana přednost jeho hydrochloridu.

Sloučeniny podle vynálezu mohou být vyrobeny známými postupy, jaké jsou detailně popsány v US patentech 4 133 814, 4 418 068 a 4 380 635.

Při použití pro potřeby vynálezu je dávana přednost raloxifenu HCl v nesolvátované krystalické formě, popsané v GB 2 293 382, nebo DE 19534744, přičemž má stejné charakteristiky rentgenové difrakce, jaké jsou popsány v uvedených dokumentech.

Často je možné u sloučenin, které mají špatný profil rozpustnosti, dosáhnout zlepšení jejich biologické přístupnosti zvětšením plochy povrchu vytvářených částíček. Plocha povrchu na jednotku objemu se obecně zvětšuje se zmenšující se velikostí částíček. Jsou obecně známy různé techniky rozmělnování a mletí, léčivých látek a každá z těchto technik může být obecně použita pro zmenšení velikosti částice a zvětšení povrchu částic. Rozumně se jeví názor, že nejlepší cestou pro nakládání se špatně rozpustnými sloučeninami je jejich rozmělnění na co nejmenší částice, tento proces však není vždy praktický ani žádoucí. Proces mletí má svůj ekonomický dopad nejen přímo na výrobní proces, ale rovněž má vliv na vedlejší

faktory. Například , velmi jemně mletý materiál způsobuje potíže a další náklady při plnění kapslí nebo výrobě tabletek, neboť tento materiál neteče, ale vytváří v zařízeních koláče. Tyto potíže na konci výrobního procesu způsobují nehomogenitu konečného produktu, což je u léků nepřijatelné. Navíc mechanické mletí vytváří teplo a tlak ovlivňující materiál, což může vést k chemické degradaci sloučeniny. To jsou důvody, proč je mletí využíváno jen minimálně.

Z uvedeného plyne, že vždy existuje dynamická rovnováha mezi vlastnostmi, které vedou k maximu biologické přístupnosti (velikost povrchu částice) a praktickými limity výroby. Kompromis, která zaručí výrobu „nejlepšího roztoku“, je jedinečný pro každé podmínky a požadavky.

Postupy pro stanovení velikosti částic jsou obecně známy. V následujícím textu bude popsána jedna z metod, není to však myšleno tak, že by se vynález na tuto metodu omezoval. Například může být použita obecná metoda podle US patentů 4 605 517.

Při přípravě sloučeniny vzorce I podle vynálezu ve formě částíček se při prvním orientačním stanovení velikosti částíček u sloučeniny v surovém stavu používá zařízení přizpůsobené na měření ekvivalentního průměru sférického objemu, konkrétně lze použít laserový rozptylový analyzátor distribuce velikosti částic Horiba LA900 - nebo ekvivalentní přístroj. Lze očekávat, že reprezentativní vzorek sloučeniny vzorce I obsahuje v surovém stavu částice, které mají střední průměr ekvivalentní sférickému objemu přibližně 110-200 mikrometrů, se širokou distribucí velikostí.

Poté, co je stanovena velikost částic u

sloučeniny v surovém stavu, se surová sloučenina mele, výhodně za použití segmentového mlýna za nastavení rotace mlýna a rychlosti plnění, které mají zajistit, aby se velikost částicek pohybovala v dříve uvedeném rozsahu limitů podle vynálezu. Efektivnost mletí je kontrolována za použití laserového rozptylového analyzátoru distribuce velikosti částic Horiba a konečná velikost částic je zjištěna stejným způsobem. Pokud první průchod mlýnem nezajistí požadovanou distribuci velikostí, je výhodné provést ještě jedno nebo více mletí.

Sloučenina podle vzorce I ve formě částicek v rozměrem, daných dříve uvedenými limity podle vynálezu pak je podle potřeby smíchána s excipientem nebo nosičem a, například, slisována do tablet. Tak například může být sloučenina ve formě částicek smíchána s bezvodou laktózou, monohydrátem laktózy, zesíťovaným povidonem, a poté granulována ve vodní disperzi povidonu a polysorbátu 80. Po vysušení a rozemletí může být materiál smíchán se stearátem hořečnatým a poté slisován do tablet.

Protože mají částičky v surovém stavu nebo po mletí či jiných postupech pro zmenšování velikosti částicek nepravidelný tvar, je nezbytné je charakterizovat ne prostřednictvím měření charakteristik aktuální velikosti, jako jsou tloušťka nebo délka, ale měřením vlastností částic, které se vztahují k vlastnosti vzorku s teoreticky kulovými částicemi. U částic se proto udává „ekvivalentní sférický průměr“.

Hodnoty zjištěné stanovením velkého množství „neznámých“ částicek jsou vyneseny do grafu četnosti a průměru, nebo u jiných metod hmotnosti a průměru,

obvykle tak, že se stanoví procento nebo hmotnost částic menších než je určitý průměr, ke kterému se přiřadí určitá frekvence. Tento postup poskytuje křivku reprezentující distribuci velikostí částic ve vzorku, tzn., kumulativní křivku procentuálního zastoupení částic menších než je daná velikost. Hodnoty z ní mohou být odečítány přímo nebo vyneseny na logaritmický papír, čímž dají výhodnou přímou čáru. Střední ekvivalentní sférický objemový průměr volume je 50% podnormální hodnoty.

Zjištěný střední ekvivalentní sférický průměr je tedy statistickou reprezentací teoretické částice, která má stejné vlastnosti jako „neznámá“ částice.

Jak bylo uvedeno dříve, střední ekvivalentní sférický průměr částice mleté sloučeniny vzorce I může být zjištěn za použití přístroje Horiba LA900 Laser Scattering Particle Size Distribution Analyzer. Použití hodnot z tohoto přístroje pro suspenzi částic části neznámé velikosti mohou být získány za použití kontrolního vzorku s částicemi, které mají velikost v očekávaném rozmezí odvozeném ze statistické analýzy vzorku. Několikanásobné měření kontrolního vzorku stanovilo standardní odchylku měření velikosti částice na 1,3 mikrometrů.

V dalším textu je uveden popis výroby kompozice podle vynálezu. Ve všech uvedených příkladech je sloučenina vyrobena se suroviny s pomocí segmentového mlýna a sestávala z částíček, které měly střední ekvivalentní sférický průměr přibližně 5 až 20 mikrometrů, nejméně 90 % částic mělo velikost částice menší než 35 mikrometrů.

Velikost částice redukováného raloxifenu HCl

byla změřena následujícím způsobem. Laserová analýza distribuce velikosti částic v rozptýleném světle byla použita na malém vzorku redukováného materiálu, který byl suspendován v přibližně 180 ml dispersního roztoku. Vzorek se přidává do dispergačního prostředku dokud není dosažena přijatelná úroveň ztemnění laserového světla, v tomto bodě je měřena distribuce velikostí částic. Před suspenzí vzorku byl připraven roztok dispersantu přidáním 20 kapek dispergantu Coulter 1A do nasyceného vodného roztoku raloxifenu HCl. Roztok dispergantu byl filtrován přes mikroporézní membránový filtr (0,2 mikrometry), čímž byl získán potřebný suspendovaný dispergant bez jakýchkoliv částeček.

V době pěti minut od přípravy disperze bylo provedeno trojnásobné měření velikosti částic. Toto trojnásobné měření bylo minimálním požadavkem:

- a) získání věrohodných měření a
- b) ověření, že ekvivalentní vzorkování suspendovaného materiálu bylo reprodukovatelné, tj. že suspenze se neusazovala.

Výsledky byly zaznamenávány automaticky a zobrazeny graficky jako závislost procent frekvence na maximální velikosti a souhrnných procent na maximální velikosti. Z těchto údajů byl stanoven střední ekvivalentní sférický průměr (50 % hodnot podnormálních) společně s standardní odchylkou od dříve vypočítané distribuce.

V průběhu výroby bylo zjištěno několik fyzikálních vlastností raloxifenu HCl. Mezi tyto vlastnosti patří velikost částice, velikost povrchu, sypná hmotnost práškové látky.

Pro potenciální vliv těchto vlastností na účinnost lékového produktu má největší význam rozpustnost aktivní složky ve vodě. Raloxifen HCl má rozpustnost ve vodě přibližně 0,3 mg/ml při 25 ° C a znatelně nižší hodnotu rozpustnosti umělé žaludeční šťávy (Simulated Gastric Fluid, USP) - 0,003 mg/ml, a v umělé střešní šťávy (Simulated Intestinal Fluid, USP) - 0,002 mg/ml při 37 °C. Hodnoty rozpustnosti ve vodě spadají podle klasifikace USP mezi "velmi málo rozpustné", zatímco podle současné metodiky SUPAC ("Industry Guidance Immediate Release Solid Oral Dosage Forms Pre- and Post-Approval Changes: Chemistry, Manufacturing and Controls, In Vitro Dissolution Testing, and In Vivo Bioequivalence Documentation"), připravené organizací Immediate Release Scale-Up and Post Approval Change (SUPAC), Expert Working Group of the Chemistry Manufacturing Controls Coordinating Committee (CMC CC) of the Center for Drug Evaluation and Research at the FDA) pro středně uvolňující pevné orální lékové formy, má sloučenina nízkou rozpustnost a při objemu rozpustné dávky větším než 250 ml. Vzhledem k nízké rozpustnosti může mít rychlost, při níž se léková forma rozpouští v zažívacím traktu, vliv na absorpci aktivní látky. Rychlost rozpuštění lékové formy mohou zastoupit dvě fyzikální vlastnosti léku, jsou to velikost částice a velikost povrchu. Vliv velikosti povrchu je funkcí velikosti částice a je vyjádřena v Noyes-Whitneyově rovnici:

$$dC/dt = (D/h) * (S) * (C_s - C)$$

Kde, C je koncentrace látky v čase t,

D je difúzní koeficient látky v daném médiu,

h je tloušťka difúzní vrstvy,

C_s je rozpustnost látky v difúzní vrstvě při nasycení a

S je efektivní velikost povrchu částic látky. Pro ověření vlivu velikosti částice/velikosti povrchu u částic raloxifenu HCl při rozpouštění in vitro, bylo získáno mnoho různých vzorků s různou distribucí velikostí částic prostřednictvím rekrystalizace a dalšími modifikacemi s pomocí různých technologií mletí. Následující tabulka obsahuje příslušná data, která zahrnují hodnoty velikosti částic získané laserovou světelnou difrakcí, hodnoty velikosti povrchu částic získané adsorcí dusíku s následným výpočtem podle rovnice BET (Brunauer, Emmett, Teller).

Tabulka 6

Vzorek číslo#	Technologie mletí	Velikost povrchu (m ² /g)	Střední velikost částic (μm)	90% menších než (μm)
#1	Mikronizováno	6,09	3,9	6,8
#2	Rekrystalizováno	2,28	8,4	13,9
#3	Mleto kulovým mlýnem	2,10	23,3	55,3
#3	Mletá kaše	0,45	48,1	89

Tyto čtyři vzorky byly ručně naplněny do kapslí tak, aby obsahovaly 60,0 mg raloxifenu HCl a podrobeny testům rozpustnosti v 0,1% vodném roztoku polysorbátu 80 s použitím přístroje USP II, s rychlostí lopatek 50 ot/min. Hodnoty byly odečítány po 10, 20, 30 a 45, čímž byl získán profil rozpustnosti.

Tabulka 7

Vzorek # 1 (mikronizovaný)		Lot #2 (kontrolní)	
čas (min)	rozpuštěno %	čas (min)	%
rozpouštění			
10	51	10	41
20	68	20	60
30	78	30	68
45	88	45	74

Vzorek#3	(kulový mlýn)	Vzorek#4	(mletá kaše)
čas (min)	rozpuštěno %	čas (min)	(%)
rozpouštění			
10	31	10	15
20	45	20	27
30	54	30	35
45	64	45	49

Bylo zjištěno, že rozložení profilů rozpustnosti je výsledkem distribuce různých velikostí částic ve vzorcích, přičemž hodnoty se pohybují od 25 % do 80 % rozpuštěné látky v průběhu 30 minut. Za účelem ověření těchto rozdílů absorpcí in vivo, byly dále dělány zkoušky na krysách Fischer 344. Krysy dostaly dávku stejných vzorků raloxifenu ve stravě (0,4% hmot.) po dobu sedmi dnů. Koncentrace plasmy s nekonjugovaným raloxifenem byla stanovována HPLC pro všechny čtyři vzorky. Následující tabulka ukazuje získanou vynikající lineární korelaci mezi procenty raloxifenu HCl rozpuštěného během 10 nebo 30 minut při testu rozpouštění in vitro vůči odpovídající ploše pod křivkou (AUC, ng-h/ml) hodnot získaných u krys pro každý ze vzorků.

Tabulka 8

Vzorek	Rozpuštěno v 10 min %	Rozpuštěno v 30 min %	AUC (ng-h/ml)
#1-Mikronizováno	50	78	10056
#2-Rekrystaliz.	41	68	8037
#3-Ml. na kulovém mlýnu	31	55	5743
#4-Mletá kaše	15	35	3329

Tato korelace výsledků in vitro a in vivo podporuje výběrovou schopnost použití rozpustnosti, stejně jako

zdůrazňuje nutnost sledování jak distribuce velikostí částic, tak velikosti povrchu část účinné látky. Další vyhodnocování těchto dat ukazuje, že hodnoty velikosti částic koreluje lépe s rozdíly zaznamenanými u dat rozpustnosti a absorpci in vivo. Lze to vysvětlit na základě Noyes-Whitneyovy rovnice, která uvádí vztah mezi rozpustností a efektivní velikostí povrchu. Je jisté, že měřením velikosti povrchu adsorpcí dusíku u různých typů mletého raloxifenu nelze předpovídat efektivní velikost povrchu částice, dostupné pro rozpouštědlo. Tento fakt lze demonstrovat srovnáním rekrystalizovaného (kontrolního) vzorku (#2) a vzorku mletého na kulovém mlýnu (#3). Mají sice velmi podobné hodnoty velikosti povrchu, 2,28 a 2,10 m²/g, ale rekrystalizovaný vzorek má jemnější střední velikost částic - 8,4 μm ve srovnání s 23,3 μm u vzorku mletého na kulovém mlýnu. Mikrofotografie SEM částic ze vzorku mletého na kulovém mlýnu ukazují, že tyto částice mají velmi nepravidelný povrch s velkým množstvím prasklin a štěrbin, které způsobí zvětšení povrchu při měření adsorpcí dusíku, ale nezajistí povrch využitelný rozpouštěcím médiem, což má za následek nižší účinnost povrchu. To vysvětluje lepší korelaci rozdílů ve velikosti částic k rozdílům absorpce in vitro a in vivo ve srovnání s velikostí povrchu obou vzorků. Na základě těchto zjištění bylo rozhodnuto použít distribuci velikostí částic jako kontrolní parametr pro zajištění stálého působení lékových produktů s ohledem na uvolňování složek léku.

Pro další výzkum vlivu velikosti částic raloxifenu HCL na účinnost léků, měřený rozpustností in vitro a absorpcí in vivo, byly provedeny testy s jednotlivou dávkou a zjišťováním závislosti koncentrace plasmy na čase u opic druhu Cynomolgus. Zkouška srovnávala absorpci dvou vzorků raloxifenu,

které měly střední velikost částic 48,1 a 9,0 μm . Ze vzorků byly připraveny granulační matrice, které odpovídaly granulím lisovaným do tablet pro podávání lidem. Navíc byl vzorek a velikostí částic 9,0 μm zpracován technologií segmentového mlýna, která představuje žádoucí komerční způsob zpracování. Tabulka sumarizuje hodnoty velikosti částic dvou vzorků.

Tabulka 9

Vzorek/					Střední
Granulace	Technologie	Méně než	Méně než	Méně než	Velikost
Vzorek#	mletí	10% pod	50 % pod	90 % pod	částice
		μm	μm	μm	
Vz.5A	Kaše	11,4	44,1	90	48,1
Vz.5B	Segmenty	3,2	8,6	15,1	9,0

Pro potřeby přípravy profilu rozpouštění byly granulované produkty ručně naplněny do kapslí, tak, aby bylo dosaženo ekvivalentu 60 mg raloxifen hydrochloridu. Dále jsou uvedeny hodnoty rozpustnosti získané ve vodném prostředí s přísadou 0,1% Tweenu, při rychlosti lopatek 50 ot./min.

Tabulka 10

Vzorek 5A (mletá kaše)

Čas (min) Rozpuštěno %

10	33
20	55
30	65
45	74

Vzorek 5B (segmentový mlýn)

Čas (min.)	Rozpuštěno %
10	63
20	91
30	95
45	97

Tyto rozdíly v distribuci velikosti částic opět dávají vznik znatelným rozdílům v profilu rozpustnosti ve vodném roztoku 0,1% polysorbátu 80. Při testech na opicích se použilo křížového způsobu testování s periodickým opakováním aby se eliminovaly rozdíly způsobené variabilitou testovaných zvířat. Následující tabulka 11 ukazuje střední průměrné celkové koncentrace raloxifenu v plasmě po orálním dávkování 25 mg/kg opicím.

Tabulka 11.

Vzorek 5A (mletá kaše)

Čas (hod)	ng celkového raloxifenu/ml plasmy
1,4	78
3,6	67
8,2	81
12,1	60
24,3	45
30	32
36,4	22
48,6	14

Vzorek 5B (segmentový mlýn)

Čas(hod)	ng raloxifenu/ml plasmy
1,4	108
3,6	84
8,2	121
12,1	95
24,3	70
30	51
36,4	34
48,6	23

Jak je zřejmé ze srovnání koncentrací plasmy s časovou závislostí v tabulce 11, prostředek s jemnější velikostí částic aktivní látky zajišťuje vyšší koncentraci celkového raloxifenu v plasmě ve všech časech, kdy bylo měření prováděno. Vynikající absorpce z prostředku s jemnější velikostí částic se projevuje jak v rychlosti, tak rozsahu absorpce, jak je ukázáno v následujícím souhrnu farmakokinetických parametrů.

Vzorek číslo	Cmax (ng/ml)	AUC (ng-hlml)
5A (9,0 μ m)	131	3608
5B (48,1 μ m)	96	2357

Zjištěné rozdíly byly shledány jako signifikantní na základě statistické analýzy (AUC, $p < 0,005$ a Cmax, $p < 0,02$). Tato hodnota je dalším důkazem kritického vlivu distribuce velikosti částic na biologickou využitelnost. Test rovněž potvrzuje výběrovou schopnost metody rozpouštění in vitro a její vztah k absorpci in vivo. Opět rozdíly zjištěné u profilu rozpouštění in vitro přecházejí v rozdíly při absorpci in vivo.

Na základě uvedených zjištění a získaných

hodnot fyzikálních vlastností byla specifikována velikost částice. Podle vynálezu by střední velikost částice, stanovená laserovou světelnou difrakcí, měla být menší než přibližně 25 μm . Navíc by 90% objemu částic mělo mít velikost pod 50 μm , což dovoluje charakterizovat rozložení velikostí. Výhodně se velikost částic pohybuje mezi přibližně 5 a přibližně 20 μm , a 90% částic má velikost menší než přibližně 35 μm . Pro ověření uvedeného rozsahu velikostí byly vyrobeny v segmentovém mlýně vyrobeny základní vzorky, vzorky s dostupnou extrémní velikostí částic byly zpracovány do tablet a ty byly podrobeny zkouškám rozpustnosti in vitro. Pro jednu zkoušku bylo použito šest základních vzorků raloxifenu HCl (cca. 1 kg) a toto množství bylo zpracováno do tablet s obsahem 60 mg raloxifenu HCl. Tyto tablety byly použity pro F8zi III klinických zkoušek. Hodnoty velikosti částic použitých vzorků jsou shrnuty v následující tabulce 12.

Tabulka 12

(všechny velikosti částic jsou uvedeny v μm)

	Méně než	Méně než	Méně než	Střed
Vzorek	10 %	50 %	90 %	
6	2	6	12	6
7	3	8	21	10
8	3	11	31	15
9	3	12	30	14
10	2	5	10	6
11	3	9	23	

Profily rozpustnosti ve vodném 0,1% polysorbátu 80 pro všech těchto šest vzorků ve formě tablet je srovnatelný ve všech případech. Navíc všechny vzorky vykazovaly relativně rychlé rozpouštění, s hodnotami vyššími než 90 % rozpuštěné látky v průběhu 20 minut. V tabulce 13 jsou uvedeny odpovídající hodnoty.

Tabulka 13

Rozpouštění (%) raloxifenu HCl z potahovaných tablet

	Vzorek číslo					
	6	7	8	9	10	11
Čas (min)						
10	89,2	88,1	81,1	74,5	84,1	80,5
20	92,3	92,6	95,4	91,3	96,0	93,7
30	93,2	93,9	97,0	93,3	96,3	94,0
45	93,0	94,1	98,4	93,9	96,1	94,6

Pro statistické vyhodnocení rozpustnosti jako funkce velikosti částic byl použit software JMP (Statistical and Graphics Guide Software, SAS, Institute, Inc., Cary, North Carolina) a byl vytvořen diagram, kde byla vynesena % rozpustnosti jako funkce průměrné velikosti částice pro každý vzorek.

Rozptyl zjištěný v diagramu v souvislosti s vysokou p-hodnotou (0,81) podporuje závěr, že nad touto hranicí velikostí částic již se ztrácí signifikantní vliv velikosti částic na rozpustnost. Podobné analýzy byly provedeny v jiných časech, 10, 30 a 45 minut, s vypočítanou p-hodnotou 0,11, 0,76, a 0,40. Tyto vysoké p-hodnoty zároveň se sledování jak negativního tak pozitivního sklonu při různých časech znovu podporují závěr, že stanovení rozmezí velikostí částic je průkazné.

Další podobná zkouška byla provedena se sedmi vzorky s různou distribucí velikostí částic suroviny, z každého z nich byly vyrobeny 60 mg tablety. Hodnoty velikostí částic pro tyto vzorky jsou uvedeny v tabulce 14.

Tabulka 14

(všechny velikosti částic jsou uvedeny v μm)

	Méně než	Méně než	Méně než	Střed
Vzorek	10 %	50 %	90 %	
70B	3,3	14,5	39,3	18,8
70E	2,8	10,5	26,3	13,0
70F	3,4	16,0	50,2	22,9
71B	3,1	12,9	38,9	17,8
71D	2,8	10,1	25,6	12,6
71G	3,3	14,6	42,1	19,6
71H	2,9	11,1	28,2	13,7

Hodnoty rozpustnosti získaná ve vodném roztoku 0,1% polysorbátu 80 pro těchto sedmi vzorků, z nichž byly vyrobeny tablety, jsou uvedeny v následující tabulce.

Tabulka 15.

Rozpuštěný (%) raloxifen HCl

	Vzorek číslo						
	70B	70E	70F	71B	71D	71G	71H
Čas (min)							
10	76	81	73	76	75	61	68
20	94	96	91	93	88	85	91
30	98	99	95	98	91	88	95
45	99	99	97	99	97	97	98

Stejně jako u předchozího souboru testů distribuce velikostí částic, podporují srovnatelné profily rozpouštění získané s pro tuto distribuci velikostí částic vymezení rozsahu velikostí částic podle vynálezu. Ze zřejmého vztahu mezi rozpustností in vitro a absorpcí in vivo vyplývá, že rozmezí distribuce velikostí částic podle tohoto vynálezu přináší překvapivě konsistentní charakteristiky absorpce/biologické přístupnosti in vivo .

Dalším důležitým aspektem k úloze velikosti částic v rozpustnosti in vitro a absorpci in vivo, je jejich úloha při různých výrobních operacích při výrobě lékových forem. Velikost částic zajišťuje dopravu molekuly léku na místo vstřebávání v zažívacím traktu, umožňuje však také lepší řízení výrobního kroku mokré granulace během výroby tablet. Řízením velikosti částic se omezuje různá spotřeba vody, potřebná pro vyvolání odpovídajícího průběhu granulace. Udržováním velikostí částic v dříve uvedeném rozmezí určuje množství vody, která mohou být zanesena do manuálů pro rutinní výrobní postupy. Granulační krok je běžným postupem při výrobě mnoha tablet a kapslí a je obvykle prováděn tak, že se přidává voda, čímž se přivodí konec granulace. Další výrobní operací, závislou na konci granulace, je mletí vysušeného granulovaného materiálu a distribuce velikosti částic získaných granulací. Bylo zjištěno, že velikost přicházejících částic aktivní látky má vliv na konečné rozložení velikosti v suchých mletých aglomerátech vytvořených během granulace. Při neměnném množství vody způsobí hrubší distribuci výslednou jemnější rozložení velikostí suchých mletých aglomerátů. Příliš jemné rozložení během granulace vede špatnému průběhu granulace a znemožňuje kontrolu hmotnosti jednotlivých tablet během lisovacího kroku. Z toho plyne, že úzké rozmezí distribuce velikostí částic, již dříve zmíněné, způsobí, že proces je přístupnější automatizaci tím, že se omezí změny v objemech vody potřebných pro průběh granulačního kroku a výrobu suchých mletých granulí s odpovídajícím rozložením velikostí částic, čímž se omezí vyřazování tablet během lisování z důvodu nepřijatelné hmotnosti.

Předkládaný vynález rovněž uvádí způsoby

použití sloučenin vzorce I v inhibici. Toto použití zahrnuje inhibici osteoporózy, léčení a prevenci karcinomu prsu, prevenci fibrózy dělohy, endometriózy, a snižování sérového cholesterolu.

Termín "účinné množství" zde používaný znamená množství sloučeniny vzorce I, které je schopné zeslabit symptomy různých patologických okolností, zde uvedených. Specifická dávka sloučeniny používané podle vynálezu musí být samozřejmě stanovena na základě konkrétním podmínek případu, což například zahrnuje, jaká látka a jakou cestou je podávána, stav pacienta, druh léčené choroby. Obvyklá denní dávka obsahuje netoxickou úroveň dávky od 10,0 mg do 1000 mg/den sloučeniny podle vynálezu. Je dávana přednost denní dávce, která se obvykle pohybuje od 50 mg do 150 mg/den.

Vedle hydrochloridových solí vytváří sloučenina podle vynálezu farmaceuticky akceptovatelnou kyselé a bazické adiční soli s širokým spektrem organických a anorganických kyselin a zásad, včetně fyziologicky přijatelných solí, které jsou často používány ve farmaceutické chemii. Tyto soli jsou rovněž součástí vynálezu. Typickými anorganickými kyselinami, které vytvářejí tyto soli jsou kyselina bromovodíková, jodovodíková, dusičná, sírová, fosforečná a fosforitá a podobné. Mohou být rovněž použity soli odvozené od organických kyselin, jako jsou alifatické mono- a dikarboxylové kyseliny, fenyl substituované alkanové kyseliny, hydroxyalkanové a hydroxyalkandikarboxylové kyseliny, aromatické kyseliny, alifatické a aromatické sulfonové kyseliny. Tyto farmaceuticky přijatelné soli tedy zahrnují acetát, fenylacetát, trifluoroacetát, akrylát, sůl kyseliny askorbové, benzoové, chlorbenzoové, dinitrobenzoové, hydroxybenzoové,

methoxybenzoové, methylbenzoové, o-acetoxybenzoové, naphthalen-2-benzoové, bromid, sůl kyseliny isomáselné, phenylmáselné, Q-hydroxymáselné, sůl kyseliny butin-1,4-diové, hexin-1,4-diové, kaprát, kaprylát, chlorid, sůl kyseliny skořicové, citronové, mravenčí, fumarové, glykolové, heptanové, hippurové, mléčné, malonát, maleát, hydroxymaleate, malonate, mandelát, mesylát, nikotinové, isonikotinové, dusičné, šťavelové, ftalové, terefalové, fosforečné, monohydrogenfosforečné, dihydrogenfosforečné, metafosforečné, pyrofosforečné, propionové, fenylpropionové, salicylové, dekandiové, jantarové, suberát, sírové, bisulfate, pyrosulfate, sulfite, bisulfite, sulfonate, benzensulfonové, p-bromofenylsulfonové, chlorbenzensulfonové, ethansulfonové, 2-hydroxyethansulfonové, methansulfonové, naftalen-1-sulfonové, naftalen-2-sulfonové, p-toluen-sulfonové, xylensulfonové, vinné, a podobně. Ovšem přednost se dává adiční soli HCl.

Farmaceuticky přijatelné kyselé= adiční soli se obvykle připravují reakcí sloučeniny s ekvimolárním množstvím nebo přebytkem kyseliny.

Sloučeniny podle vynálezu může být aplikovány různými cestami, tj. orálně, rektálně, transdermálně, subkutánně, intravenózně, intramuskulárně a intranasálně. Tyto sloučeniny jsou výhodně vytvářeny před jejich aplikací, jejich výběr je záležitostí lékaře. Dalším tématem tohoto vynálezu je farmaceutická kompozice obsahující účinné množství sloučeniny vzorce I nebo jejích farmaceuticky přijatelných solí, případně obsahujících účinné množství estrogenu nebo progestinu a farmaceuticky přijatelný nosič, rozpouštědlo nebo excipient.

Celkové množství účinné složky v těchto

prostředcích představuje od 0,1% do 99,9% hmotnostních prostředku. Termínem „farmaceuticky přijatelný“ jsou myšleny nosiče, rozpouštědla, excipienty a soli, které musí být kompatibilní s dalšími složkami prostředku a nesmí škodit jejich příjemci.

Farmaceutické prostředky podle vynálezu lze vyrobit známými postupy s použitím dobře známých a snadno dostupných přísad. Například ze sloučeniny vzorce I, s přídavkem nebo bez estrogenu nebo progestinu, může být vyroben prostředek s běžnými excipienty, rozpouštědly nebo nosiči a zformován do tablety, kapsle suspenze, prášku a podobně. Příkladem excipientu, rozpouštědla nebo nosiče, které jsou vhodné pro přípravu takového prostředku jsou: plnidla a nastavovadla jako jsou škrob, cukry, manitol a deriváty křemíku; vázací činidla jako jsou karboxymethylcelulóza a další deriváty celulosy, algináty, želatina, a polyvinyl-pyrrolidon; zvlhčovací činidla, jako je glycerol; činidla pro rozpadavost uhličitan vápenatý a hydrogenuhličitan sodný a zesíťovaný povidon; činidla pro zpomalení rozpouštění, jako je parafín; urychlovače resorpce, jako jsou kvartérní amoniové sloučeniny, povrchově aktivní činidla jako jsou cetylalkohol, polysorbát 80, glycerolmonostearát; adsorpční nosiče jako jsou kaolin a bentonit; a lubrikanty jako jsou mastek, stearát vápenatý a hořečnatý a pevné polyethylenglykoly.

Sloučeniny rovněž mohou být připraveny jako tinktury a roztoky pro pohodlné orální použití nebo jako roztoky vhodné pro parenterální aplikaci například intramuskulárně, subkutánně nebo intravenózně. Sloučeniny jsou velmi vhodné do prostředků s pozvolným uvolňováním složek a podobných. Prostředky proto mohou být vytvořeny tak, aby

uvolňovaly jsou aktivní složku jen nebo přednostně v určitých fyziologických umístěních, případně během delší časové periody. Povlaky, obaly a ochranné povrchy mohou být vytvořeny například z polymerních sloučenin nebo vosků.

Sloučenina vzorce I, samotná nebo v kombinaci s dalšími farmaceutickými činidly může být obvykle zapracována do běžného prostředku. Následující příklady prostředků jsou pouze ilustrativní a nejsou zamýšleny pro vymezení limitů vynálezu.

P r o s t ř e d k y

V následujících prostředcích má raloxifen HCl velikost částic podle vynálezu.

Prostředek 1: Želatinové kapsle

Tvrdé želatinové kapsle byly vyrobeny za použití následujících látek:

Složka	Množství (mg/kapsle)
Raloxifen HCl	10,0 - 1000
Škrbc, NF	0 - 650
Tekutý škrob	0 - 650
Silikonová tekutina 350 cSt	0 - 15

Shora zmíněný prostředek může být změněn v souladu se zdůvodněnými změnami. Prostředek ve formě tablet je vyroben za použití uvedených složek:

Prostředek 2: Tablety

Složka	Množství (mg/tableta)
Raloxifen HCl	2,5 - 1000
Celulóza, mikrokrytalická	200 - 650
Oxid křemičitý, kouřový	10 - 650
Kyselina stearová	5 - 15

Složky jsou smíšeny a slisovány do tablet. Alternativně mohou tablety obsahovat každá 2,5 - 1000 mg Raloxifenu a jsou vyrobeny následujícím způsobem:

Prostředek 3: Tablety

Složka	Množství (mg/tableta)
Raloxifen HCl	25 - 1000
Škrob	45
Celulóza, mikrokrytalická	35
Polyvinylpyrolidon (jako 10% roztok ve vodě)	4
Karboxymethylcelulóza, sodná sůl	4,5
Stearát hořečnatý	0,5
Mastek	1

Raloxifen, škrob a Celulóza se protlačí sítem č. 45 mesh U.S. a dobře se smísí. Se získaným práškem se smísí roztok polyvinylpyrolidonu a získané částice se prosejí sítem č. 14 mesh U.S. Takto vyrobené granule se vysuší při 50°-60° C a prosejí sítem č. 18 mesh U.S. Karboxymethylcelulóza, škrob, stearát hořečnatý a mastek, předem proseté přes síto č. 60 mesh U.S. se pak přidají do granulí, které jsou po promíchání slisovány do tablet v přístroji.

Suspenze s obsahem 0,1 - 1000 mg léku na 5 ml dávky se vyrobí následujícím způsobem:

Prostředek 4: Suspenze

Složka	Množství (mg/5 ml)
Raloxifen HCl	0,1 - 1000 mg
Karboxymethylcelulóza	50 mg
Sirup	1,25 mg
Roztok kyseliny benzoové	0,10 ml
Ochucovadlo	q.v.
Barvivo	q.v.
Čištěná voda do	5 ml

Přípravek byl proset před síto č. 45 mesh U.S. a smíchán se sodnou solí karboxymethylcelulózy a sirupem, čímž vznikla jemná pasta. Roztok kyseliny benzoové, ochucovadlo a barvivo byly rozpuštěny s trochou vody a přidány za míchání. Bylo přidáno potřebné množství vody pro dosažení žádaného objemu.

Aerosolový roztok se připraví následujícím způsobem

Prostředek 5: Aerosol

Složka	Množství (% hmotnostních)
Raloxifen HCl	0,25
Ethanol	25,75
Nosný plyn 22 (Chlorodifluormethan)	70,00

Raloxifen se smísí s ethanolem a směs se přidá po částech do nosného plynu 22, ochladí na 30° C, a přenesse do plnicího přístroje. Požadované množství se naplní do nerezového kontejneru a rozředí zbytkem nosného plynu. Nakonec se nainstaluje rozprašovač.

Čípky jsou připraveny následujícím způsobem:

Prostředek 6: Čípky

Složka (mg/čípek)	Množství
Raloxifen HCl	250
Glyceridy nasycených mastných kyselin	2,000

Raloxifen se proseje přes síto č. 60 mesh U.S. a suspenduje v glyceridech nasycených mastných kyselin, předem rozpuštěných s minimálním množstvím tepla. Směs se potom nalije do forem na čípky o nominální kapacitě 2 g a nechá se vychladnout.

Intravenózní prostředek se připraví následujícím způsobem:

Prostředek 7: Intravenózní roztok

Složka	Množství
Raloxifen HCl	50 mg
Isotonický roztok	1 000 ml

Roztok raloxifenu se intravenózně aplikuje pacientovi rychlostí asi 1 ml za minutu.

Prostředek 8: Kombinovaná kapsle I

Složka	Množství (mg/kapsle)
Raloxifen HCl	50
Premarin	1
Avicel pH 101	50
Škrob 1500	117,50
Silikonový olej	2
Tween 80	0,50
Cab-O-Sil	0,25

Prostředek 9: Kombinovaná kapsle II

Složka	Množství (mg/kapsle)
Raloxifen HCl	50
Norethylnodrel	5
Avicel pH 101	82,50
Škrob 1500	90
Silikonový olej	2
Tween 80	0,50

Prostředek 10: Kombinovaná tableta

Složka	Množství (mg/kapsle)
Raloxifen HCl	50
Premarin	1
Kukuřičný škrob NF	50
Povidon, K29-32	6
Avicel pH 101	41,50
Avicel pH 102	136,50
Zesíťovaný povidon XL10	2,50
Stearát hořečnatý	0,50
Cab-O-Sil	0,50

Prostředek 11:

Složka	Množství (mg/kapsle)
Raloxifen HCl	60-150
Polyvinylpyrrolidon	15,75
Polysorbát 80	5,25
Laktóza bezvodá	264,62
Zesíťovaný	31,5
polyvinylpyrrolidon	
Kyselina stearová	5,25
Stearát hořečnatý	2,63

Směs raloxifenu HCl, laktosy, a část zesíťovaného polyvinylpyrrolidonu se granuluje s vodným roztokem polyvinylpyrrolidonu a polysorbátu 80. Granule se

vysuší, zmenší na vhodnou velikost a smísí s kyselinou stearovou, stearátem hořečnatým a zbylým zesíťovaným polyvinylpyrrolidonem. Směs se pak slisuje do samostatných tablet.

Prostředek 12:

Složka	Množství (mg/kapsle)
Raloxifen HCl	60-150
Polyvinylpyrrolidon	15,75
Polysorbát 80	5,75
Laktóza bezvodá	132,06
Dextrosa	132,06
Zesíťovaný polyvinylpyrrolidon	31,5
Kyselina stearová	5,25
Stearát hořečnatý	2,63

Směs raloxifenu HCl, bezvodé laktosy, dextrosy, a části zesíťovaného polyvinylpyrrolidonu se granuluje v alkoholickém roztoku polyvinylpyrrolidonu a polysorbátu 80. Granule se vysuší, zmenší na vhodnou velikost a smísí se stearátem hořečnatým, kyselinou stearovou, a zbytkem zesíťovaného polyvinylpyrrolidonu. Směs se slisuje do samostatných tablet.

Prostředek 13:

Složka	Množství (mg/kapsle)
Raloxifen HCl	60-150
Hydroxypropylcelulóza	16,00
Laurylsulfát sodný	10,00
Dextróza	154,00
Zesíťovaná sodná sůl karboxymethylcelulózy	16,00
Stearát hořečnatý	4,00

Směs raloxifenu HCl, dextrózy a zesíťované sodné soli karboxymethylcelulózy se granuluje ve vodném roztoku hydroxypropylcelulózy a laurylsulfátu sodného. Granule se vysuší, zmenší se na vhodnou velikost a smísí se stearátem hořečnatým. Směs se slisuje do samostatných tablet.

Prostředek 14:

Složka	Množství (mg/kapsle)
Raloxifen HCl	30,00
Laktóza bezvodá	144,00
Laktóza, sprejově sušená	36,00
Polyvinylpyrrolidon	12,00
Polysorbát 80	2,40
Zesíťovaný	14,40
polyvinylpyrrolidon	
Stearát hořečnatý	1,20

Směs raloxifenu HCl, bezvodé laktosy, sprejově sušené laktosy, a části zesíťovaného polyvinylpyrrolidon se granuluje s vodným roztokem polyvinylpyrrolidonu a polysorbátu 80. Granule se vysuší, zmenší se na vhodnou velikost a smísí se stearátem hořečnatým a zbylým zesíťovaným polyvinylpyrrolidonem. Směs se slisuje do samostatných tablet a hmotnosti 240mg.

Prostředek 15:

Složka	Množství (mg/kapsle)
Raloxifen HCl	30,00
Laktóza bezvodá	160,00
Hydroxypropylcelulóza	11,00
Průxamer	7,00
Zesíťovaná sodná sůl	23,00
karboxymethylcelulosy	
Kyselina stearová	2,00

Stearát hořečnatý 4,00

Směs raloxifenu HCl, bezvodé laktosy, a zesíťované sodné soli karboxymethylcelulózy se granulují ve vodném roztoku průxameru a hydroxypropylcelulósy. Granule se vysuší, zmenší se na vhodnou velikost a smísí se stearátem hořečnatým a kyselinou stearovou. Směs se slisuje do samostatných tablet s hmotností tablety 240 mg.

Prostředek 16:

Složka	Množství (mg/kapsle)
Raloxifen HCl	30,00
Laktóza	89,00
Dextróza	89,00
Hydroxypropyl methylcelulosa	10,00
Laurylsulfát sodný	5,00
Zesíťovaná sodná sůl polyvinylpyrrolidonu	12,00
Kyselina stearová	5,00

Směs raloxifenu HCl, laktosy, dextrosy, a zesíťovaného polyvinylpyrrolidonu se granulují ve vodném roztoku hydroxypropylmethylcelulózy a sodné soli laurylsulfátu. Granule se vysuší, zmenší se na vhodnou velikost a smísí se kyselinou stearovou. Směs se slisuje do samostatných tablet s hmotností tablety 240 mg.

Prostředek 17:

Složka	Množství (mg/kapsle)
Raloxifen HCl	60,00
Laktóza bezvodá	156,00
Polyvinylpyrrolidon	7,20
Polysorbát 80	7,20

Zesíťovaná sodná sůl	7,20
polyvinylpyrrolidonu	
Stearát hořečnatý	2,40

Směs raloxifenu HCl, bezvodé laktózy a zesíťovaného polyvinylpyrrolidonu se granuluje ve vodném roztoku polyvinylpyrrolidonu a polysorbátu 80. Granule se vysuší, zmenší se na vhodnou velikost a smísí se stearátem hořečnatým. Směs se slisuje do samostatných tablet s hmotností tablety 249 mg.

Prostředek 18:

Složka	Množství (mg/kapsle)
Raloxifen HCl	60,00
Laktóza bezvodá	120,00
Laktóza, sprejově sušená	30,00
Polyvinylpyrrolidon	12,00
Polysorbát 80	2,40
Zesíťovaná sodná sůl	14,40
polyvinylpyrrolidonu	
Stearát hořečnatý	1,20

Směs raloxifenu HCl, bezvodé laktózy, sprejově sušené laktózy a části zesíťovaného polyvinylpyrrolidonu se granuluje ve vodném roztoku polyvinylpyrrolidonu a polysorbátu 80. Granule se vysuší, zmenší se na vhodnou velikost a smísí se stearátem hořečnatým a zbývajícím zesíťovaným polyvinylpyrrolidonem. Směs se slisuje do samostatných tablet s hmotností tablety 240 mg.

Prostředek 19:

Složka	Množství (mg/kapsle)
Raloxifen HCl	60,00
Mannitol	77,00
Dextrosa	73,00
Hydroxypropyl methylcelulosa	7,00
Polysorbát 80	4,00
Glykolát škrobu, sodná sůl	14,00
Kyselina stearová	4,00
Stearát hořečnatý	1,00

Směs raloxifenu HCl, mannitolu, dextrosy, a sodné soli glykolátu škrobu se granuluje ve vodném roztoku polysorbátu 80 a hydroxypropylmethylcelulosity. Granule se vysuší, zmenší se na vhodnou velikost a smísí s kyselinou stearovou a stearátem hořečnatým. Směs se slisuje do samostatných tablet s hmotností tablety 240 mg.

Prostředek 20:

Složka	Množství (mg/kapsle)
Raloxifen HCl	150,00
Laktóza bezvodá	41,00
Laktóza, sprejově sušená	10,25
Polyvinylpyrrolidon	11,50
Polysorbát 80	2,30
Zesíťovaná sodná sůl polyvinylpyrrolidonu	13,80
Stearát hořečnatý	1,15

Směs raloxifenu HCl, bezvodé laktosy, sprejově sušené laktosy, a části zesíťovaného polyvinylpyrrolidonu se granuluje ve vodném roztoku polyvinylpyrrolidonu a polysorbátu 80. Granule se

vysuší, zmenší se na vhodnou velikost a smísí se stearátem hořečnatým a zbývajícím zesíťovaným polyvinylpyrrolidonem. Směs se slisuje do samostatných tablet s hmotností tablety 230 mg.

Prostředek 21:

Složka	Množství (mg/kapsle)
Raloxifen HCl	150,00
Laktóza, sprejově sušená	56,00
Polyvinylpyrrolidon	7,00
Polysorbát 80	1,20
Zesíťovaná sodná sůl polyvinylpyrrolidonu	13,80
Stearát hořečnatý	2,00

Směs raloxifenu HCl, sprejově sušené laktosy, a části zesíťovaného polyvinylpyrrolidonu se granuluje ve vodném roztoku polyvinylpyrrolidonu a polysorbátu 80. Granule se vysuší, zmenší se na vhodnou velikost a smísí se stearátem hořečnatým a zbývajícím zesíťovaným polyvinylpyrrolidonem. Směs se slisuje do samostatných tablet s hmotností tablety 230 mg.

Prostředek 22:

Složka	Množství (mg/kapsle)
Raloxifen HCl	150,00
Laktóza, bezvodá	52,40
Polyvinylpyrrolidon	11,50
Polysorbát 80	4,60
Polyethylenglykol 8000	11,50

Směs raloxifenu HCl a bezvodé laktózy se granuluje ve vodném roztoku polyvinylpyrrolidonu a

polysorbátu 80. Granule se vysuší, zmenší se na vhodnou velikost a smísí s polyethylenglykolem 8000. Směs se slisuje do samostatných tablet s hmotností tablety 230 mg.

Kapsle mohou být vyrobeny za použití složek a postupů popsaných dále:

Prostředek 23:

Složka	Množství (mg/kapsle)
Raloxifen HCl	30,00
Laktóza, sprejově sušená	178,30
Laurylsulfát sodný	4,60
Zesíťovaný	9,20
polyvinylpyrrolidon	
Hydroxypropyl	6,90
methylcelulosa	
Koloidní oxid křemičitý	1,00

Směs raloxifenu HCl, sprejově sušené laktosy, a zesíťovaného polyvinylpyrrolidonu se granuluje ve vodném roztoku laurylsulfátu sodného a hydroxypropylmethylcelulosy. Granule se vysuší, zmenší se na vhodnou velikost a smísí s koloidním oxidem křemičitým. Tato směs se naplní do tvrdých želatinových kapslí velikosti 3 za použití běžného zařízení na výrobu kapslí, přičemž každá kapsle obsahuje 230 mg konečné směsi.

Prostředek 24

Složka	Množství (mg/kapsle)
Raloxifen HCl	60,00
Laktóza, sprejově sušená	148,30
Laurylsulfát sodný	4,60
Zesíťovaný	9,20

polyvinylpyrrolidon	
Hydroxypropyl	6,90
methyleelulosa	
Koloidní oxid křemičitý	1,00

Směs raloxifenu HCl, sprejově sušené laktosy, a zesítovaného polyvinylpyrrolidonu se granuluje ve vodném roztoku laurylsulfátu sodného a hydroxypropylmethyleelulosity. Granule se vysuší, zmenší se na vhodnou velikost a smísí s koloidním oxidem křemičitým. Tato směs se naplní do tvrdých želatinových kapslí velikosti 3 za použití běžného zařízení na výrobu kapslí, přičemž každá kapsle obsahuje 230 mg konečné směsi.

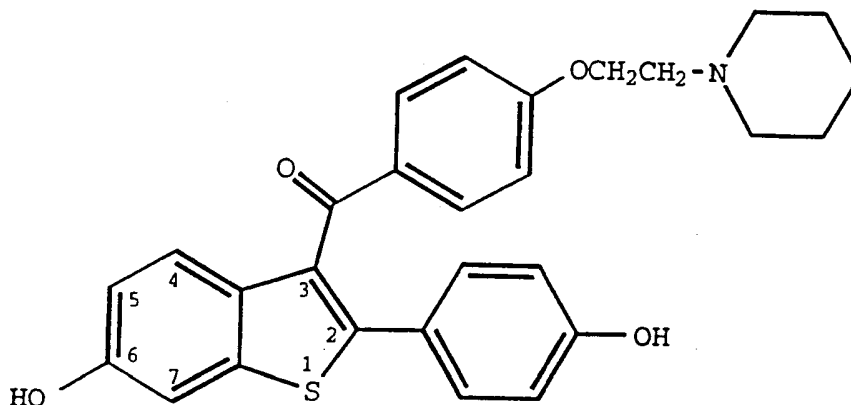
Prostředek 25:

Složka	Množství (mg/kapsle)
Raloxifen HCl	150,00
Laktóza, sprejově sušená	58,30
Laurylsulfát sodný	4,60
Zesítovaný	9,20
polyvinylpyrrolidon	
Hydroxypropyl	6,90
methyleelulosa	
Koloidní oxid křemičitý	1,00

Směs raloxifenu HCl, sprejově sušené laktosy, a zesítovaného polyvinylpyrrolidonu se granuluje ve vodném roztoku laurylsulfátu sodného a hydroxypropylmethyleelulosity. Granule se vysuší, zmenší se na vhodnou velikost a smísí s koloidním oxidem křemičitým. Tato směs se naplní do tvrdých želatinových kapslí velikosti 3 za použití běžného zařízení na výrobu kapslí, přičemž každá kapsle obsahuje 230 mg konečné směsi.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina vzorce I



(I)

a její farmaceuticky přijatelné soli a solváty, **vyznačující se tím**, že je ve formě částec, které mají střední velikost menší než asi 25 μm .

2. Sloučenina podle nároku 1, jejíž částecy mají střední velikost v rozmezí od asi 5 do asi 20 μm .

3. Sloučenina podle nároku 1 nebo 2, jejíž alespoň 90% částec má velikost menší než asi 50 μm .

4. Sloučenina podle nároku 3, jejíž alespoň 90% částec má velikost menší než asi 35 μm .

5. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 4, kterou je raloxifen hydrochlorid.

6. Sloučenina podle nároku 5, kterou je nesolvátovaný krystalický hydrochlorid, který má následující rentgenogram, získaný při záření mědi:

02.03.99

d-interval (Å)	I/I ₀ (x100)
13,3864	71,31
9,3598	33,16
8,4625	2,08
7,3888	7,57
6,9907	5,80
6,6346	51,04
6,1717	29,57
5,9975	5,67
5,9135	9,87
5,6467	38,47
5,4773	10,54
5,2994	4,74
4,8680	4,03
4,7910	5,98
4,6614	57,50
4,5052	5,75
4,3701	9,03
4,2516	69,99
4,2059	57,64
4,1740	65,07
4,0819	12,44
3,9673	22,53
3,9318	100,00
3,8775	9,07
3,7096	33,38
3,6561	21,65
3,5576	3,36
3,5037	7,97
3,4522	18,02
3,4138	4,65
3,2738	10,23
3,1857	8,90
3,1333	6,24

3,0831	9,43
3,0025	12,13
2,9437	4,96
2,8642	7,70
2,7904	11,95
2,7246	3,05
2,6652	3,32
2,5882	7,7

7. Farmaceutický prostředek, **vyznačující se tím**, že obsahuje samostatně nebo ve směsi sloučeninu podle kteréhokoliv z nároků 2 až 5 a jednu nebo více farmaceuticky přijatelných přísad ze skupiny, zahrnující nosiče, rozpouštědla a excipienty.

8. Farmaceutický prostředek, **vyznačující se tím**, že obsahuje samostatně nebo ve směsi sloučeninu podle nároku 1 nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl, nebo její solvát, v kombinaci s alespoň jednou farmaceuticky přijatelnou přísadou ze skupiny zahrnující nosiče, rozpouštědla a excipienty

9. Způsob zvýšení biologické přístupnosti při léčení osteoporózy raloxifenem, **vyznačující se tím**, že se osobě, která toto léčení potřebuje, podává účinné množství sloučeniny vzorce I podle kteréhokoliv z nároků 1 až 6, nebo farmaceutický prostředek podle nároků 7 nebo 8.

10. Způsob zvýšení biologické přístupnosti při snižování úrovně tuků v séru raloxifenem, **vyznačující se tím**, že se osobě, která toto léčení potřebuje podává účinné množství sloučeniny vzorce I podle kteréhokoliv z nároků 1 až 6 nebo farmaceutický prostředek podle nároků 7 nebo 8.

11. Způsob zvýšení biologické přístupnosti při prevenci rakoviny prsu raloxifenem, **vyznačující se tím**, že se osobě, která to potřebuje, podává účinné množství sloučeniny vzorce I podle kteréhokoliv z nároků 1 až 6 nebo farmaceutický prostředek podle nároků 7 nebo 8.

12. Výrobek **vyznačující se tím**, že obsahuje obalový materiál a farmaceutický prostředek, zmíněný obalový materiál obsahuje označení, že uvedený farmaceutický prostředek je vhodný pro inhibici patologických jevů u lidí a uvedený farmaceutický prostředek obsahuje samostatně nebo ve směsi sloučeninu podle kteréhokoliv z nároků 1 až 5.