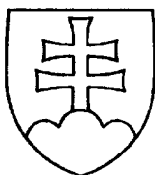


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

277 898

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶:

A 61 K 9/30

A 61 K 9/42

A 61 K 31/545

(21) Číslo prihlášky: 4033-91

(22) Dátum podania: 23.12.91

(31) Číslo prioritnej prihlášky: GB8711432
GB8802926

(32) Dátum priority: 14.05.87, 09.02.88

(33) Krajina priority: GB, GB

(43) Dátum zverejnenia: 12.08.92

(45) Dátum oznámenia o udelení vo Vestníku: 11.07.95

(86) Číslo PCT:

(73) Majiteľ patentu: GLAXO GROUP LIMITED, Greenford, Middlesex, GB;

(72) Pôvodca vynálezu: James Michael Bernard, Ware, Hertfordshire, GB;
Elliott Leonard Geoffrey, Ulverston, Cumbria, GB;

(54) Názov vynálezu: Prípravok obsahujúci axetil cefuroxím vo forme častíc a spôsob jeho výroby

(57) Anotácia:

Farmaceutický prípravok s obsahom axetil cefuroxímu vo forme častíc, ktoré sú potiahnuté jednoliatym potťahom, odolným voči vode, skladajúcim sa z lipidov alebo zmesi lipidov, nerozpustných vo vode a slúžiacich na zakrytie horkej chuti účinnej zložky pri perorálnom podávaní. Potťah sa rozpadá a rozpúšťa pri kontakte s gastrointestinálnou tekutinou. Spôsob výroby prípravku spočíva v dispergovaní častíc axetil cefuroxímu v roztopenom lipide alebo zmesi lipidov, disperzia sa atomizuje za vzniku častíc s jednoliatym potťahom a vzniknuté častice sa oddelia.

Oblasť techniky

Vynález sa týka farmaceutického prípravku, ktorý obsahuje 1-acetoxyetyléster cefuroxímu so schváleným názvom "axetil cefuroxím".

Doterajší stav techniky

Podľa britského patentového spisu č. 1453049 je cefuroxím účinné širokospektrálne antibiotikum s vysokou účinnosťou proti širokému okruhu grampozitívnych i gramnegatívnych mikroorganizmov. Táto vlastnosť je potencionovaná vysokou stabilitou látky vzhľadom na β -laktamáz, ktoré produkujú mnohé gramnegatívne mikroorganizmy. Cefuroxím a jeho soli sa podávajú hlavne v injekčnej forme, pretože sa zle vstrebávajú z gastrointestinálneho traktu.

V Britskom patentovom spise č. 1571683 bola opísaná esterifikácia karboxylovej skupiny cefuroxímu, ktorá vedie k vzniku 1-acetoxyetylového esteru s názvom axetil cefuroxím so zvýšenou účinnosťou pri orálnom podávaní. Prítomnosť 1-acetoxyetylovej esterifikačnej skupiny vedie k výraznej absorpcii látky z gastrointestinálneho traktu. Táto esterifikačná skupina je však ďalej hydrolyzovaná enzýmami prítomnými napríklad v sére, alebo v tkanivách tela, čo vedie ku vzniku aktívneho antibiotika v podobe kyseliny. Britský patentový spis č. 2127401 opisuje výhodnú amorfnú formu axetil cefuroxímu.

Pretože axetil cefuroxím možno podávať perorálne, rozširujú sa tým terapeutické možnosti cefuroxímu.

Bežný spôsob podávania tohto antibiotika je vo forme granúl podávaných vo forme roztoku, suspenzie, alebo len zapíjaných dúškom vody. Roztok alebo suspenzia granúl, napríklad v podobe sirupu, je bežne používaný pri podávaní antibiotík deťom. Axetil cefuroxím má neobvyčajne horkú chuť, ktorá dlho pretrváva a ktorú nie je možné zakryť pridaním sladidiel alebo látok s príchuťou.

Okrem toho má axetil cefuroxím, tak v kryštalickej podobe, ako aj vo vyššie uvedenej amorfnej podobe, sklon vytvárať želatínovú hmotu pri styku s vodným prostredím. Tento gélujúci efekt je závislý od teploty a objavuje sa pri teplotách 37 °C, čo je fyziologická teplota, pri ktorej sa orálne podávané granule rozpúšťajú. Tam, kde je po použití pomerne malá disperzia axetil cefuroxímu do okolitého vodného prostredia, je nebezpečenstvo, že axetil cefuroxím je prítomný v podobe gélu. Tvorba takéhoto gélu môže viesť k zlému rozpúšťaniu axetil cefuroxímu, tým k zlému vstrebávaniu z gastrointestinálneho traktu a tým k nízkej dostupnosti látky. V prípade, že ide o granule, je výhodnejšie použiť častice s malým priemerom s veľkou povrchovou plochou, a tým predísť takémuto gélovaniu.

Pri formovaní axetil cefuroxímu do granúl je veľmi dôležité zabrániť látke, aby sa uvoľnila do akejkoľvek formy vodnej suspenzie, hoci by to bolo aj v ústach. Takéto problémy možno minimalizovať tým, že pri formovaní axetil cefuroxímu do granúl sa tieto granule potiahnu lipidovou vrstvou s obmedzenou priepustnosťou pre vodu. Akákoľvek medzera v potažovaní znamená, že horká chuť nie je dostatočne zakrytá, a je teda nutné, aby potaž bol celistvý.

Zistilo sa, že mimoriadne horkú chuť axetil cefuroxímu pri podávaní možno odstrániť tým, že sú častice potiahnuté celistvým lipidovým potažom, ktorý je v zá-

sade nerozpustný vo vode, ale ľahko rozpustný v gastrointestinálnej tekutine. Takto potiahnuté častice neuvolňujú horký axetil cefuroxím v ústach, ale rozpadnú sa pri kontakte s gastrointestinálnou tekutinou, čo vedie k rýchlemu uvoľneniu látky a jej rozpusteniu v gastrointestinálnom trakte.

V britskom patentovom spise č. 2081092 bolo opísané potažovanie voskom (teda lipidom) za účelom zakrytia horkej chuti liečivých látok. Od strany 1, riadok 4 po stranu 2, riadok 5, je opísané použitie voskových potažov, ktoré však vedú k zlej rozpustnosti liečivých látok v zažívacom systéme, čo je dokumentované príkladom penameciliínu potiahnutého lipidmi obsahujúcimi hydrogenovaný ricínový olej, ako je opísané v britskom patentovom spise č. 1323161; v britskom patentovom spise č. 2081092 je návrh ako obísť tento problém, totiž zmiešaním voskov s materiálmi, ktoré napučiavajú vo vode. Tento postup je celkom nevhodný pre axetil cefuroxím, pretože pokiaľ je rozpustený, musí si podržať schopnosť zakryť horkú chuť počas doby skladovania, čo je 14 dní. Ak by boli použité na potažovanie granúl látky napučiavajúce vo vode, potom by došlo k strate krycieho účinku potažovania, pretože doba skladovania vo vodnom prostredí je príliš dlhá.

Potažovanie bolo až doteraz použité pre voľne sypké prášky (viď napríklad US patent č. 3247065) a na prípravu liečivých látok so spomaleným uvoľňovaním, ktoré môžu byť formované ako tablety alebo kapsule (viď napríklad US patent č. 3146167). Tieto výrobky majú všeobecne väčšiu veľkosť častíc, ako by bolo prijateľné pre vodnú suspenziu pri perorálnom podávaní. Vzhľadom na skutočnosť, že:

i/ použité lipidové potažovanie vedie k spomalenému uvoľňovaniu liečivých látok;

ii/ v britskom patentovom spise č. 2081092 bol riešený problém nízkej biologickej dostupnosti liečivých látok s voskovými potažmi;

iii/ je známa skutočnosť, že axetil cefuroxím má sklon vytvárať gély, čo vedie k následnej zlej absorpcii látky v gastrointestinálnom trakte - je zvlášť prekvapujúce, že častice axetil cefuroxímu potiahnuté jednodielnym lipidovým potažom sa rýchlo dispergujú a rozpúšťajú v gastrointestinálnom trakte, čo umožňuje dosiahnuť prijateľnú hladinu pre biologickú dostupnosť.

Podstata vynálezu

V jednom uskutočnení vynálezu bol použitý prípravok skladajúci sa z axetil cefuroxímu vo forme častíc vybavených jednodielnym, vode odolným potažom z lipidu alebo zmesi lipidov nerozpustných vo vode. Tento potaž slúžil na to, aby zakryl horkú chuť pri perorálnom podávaní, ale bol rozpustný v kontakte s tekutinou v gastrointestinálnom trakte.

Preto, aby sa dosiahlo zakrytie horkej chuti častíc axetil cefuroxímu, a bol tak vhodný na perorálne podanie, bolo treba voliť lipidy s takou teplotou topenia, ktorá je dostatočne vysoká, aby zabránila roztaveniu potažu v ústach, pretože to by viedlo k uvoľneniu granúl s horkou chuťou. Teplota topenia však nesmie byť príliš vysoká, aby nedošlo pri potažovaní častíc k chemickej degradácii alebo k roztopeniu základnej látky. Preto lipid alebo zmes lipidov používaná vo vynáleze má obvykle teplotu topenia od 30 do 80 °C, optimálne od 40 do 70 °C. V prípade použitia amorfného

axetil cefuroxímu v prípravku, má lipid alebo zmes lipidov teplotu topenia od 45 do 60 °C.

Medzi vhodné lipidy patria masťné kyseliny, ich alkoholové monohydráty, netuhnúce oleje, tuky, vosky, steroly, fosfolipidy a glykolipidy. Môže ísť o tuky s vysokou molekulovou hmotnosťou (C_{10-30}) s nerozvetveným reťazcom nasýtených a nenasýtených alifatických kyselín, ako je kyselina stearová alebo palmitová; môže ísť o triglyceridy s vysokou molekulovou hmotnosťou (C_{10-30}) alifatických kyselín, ako je glyceryl trilaurát alebo glyceryl trimyristát; môže ísť o čiastočne hydrogenovaný rastlinný olej ako je bavlníkový olej alebo sójový olej; môže ísť tiež o vosky, ako napríklad včelí vosk alebo karnaubský vosk; alebo alifatické alkoholy s nerozvetveným reťazcom s vysokou molekulovou hmotnosťou (C_{10-30}) ako je stearylalkohol alebo cetylalkohol; alebo môže ísť o zmes všetkých. Zmes masťných kyselín s vysokou molekulovou hmotnosťou ako je zmes kyseliny stearovej a palmitovej; zmes nerozvetvených alifatických alkoholov s vysokou molekulovou hmotnosťou ako je cetostearyl; zmesi čiastočne hydrogenovaného bavlníkového a sójového oleja a zmes alifatických kyselín a esterov glycerolu, ako je zmes kyseliny stearovej a trilaurátu glycerolu, to sú všetky príklady, ktoré možno použiť. Zvlášť výhodná kombinácia lipidov s dobrou biologickou dostupnosťou, fyzikálnymi vlastnosťami a kompatibilitou s axetil cefuroxímom je kyselina stearová s prímiesou kyseliny palmitovej v hmotnostnom pomere v rozsahu 3:7 až 7:3, optimálne okolo 1:1.

Prípravok podľa vynálezu môže obsahovať axetil cefuroxím v kryštalickej forme, alebo výhodnejšie v amorfnej forme opísanej v britskom patentovom spise č. 2127401.

Ak je to potrebné, axetil cefuroxím môže byť potiahnutý podkladovou látkou s krycimi vlastnosťami. Toto podkladové pokrytie má slúžiť na to, aby chránilo axetil cefuroxím, ktorý môže byť chemicky citlivý na poľahové lipidy.

Látka na podkladový poťah by mala byť rozpustná vo vode a výhodne schopná tvoriť tenký film. Do tejto skupiny patria polysacharidy ako je maltodextrín, alkylcelulózy ako je metyl alebo etylcelulóza, hydroxyalkylcelulózy (napríklad hydroxypropylcelulóza alebo hydroxypropylmetylcelulóza), polyvinylpyrrolidón a polyméry na báze kyseliny metakrylovej. Možno ich použiť ako pre prostredie s vodou, tak i bez vody. Zvlášť výhodný je maltodextrín. Na poľahovanie lipidmi sa bežne používajú častice pokryté podkladovým poťahom, v ktorých je axetil cefuroxím prítomný v koncentrácii 10 až 30 % hmotnostných, najčastejšie 20 % hmotnostných.

Lipidom poľahované častice v tomto vynáleze obsahovali od 5 do 90 %, výhodne od 5 do 50 % a optimálne od 5 do 30 % hmotnostných axetil cefuroxímu. V tých prípadoch, kde bol axetil cefuroxím vybavený podkladovým povlakom, obsahovali lipidom poľahované častice 5 až 15 % hmotnostných axetil cefuroxímu; tam, kde predbežné poľahovanie nebolo nutné, obsahovali častice od 10 do 30 % hmotnostných axetil cefuroxímu.

Všeobecne možno povedať, že častice, pri ktorých sa robilo jednotlivé lipidové poľahovanie s cieľom zakryť horkú chuť axetil cefuroxímu, mali priemer menší ako 250 mikrometrov. Žiaduce bolo, aby sa potiahnuté častice pohybovali od 1 do 250 mikrometrov. Veľkosť potiahnutých častíc je veľmi dôležitý faktor vzhľadom na biologickú dostupnosť axetil cefuroxímu a pre prijateľnosť tohto výrobku na perorálne podávanie, ak sú totiž častice väčšie ako 250 mikrometrov v priemere, vzniká

v ústach nepríjemný pieskovitý pocit. Farmaceutické výrobky v tomto vynáleze boli preto väčšinou v podobe potiahnutých častíc s priemerom menším ako 100 mikrometrov, to znamená v rozmedzí od 20 do 100 mikrometrov s optimom medzi 30 a 60 mikrometrov. Amorfný axetil cefuroxím možno pripraviť podľa popisu v britskom patentovom spise č. 2127401, totiž formovaním v dutých mikrosférach s priemerným objemom v rozsahu 5 až 50 mikrometrov pomocou metódy sušenia rozprašovaním.

Potiahnuté častice v tomto vynáleze možno bežne pripraviť atomizáciou disperzie daného axetil cefuroxímu v roztavenom lipide s následným ochladením potiahnutých partikul a tento proces predstavuje ďalší charakteristický rys vynálezu. Disperziu možno vytvoriť pridaním hrubého axetilu cefuroxímu k roztavenému lipidu alebo zmesi lipidov, alebo naopak zmiešaním ingredientov disperzie v tuhom stave a potom roztavením lipidov alebo zmesi lipidov.

Hrubý axetil cefuroxím možno dispergovať v roztavenom lipide pomocou známej techniky, ako je napríklad miešacie zariadenie s veľkým strihovým namáhaním. Všeobecne by teplota roztaveného lipidu mala byť o 10 až 20 °C vyššia ako jeho teplota topenia.

Zvlášť výhodná disperzia na prípravu lipidom potiahnutých častíc axetil cefuroxímu je disperzia axetil cefuroxímu v zmesi kyseliny stearovej a palmitovej v pomere 3:7 až 7:3 celkovej hmotnosti, optimálny pomer je okolo 1:1. Roztavená disperzia je rozprašená tak, aby vznikli lipidom potiahnuté častice axetil cefuroxímu pri následnom schladení. Použité techniky zahŕňujú bežné spôsoby rozprašovania ako je otočný rozprašovač, tlaková dýza, pneumatická dýza a sonická dýza.

Zvlášť vhodné usporiadanie pre štandardné rozprašovanie pri lyofilizácii predstavuje použitie pneumatickej dýzy a zvlášťnej pneumatickej dýzy pre dve tekutiny s vonkajším alebo vnútorným miešaním. V britskom patentovom spise č. 1412133 je opísaná táto technika dýzy s vnútorným miešaním dvoch tekutín.

Pri rozprašovanom postupe za použitia rozprašovacej dýzy s vnútorným miešaním dvoch tekutín, čo je výhodné hľadisko vynálezu, je roztavená lipidová disperzia s cefuroxímom väčšinou privádzaná do rozprašovacej hlavy pri teplote v rozmedzí 60 až 80 °C s optimálnou teplotou 65 až 75 °C, i keď presná teplota závisí od jednotlivého lipidu, ktorý bol použitý. Rozprašovací plyn privádzaný do dýzy môže byť vzduch alebo inertný plyn ako je bezvodý dusík. Teplota plynu je všeobecne v rozmedzí od 60 do 90 °C, najlepšie medzi 70 až 85 °C, pričom presná teplota bude závisieť od jednotlivého lipidu, ktorý bol použitý. Zistilo sa, že teplota, pri ktorej má byť udržiavaná roztopená disperzia pri poľahovacom procese, je v rozsahu 10 až 20 °C nad teplotou topenia lipidu alebo zmesi lipidov, ak má zmes mať požadovanú viskozitu pri rozprašovaní. Preto, aby boli získané potiahnuté častice s požadovanou veľkosťou, bolo treba sledovať tlak potrebný na rozprašovanie.

Potiahnuté častice boli stužené a zachytené známymi technikami. Potiahnuté častice boli obvykle stužené aplikáciou studeného prúdu vzduchu alebo bezvodým dusíkom do rozprašovacej komôrky. Teplota pri schladzovaní sa pohybovala okolo 0 až 30 °C, najlepšie 5 až 20 °C dokiaľ nedošlo k stuhnutiu častíc. Výrobok bol zberaný pomocou cyklónového separátora, pracho-

vého filtra, alebo tiažovým zrýchlením.

Tam, kde bol axetil cefuroxím pred disperziou lipidovým materiálom poťahovaný podkladovým poťahom, používali sa bežné poťahovacie postupy, napríklad poťahovanie rozprašovaním za použitia generátora fluidnej vrstvy, ďalej odstredivé poťahovanie fluidnou vrstvou, alebo rozprašovacie sušiarne, či poťahovanie v rotačnom granulátore. Vo výrobkoch, kde sú častice potiahnuté lipidom podľa postupov opísaných vyššie, je koncentrácia axetil cefuroxímu po predbežnom poťahovaní a v roztopenej disperzii obvykle v rozmedzí od 20 do 80 % hmotnostných, najlepšie 35 až 65 % hmotnostných. Lipidové poťahovanie potom predstavuje 20 až 80 %, najlepšie 35 až 65 % hmotnostných potiahnutých častíc v závislosti od postupu.

Takto vzniknutý výrobok možno použiť ako farmaceutický prípravok na perorálne podávanie a môže byť v podobe suspenzie, alebo ako suchý výrobok na rozpustenie vo vode alebo inom vhodnom vehikule pred použitím, alebo na priame zapitie vodou alebo iným vhodným roztokom. Tieto výrobky sú pripravené bežnými postupmi použitím farmaceuticky prijateľných prísad ako sú stabilizátory suspenzie a spojivá, napríklad alkyceľulózy ako je metylcelulóza, hydroxyalkylcelulózy ako je hydroxypropylcelulóza a hydroxypropylmetylcelulóza, natrium karboxycelulóza alebo ich zmesi, preželatínizovaný kukuričný škrob alebo polyvinylpyrrolidón; plnivá ako je sacharóza, škrob, laktóza a mikrokryštalická celulóza; adsorbenty a stekucovacie pomôcky ako je talok, oxid hlinitý a oxid kremičitý; emulzifikačné látky a zahusťovadlá ako je lecitín alebo stearát hliníka; povrchovoaktívne látky ako je lauryl-sulfát sodný alebo neionizované kopolyméry polyoxyetylén-polyoxypropylénu; konzervačné prostriedky ako sú metyl alebo propyl hydroxybenzoáty alebo kyselina sorbová; farbivá ako je oxid titaničitý - jeho pigmenty, lakové farbivá a pigmenty oxidu železitého; aromatizujúce prostriedky ako je mentol; a objemové sladidlá ako je sorbitol a sacharóza alebo umelé sladidlá ako je cukerin a glutamát sodný.

Pokiaľ ide o aditíva v tuhej forme, potom je možné zmiešať ich s časticami používanými vo vynáleze do suchej zmesi, alebo možno z aditív vytvoriť pomocné granule na zmiešanie s časticami podľa vynálezu, ale najvhodnejšie je granulovať parikule podľa vynálezu spolu s aditívami pomocou bežných postupov.

Pri týchto granuláčnych postupoch sa používajú známe granulátory ako je rozprašovací granulátor, rotačný granulátor, odstredivý granulátor fluidnej vrstvy, rýchlobežné miešacie granulátory, ďalej extrúzne a rozmeľovacie techniky. Sušenie sa uskutočňuje známymi postupmi, napríklad v granulátore alebo v sušiackej peci, či v teplovzdušnej sušiarne. Je samozrejme žiaduce, aby boli granule pripravené takým postupom, ktorý zaistí vznik granúl určitej veľkosti; to možno docieľiť bežným upravením podmienok granulácie a prípadne, ak to je nutné, tiež triedením granúl.

Tam, kde ide o farmaceutický prípravok na perorálne podanie v podobe suspenzie, mal by byť rozpustený vo vodnom alebo nevodnom vehikule, ktoré je ale kompatibilné s lipidom použitým pri poťahovaní. Prijateľné nevodné vehikulum pre suspenziu zahŕňa napríklad mandľový olej, frakcionovaný kokosový olej alebo olejové estery.

Ďalšie uskutočnenie vynálezu sa zaoberá farmaceutickým prípravkom obohateným o viacero farmaceutických nosičov alebo pomocných látok.

Zvlášť sa treba zaoberať tými granulami na perorálne

podávanie, ktoré obsahujú axetil cefuroxím ako už bolo opísané, ale s prídavkom jednej alebo viacerých farmaceutických pomocných látok. Tieto pomocné látky zahŕňujú predovšetkým sladidlá, napríklad sacharózu. Môžu byť prítomné ďalšie farmaceuticky prijateľné pomocné látky vrátane tých, ktoré boli už opísané vyššie. Granule boli pripravené konvenčnými postupmi opísanými vyššie. Granulácia bola dosiahnutá napríklad zmiešaním jednotlivých zložiek a granuláciou s vodou. Výsledná granula sa nechala prejsť sitom s cieľom odstrániť príliš veľké častice. Žiadaná granula mala mať priemer pod 1000 mikrometrov a zvlášť výhodná bola granula pod 800 mikrometrov.

Pokiaľ boli častice vytvorené vo vodnom prostredí, javilo sa to výhodné na perorálne podanie pre vysokú koncentráciu, ktorá napomáhala udržiavať krycie schopnosti lipidového poťahu vzhľadom na horkú chuť vlastnej látky. Tak napríklad, vodné prostredie môže obsahovať cukor ako je sacharóza v koncentrácii od 50 do 85 % hmotnostných, najlepšie 60 až 80 % hmotnostných. Takýto roztok možno včleniť do granúl obsahujúcich hrubý výrobok opísaný vo vynáleze. V prípade sacharózy, táto môže zároveň slúžiť ako sladidlo aj konzervačný prostriedok.

Farmaceutické výrobky vo vynáleze upravené na perorálne podanie ako suspenzie, treba pripraviť s dostatočným množstvom vody. Suspenziu možno pripraviť buď ako viacdávkové balenie obsahujúce od 500 mg cefuroxímu, alebo ako jednotlivé balenia obsahujúce jednu dávku so 100 až 1000 mg cefuroxímu.

Dávky používané na liečenie ľudí sa pohybujú v rozmedzí 100 až 3000 mg cefuroxímu na deň, to znamená 250 až 2000 mg cefuroxímu na deň u dospelých a 125 až 1000 mg cefuroxímu na deň pre dieťa, aj keď presná dávka bude okrem iného závisieť od frekvencie podávania.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Axetil cefuroxím použitý v nižšie uvedených príkladoch je rozprašený suchý amorfný materiál s vysokou čistotou pripravený podľa britského patentového spisu č. 2127401, kde priemerný objem jednotlivých častíc je v rozmedzí 5 až 50 mikrometrov (μm).

Revel A je komerčný druh jedlej kyseliny stearovej, Hyfac je komerčný druh kyseliny stearovej a Dynasan 112 je glyceryl trilaurát a Dynasan 114 je glyceryl trimiristát. Revel A, Hyfac, Dynasan 112 a Dynasan 114 sú obchodné názvy. Millipor, Tween Quantimet sú registrované ochranné známky.

Kyselina stearová BPC je charakterizovaná ako zmes mastných kyselín, hlavne stearovej a palmitovej, podľa British Pharmaceutical Codex (1973). V "National Formulary XV, 1980" v Spojených štátoch je kyselina stearová špecifikovaná tak, že by nemala obsahovať menej kyseliny stearovej ako 40 %, kyseliny palmitovej nie menej ako 40 % a nie menej ako 90 % oboch kyselín.

Na meranie veľkosti častíc, ako ho uvádza príklad 1 až 3 bol použitý optický mikroskop, počítač (Coulter) a laserový rozptyl svetla.

1. Optický mikroskop: malá vzorka lipidom potiahnutého materiálu bola položená na mikroskopické sklíčko spolu s roztokom silikónu a pri 100 násobnom zväčšení počítaná v zornom poli mikroskopu Imanco FMS.

Z každej várky boli pripravené dve sklíčka a počítaťné deväť polí na sklíčku. Častice boli triedené podľa britskej štandardnej štvorcovej siete (BS 3406, 1961) a priradené do pásmových veľkostí v rozmedzí od 60 μm do 7.5 μm. Bol zaznamenaný celkový počet v každej pásmovej veľkosti a tieto hodnoty slúžili na výpočet hodnoty priemerného objemu (VDM) podľa nasledujúceho vzorca:

$$\frac{\sum_{i=1}^m N(x_i) x_i^4}{\sum_{i=1}^m N(x_i) x_i^3}$$

$N(x_i)$ = počet v danej pásmovej veľkosti

x_i = stred pásmovej veľkosti

2. Čítač (Coulter): malá vzorka lipidom potiahnutého materiálu bola suspendovaná v disperznej látke (Coulter) na mikroskopickom sklíčku. Množstvo zodpovedajúce tejto vzorke bolo pridané do meracej kadičky čítača (Coulter) s obsahom 1 % roztoku chloridu sodného v destilovanej vode prefiltrovanej cez 0,45 μm Milliporový filter, takže koncentračný index čítača (model TALL) registruje medzi 5 až 10 %. Obsah kadičky bol potom vystavený pôsobeniu ultrazvuku počas 30 sekúnd, vložený do čítača (Coulter) a miešaný 1 minútu pred odčítaním. Počítané boli častice v pásmových veľkostiach v rozsahu 8,0 μm až 128 μm. Počítanie bolo opakované po celkovom 4 minútovom miešaní.

Pre každú pásmovú veľkosť boli zaznamenané hodnoty jedno a štvorminútového počítania, a tie slúžili na výpočet VMD (vzorec je opísaný v metóde 1).

Meranie bolo opakované od začiatku prípravy vzorky po minimálne päť rôznych vzoriek z každej várky. Hodnota jednotlivých vzoriek bola získaná z priemeru piatich VMD hodnôt.

Ak nie je uvedené inak, všetky hodnoty priemerného objemu uvedené v tomto dokumente boli merané na Coulter čítači.

3. Laserový rozptyl svetla: 5 mg vzorky lipidom potiahnutého materiálu bolo pridaných k 5 ml 0,25 % Tween 80 v destilovanej vode a podrobené ultrazvuku počas 60 sekúnd. Tuba so vzorkou bola dvakrát prevrátená, aby sa premiešal jej obsah a potom po kvapkách pridávaná do meracej komôrky Malvern 3600 E-typ Partikle Sizer, kým nebolo dosiahnuté zatienenie lúča 0,2. Odčítanie bolo robené po jednej a štyroch minútach miešania vzorky v komôrke.

Pre každú vzorku bola vypočítaná hodnota VMD. Merania boli robené na minimálne piatich vzorkách z každej várky a vypočítaná priemerná hodnota.

Priklad 1

Disperzia skladajúca sa z amorfneho axetil cefuroxímu (150 g) a práškovej kyseliny stearovy BPC (850 g) bola pripravená roztopením lipidu a pridaním axetil cefulorixmu za miešania, pričom teplota roztopeného lipidu bola udržiavaná pri teplote o 15 °C vyššej ako je jeho teplota topenia.

Roztopená disperzia lipid/cefuroxím bola načerpaná do lyofilizačného rozprašovacieho prístroja pomocou peristaltickej pumpy a rozprašená pomocou dýzy pre dve tekutiny s vnútorným miešaním [rozmery výstupnej dýzy 2,54 mm (hubica kvapaliny) a 3,81 až 4,57 mm (prstencová rozprašovacia fluidná hubica)], kde teplota vzduchu bola 65 až 70 °C a rozprašovací tlak okolo 345 kPa. Výrobok bol potom prudko ochladený prúdom

vzduchu do komôrky pri laboratórnej teplote a stužený výrobok bol potom zberaný v cyklónovom separátore.

Priklad 2

Disperzia skladajúca sa z amorfneho axetil cefuroxímu (150 g) a práškovej kyseliny stearovy BPC (850 g) bola pripravená tak, že boli zmiešané oba ingrediencie a potom sa zmes zahriala a udržiavala na teplote o 15 °C vyššej, ako je teplota topenia lipidu.

Roztopená disperzia lipid/cefuroxím bola načerpaná do lyofilizačného rozprašovacieho prístroja rýchlosťou 300 až 500 ml/minútu a rozprašená pomocou dýzy pre dve tekutiny s vnútorným miešaním (dodané od Delavan Limited, Widnes, Cheshire, katalógové číslo 32163-1, ako to bolo opísané v britskom patentovom spise č. 1412133), kde teplota vzduchu bola 65 až 70 °C a rozprašovací tlak v rozmedzí 276 až 345 kPa. Výrobok bol prudko ochladený prúdom studeného vzduchu do komôrky pri laboratórnej teplote a stužený výrobok bol zberaný pomocou tiažového zrýchlenia.

Priklad 3

Disperzia amorfneho axetil cefuroxímu a práškovej kyseliny stearovy BPC bola pripravená ako v príklade 2.

Roztavená disperzia lipid/cefuroxím bola čerpaná pomocou zubového čerpadla do lyofilizačného zariadenia a rozprašená pomocou dýzy pre dve tekutiny s vonkajším miešaním (vnútorný otvor 2,0 mm), pri teplote vzduchu 75 °C a rozprašovacom tlaku 310 kPa. Výrobok bol ochladený pomocou prúdu vzduchu privedeného do komôrky pri laboratórnej teplote a stužený výrobok bol potom zberaný cyklónovým separátorom.

Nasledujúce rozmery častíc boli zaznamenané pre materiály pripravené podľa postupov uvedených v príkladoch 1 až 3:

Priklad	E-typ Malvern 3600 zariadenia na delenie častíc podľa veľkosti	Čítač Coulter TALL	Optický mikroskop Imenco FMS
1.	44,91 μm n = 10	44,73 μm n = 5	42,07 μm n = 2
2. várka A	43,93 μm n = 20	38,60 μm n = 5	40,10 μm n = 2
2. várka B	55,56 μm n = 10	44,43 μm n = 5	43,86 μm n = 2
3.	29,46 μm n = 10	37,21 μm n = 10	35,18 μm n = 2

Veľkosť všetkých častíc je vyjadrená ako stredná hodnota priemerného objemu (VMD).

n = počet meraných vzoriek

Priklad 4

Suchá zmes axetil cefuroxímu (124 g) a práškovej kyseliny stearovy BPC (676 g) bola zahriata na 68 °C za miešania, až došlo k roztopeniu lipidu a vytvoreniu suspenzie. Roztopená disperzia lipid/cefuroxím bola potom rozprašená v chladiacej komôrke pri rýchlosti asi 400 ml/minútu a za tlaku. Potom došlo k rozprašeniu pomocou dýzy pre dve tekutiny s vnútorným miešaním (ako je opísané v príklade 2), pri teplote vzduchu 78 °C a tlaku 380 kPa. Výrobok bol potom ochladený prúdom vzduchu do komôrky a stužený materiál bol zberaný pomocou tiažového zrýchlenia.

Stredný priemer objemu častíc podľa čítača (Coulter) bol 51 μm. Obsah axetil cefuroxímu bol 15,4 %.

Príklad 5

Disperzia lipidom potiahnutého výrobku bola pripravená roztopením lipidu tak, aby roztopený lipid mal teplotu o 15 °C vyššiu, ako je jeho teplota topenia a k tejto disperzii bolo pridané zodpovedajúce množstvo axetil cefuroxímu miešaním za pomoci miešacieho zariadenia s veľkým strihovým namáhaním.

Roztopená disperzia lipid/axetil cefuroxím bola potom čerpaná známym rozprašovacím lyofilizátorom s rozprašovacou komorou s výškou 1,82 m rýchlosťou približne 300 ml/minútu a na rozprašovanie bola použitá dýza pre dve tekutiny s vonkajším miešaním (ako bolo opísané v príklade 1) a rozprašovací tlak bol v rozmedzí 275 až 414 kPa. Výrobok bol schladený prúdom vzduchu vedeným do komory pri teplote 7 až 11 °C. Stúžený výrobok bol zberaný cyklónovým separátorom.

Po potiahnutí častíc lipidom s cieľom zakryť horkú chuť axetil cefuroxímu boli použité nasledujúce zmesi. Priemer častíc bol získaný pomocou optického mikroskopu za použitia obrazového analyzátora "Quantimet 970".

	% hmotnostné hmotnosť (g)	
a) prášková kyselina		
stearová BPC	85	850
axetil cefuroxím	15	150
Stredný priemer častíc podľa počtu 7,18 µm (95 % z celkového množstva častíc malo priemer menší ako 22 µm).		
Stredný priemer častíc podľa objemu 41,9 µm.		
b) Hyfac	85	850
axetil cefuroxím	15	150
Stredný priemer častíc podľa počtu 7,93 µm (95 % z celkového množstva častíc malo priemer menší ako 25 µm).		
Stredný priemer častíc podľa objemu 47,5 µm.		
c) prášková kyselina		
stearová BPC	42,5	212,5
Dynasan 112	42,5	212,5
axetil cefuroxím	15	75,0
Stredný priemer častíc podľa počtu 8,38 µm (95 % z celkového množstva častíc malo priemer menší ako 32 µm).		
Stredný priemer častíc podľa objemu 51,0 µm.		
d) Dynasan 114	85	425
axetil cefuroxím	15	75
Stredný priemer častíc podľa počtu 7,32 µm (95 % z celkového množstva častíc malo priemer menší ako 21 µm).		
Stredný priemer častíc podľa objemu 47,1 µm.		

Príklad 6

Pri časticiach axetil cefuroxímu potáňovaných maltodextrínom bol nasledujúci postup. V miešacom zariadení s veľkým strihovým namáhaním bol zmiešaný maltodextrín (400 g), príchut' tutti-frutti (1 g), škrob 1500 (25 g) v destilovanej vode (do 1 l). Axetil cefuroxím (100 g) bol dispergovaný do tejto suspenzie pomocou rovnakého zariadenia a suspenzia bola sušená rozprašovaním pomocou známych technik. Výrobok bol zberaný v cyklónovom separátore.

Maltodextrínom potiahnutý axetil cefuroxím bol potom ďalej potáňovaný kyselinou stearovou BPC, ako bolo opísané v príklade 5.

	% hmotnostné hmotnosť (g)	
prášková kyselina		
stearová BPC	60	600
maltodextrínom potiahnutý		
axetil cefuroxím	40	400

Stredný priemer častíc podľa počtu 7,51 µm (95 % z celkového množstva získaných častíc malo priemer menší ako 23 µm).

Stredný priemer častíc podľa objemu 46,0 µm.

Príklad 7

Za použitia postupov opísaných v príkladoch 5 a 6 bolo možné vytvoriť nasledujúce zmesi axetil cefuroxímu s rôznymi lipidmi s cieľom zakryť neprijemnú chuť axetil cefuroxímu.

	% hmotnostné hmotnosť (g)	
a) prášková kyselina		
stearová BPC	55	611
maltodextrínom potiahnutý		
axetil cefuroxím	45	500
b) prášková kyselina stearová	80	800
axetil cefuroxím	20	200
c) Revel A	80	800
axetil cefuroxím	20	200
d) alkohol cetostearyl	85	850
axetil cefuroxím	15	150
e) alkohol cetostearyl	60	600
maltodextrínom potiahnutý		
axetil cefuroxím	40	400
f) Hyfac	60	600
maltodextrínom potiahnutý		
axetil cefuroxím	40	400
g) prášková kyselina stearová		
USNF	90	900
axetil cefuroxím	10	100
h) prášková kyselina stearová		
USNF	40	200
Dynasan 112	40	200
axetil cefuroxím	20	100
i) prášková kyselina stearová		
USNF	42,5	212,5
Dynasan 114	42,5	212,5
axetil cefuroxím	15	75
j) kyselina stearová	42,5	212,5
kyselina palmitová	42,5	212,5
axetil cefuroxím	15	75
k) kyselina stearová	40	200
kyselina palmitová	40	200
axetil cefuroxím	20	100

Farmaceutický príklad

Kyselina stearová BPC na potáňovanie axetil cefuroxímu bola kombinovaná so sacharózou a špeciálnymi príchutiami v pomeroch uvedených nižšie. Tieto materiály boli zmiešané, potom granulované pomocou bežných prostriedkov za použitia vody a granulacej kvapaliny. Po vysušení boli granule triedené s cieľom odstrániť aglomeráty a potom filtrované do fliaš. Suspenzia na perorálne podávanie sa pripravovala zmiešaním s vodou, čo poskytovalo 125 mg cefuroxímu v 5 ml suspenzie.

Prísady % hmotnostné

axetil cefuroxím potiahnutý kyselinou stearovou	24,92
sacharóza	74,75
príchute (ovocné alebo lesné)	0,33

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Prípravok obsahujúci axetil cefuroxím vo forme častíc, vyznačujúci sa tým, že tieto častice sú potiahnuté jednoliatym poťahom, na zakrytie horkej chuti axetil cefuroxímu pri perorálnom podávaní, odolným proti vode, ktorý je zložený z lipidu alebo zmesi lipidov s teplotou topenia 30 až 80 °C, je nerozpustný vo vode, ale rozpustný pri styku s gastrointestinálnou tekutinou a priemer potiahnutých častíc je 1 až 250 mikrometrov.

2. Prípravok podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že obsahuje lipid alebo zmes lipidov s teplotou topenia 40 až 70 °C.

3. Prípravok podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že lipid alebo zmes lipidov obsahuje nasýtené alebo nenasýtené alifatické karboxylové kyseliny s priamym reťazcom s 10 až 30 atómami uhlíka alebo ich glycerylestery alebo alifatické alkoholy s priamym reťazcom s 10 až 30 atómami uhlíka.

4. Prípravok podľa nároku 3, vyznačujúci sa tým, že zmes lipidov je tvorená kyselinou stearovou a palmitovou v hmotnostnom pomere 3:7 až 7:3.

5. Prípravok podľa nároku 4, vyznačujúci sa tým, že obsahuje zmes kyseliny stearovej a palmitovej v hmotnostnom pomere 1:1.

6. Prípravok podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 5, vyznačujúci sa tým, že obsahuje 5 až 90 % hmotnostných axetil cefuroxímu.

7. Prípravok podľa nároku 6, vyznačujúci sa tým, že obsahuje 10 až 30 % hmotnostných axetilu cefuroxímu.

8. Prípravok podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 7, vyznačujúci sa tým, že obsahuje amorfnú formu axetilu cefuroxímu.

9. Prípravok podľa nároku 8, vyznačujúci sa tým, že obsahuje axetil cefuroxím, tvorený dutými mikrogulôčkami, získanými rozprašovacím sušením.

10. Prípravok podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 9, vyznačujúci sa tým, že stredná hodnota priemeru častíc je nižšia ako 100 mikrometrov.

11. Spôsob výroby prípravku podľa nárokov 1 až 10, vyznačujúci sa tým, že častice axetil cefuroxímu sa dispergujú v roztopenom lipide alebo zmesi lipidov, disperzia sa atomizuje za vzniku častíc s jednoliatym poťahom lipidu alebo zmesi lipidov a vzniknuté častice sa oddelia.

12. Spôsob podľa nároku 11, vyznačujúci sa tým, že sa častice axetil cefuroxímu dispergujú v lipide alebo zmesi lipidov s teplotou topenia 30 až 80 °C, s obsahom nasýtených alebo nenasýtených alifatických karboxylových kyselín s priamym reťazcom s 10 až 30 atómami uhlíka alebo ich glycerylesterov alebo alifatických alkoholov s priamym reťazcom s 10 až 30 atómami uhlíka, výhodne je zmes lipidov tvorená kyselinou stearovou a palmitovou v hmotnostnom pomere 3:7 až 7:3.

13. Spôsob podľa nároku 11, vyznačujúci sa tým, že roztopená disperzia sa rozprašuje pri teplote, ktorá je o 10 až 20 °C vyššia ako teplota topenia lipidu alebo zmesi lipidov na tvorbu poťahov.

14. Spôsob podľa nárokov 11 až 13, vyznačujúci sa tým, že sa na poťahovanie používajú častice axetil cefuroxímu so stredným priemerom 5 až

50 mikrometrov.

15. Spôsob podľa nárokov 11 až 14, vyznačujúci sa tým, že sa poťahujú častice axetil cefuroxímu lipidom alebo zmesou lipidov za vzniku potiahnutých častíc s obsahom 5 až 50 % hmotnostných axetil cefuroxímu.

16. Spôsob podľa nároku 15, vyznačujúci sa tým, že sa poťahujú častice axetil cefuroxímu lipidom alebo zmesou lipidov za vzniku potiahnutých častíc s obsahom 5 až 30 % hmotnostných axetil cefuroxímu.

17. Spôsob podľa nárokov 13 až 16, vyznačujúci sa tým, že sa disperzia atomizuje za vzniku potiahnutých častíc s priemerom 1 až 250 mikrometrov.

18. Spôsob podľa nárokov 13 až 17, vyznačujúci sa tým, že sa disperzia atomizuje za vzniku potiahnutých častíc so stredným priemerom nižším ako 100 mikrometrov.

19. Spôsob podľa nároku 18, vyznačujúci sa tým, že sa disperzia atomizuje za vzniku potiahnutých častíc so stredným priemerom 20 až 100 mikrometrov.

20. Spôsob podľa nároku 19, vyznačujúci sa tým, že sa disperzia atomizuje za vzniku potiahnutých častíc so stredným priemerom 30 až 60 mikrometrov.

21. Farmaceutický prostriedok na perorálne podanie, vyznačujúci sa tým, že ako svoju účinnú zložku obsahuje prípravok podľa nárokov 1 až 10, vyrobený podľa nárokov 11 až 20 spolu s farmaceutickým nosičom alebo pomocnou látkou.

22. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 21, vyznačujúci sa tým, že je vo forme granulátu.

23. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 21, vyznačujúci sa tým, že je vo forme vodnej suspenzie.

24. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 23, vyznačujúci sa tým, že obsahuje rozpustenú látku, vhodnú na perorálne podanie a na zakrytie horkej chuti.

25. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 24, vyznačujúci sa tým, že ako rozpustenú látku obsahuje cukor v množstve 50 až 85 % hmotnostných.

Koniec dokumentu