

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2012-435**
(22) Přihlášeno: **27.06.2012**
(40) Zveřejněno: **13.11.2013**
(**Věstník č. 46/2013**)
(47) Uděleno: **02.10.2013**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **13.11.2013**
(**Věstník č. 46/2013**)

(11) Číslo dokumentu:

304 136

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/37 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:

WO 2005/034919 A2; WO 91/04031 A1.

Goněc R.: "Technologie pro přípravu uniformních pevných lékových forem s nízkou dávkou léčiva" Česká a Slovenská Farmacie 2010, sv. 59, str. 38 (celý dokument); Franc A.: "Impregnace jako metoda přípravy pevných perorálních lékových forem s nízkým obsahem léčiva s problematickou vstřebatelností" Česká a Slovenská Farmacie 2011, sv. 60, str. 34 (celý dokument); Okáčová L. a kol.: "Zvýšení biodostupnosti těžce rozpustných léčivých látek technologickými postupy usnadňujícími jejich rozpouštění" Chem. Listy 2011, sv. 105, str. 34-40 (kapitola 7.2 na str. 39).

(73) Majitel patentu:

Veterinární a farmaceutická univerzita Brno,
Farmaceutická fakulta, Brno, CZ

(72) Původce:

Franc Aleš PharmDr. Ph.D., Brno, CZ
Muselík Jan Mgr. Ph.D., Brno, CZ

(54) Název vynálezu:

**Způsob přípravy pevné lékové formy se sodnou
solí warfarinu ve formě klathrátu izopropanolu**

(57) Anotace:

Řešení se týká způsobu přípravy pevné lékové formy se sodnou solí warfarinu ve formě klathrátu izopropanolu jako účinnou látkou v kombinaci s obvyklými farmaceutickými pomocnými látkami, mající vysokou míru obsahové stejnoměrnosti, vyznačený tím, že se výchozí prášková směs lékové formy, obsahující nejvýše 5 % hmotnosti sodné soli warfarinu ve formě klathrátu izopropanolu a 50 až 80 % hmotnosti, výhodně 70 % hmotnosti, hydrogenfosforečnanu vápenatého, vždy vztaženo na celkovou hmotnost pevné lékové formy, přičemž poměr distribuce velikosti částí sodné soli warfarinu ve formě klathrátu izopropanolu k distribuci velikosti částic hydrogenfosforečnanu vápenatého vyjádřený parametry $d(0.5)$ je v rozmezí od 14 do 20 a vyjádřený parametry $d(0.9)$ je v rozmezí od 3 do 5 a poměr hustoty částice určené pyknometrem sodné soli warfarinu ve formě klathrátu izopropanolu k hustotě částice určené pyknometrem hydrogenfosforečnanu vápenatého je v rozmezí od 1,8 do 2,5, mísí v pomaloběžném mixéru po dobu 5 až 30 minut při 15 až 80 otáčkách za minutu, výhodně po dobu 10 minut při 40 otáčkách za minutu, k získání homogenní práškové směsi.

CZ 304136 B6

Způsob přípravy pevné lékové formy se sodnou solí warfarinu ve formě klathrátu izopropanolu

5 Oblast techniky

Vynález se týká způsobu přípravy pevné lékové formy se sodnou solí warfarinu ve formě klathrátu izopropanolu s vysokou obsahovou stejnoměrností.

10

Dosavadní stav techniky

Warfarin je chemicky sodná sůl 3-(alfa-acetonylbenzyl)-4-hydroxykumarinu

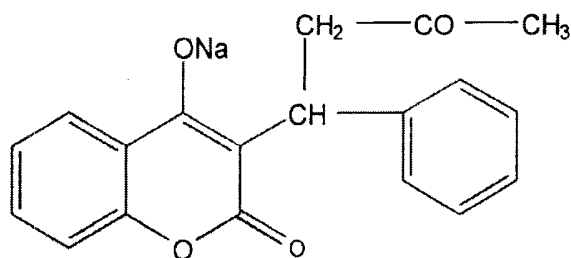
15

Sumární vzorec: $C_{19}H_{15}NaO_4$

Relativní molekulová hmotnost: 330,32

Strukturní vzorec:

20



Warfarin je derivát dikumarolu a používá se ve formě sodné soli a ve formě klathrátu sodné soli s izopropanolem, přičemž formy klathrátu se používá pro snadnější krystalizaci substance při její syntéze. Z farmakologického hlediska mezi oběma formami není rozdíl. Klathrát sodné soli warfarinu i sodná sůl warfarinu je bílý, krystalický, lehký prášek, hygroskopický, dobře rozpustný ve vodě a v 96 % ethanolu, rozpustný v acetonu, nerozpustný v dichlormethanu a v etheru.

Syntéza warfarinu a syntézu jeho enantiomerů popisuje patent US 5 686 631 firmy DuPont Merck Pharmaceuticals a patent US 5 856 525 firmy DuPont Pharmaceuticals. Jiný patent US 6 056 968 firmy Darwin Discovery Limited chrání dávkování (-) enantiomeru warfarinu ve farmaceutické kompozici. Mezinárodní přihláška PCT/GB00/WO00/433003 chrání použití R-warfarinu v případech, kde není možné použití racemické formy warfarinu. Patent US 6 559 133 chrání léčebné použití warfarinu v kombinaci s flavon-8-karboxylovou kyselinou. Vedle originálního přípravku Coumadin (Bristol Myers Squibb) jsou např. v USA v těchto silách registrovány ještě tablety firem, jako jsou Barr, Taro, Geneva Pharms Tech. nebo Pliva. V ostatních zemích pak warfarin různé síly vyrábějí všichni významnější generičtí výrobci, jakými jsou například Apotex v Kanadě, Boots v Austrálii a v Evropě finský Orion. Z farmakologického hlediska warfarin antagonizuje syntézu koagulačních faktorů závislých na vitaminu K (faktory VII, IX, X, XII), a proto se látka využívá jako antikoagulancia a antithrombotika. Novější práce ukázaly, že užívání warfarinu vedlo k statisticky významnému prodloužení doby do progresu nádorového onemocnění a vyššímu přežívání pacientů s malobuněčným karcinomem plic.

Po perorálním podání je warfarin dobře absorbován z gastrointestinálního traktu, přičemž jeho biologická dostupnost činí 90 %. Maximální plazmatické koncentrace je dosaženo za 1 až 9 hodin. Vyšší počáteční dávky warfarinu urychlují nástup antikoagulačního účinku a nad dávku 0,75 mg.kg⁻¹ je již rychlost na dávce nezávislá. Warfarin se asi z 97 % váže na plazmatické albuminy. Distribuční objem činí přibližně 0,14 l.kg⁻¹.

Warfarin patří mezi léky s tzv. úzkým terapeutickým rozmezím a při jeho dávkování může docházet k interindividuální variabilitě farmakologické odezvy na množství podaného léčiva, což se může projevit např. neúměrnou reakcí organismu projevující se např. okultním krvácením. Aby bylo možné docílit co nejvhodnějších plazmatických hladin léčiva v krvi, vyrábí se warfarin ve formě sodné soli v silách 1; 2; 2,5; 3; 4; 5; 6; 7,5 a 10 mg v jedné tabletě.

Tablety s obsahem sodné soli warfarinu byly poprvé registrovány americkou firmou DuPont počátkem čtyřicátých let. Doba platnosti odpovídajícího patentu vypršela v roce 1962, avšak z hlediska úzkého terapeutického indexu léčiva nebylo možné v USA do roku 1996 registrovat jeho generický ekvivalent. Jako první generický lék Coumadinu byly v roce 1997 registrovány tablety s obsahem klatrátu sodné soli warfarinu od firmy Barr Laboratories. V únoru firma DuPont však přesvědčila Farmaceutickou komisi ve státě Floria, že generickým lékem firmy DuPont není možné nahradit Coumadin a lék od firmy Barr se dostal na tzv. „Negative Drug Formulary“. Avšak v září 1999 adoptoval zákonodárny sbor ve státě Florida zprávu senátu, že je možné volně zaměňovat léky, pokud institut Food and Drug Administration FDA uzná jejich bioekvivalenci vzhledem k uznávanému standardu. Ve stejném roce došlo i k soudnímu sporu mezi USA a firmou Barr Laboratories, která opakovaně vyráběly tablety, jejichž obsah přesahoval limit povoleným americkým lékopisem USP. Soud pak nařídil provádění zkoušky obsahové stejnoměrnosti tabletoviny ještě před tabletováním u každé finálně vyráběné šarže bez ohledu na adekvátnost validace procesu. Běžné parametry pro obsahovou stejnoměrnost, uváděné v té době USP, a sice obsah účinné látky u jednotlivých deseti vzorků v rámci rozsahu 85 až 115 % a relativní směrodatná odchylka RSD do 6 %, byly sníženy na 90 až 110 % respektive do 5 %. Rozhodnutí bylo odůvodněno tím, že přísnější kritéria přijatelnosti jsou nutná, neboť následné zpracování a skladování směsi do konečných tablet může způsobit rozduřování směsi. Tato kritéria jsou platná dodnes.

V současné době patří mezi genericky ekvivalentní tablety s obsahem sodné soli warfarinu i řada přípravků dalších firem. Tablety musí prokázat bioekvivalenci ke Coumadinu na základě parametrů C_{max} a AUC, kdy v konfidenčním intervalu CI 90 % se musí množství warfarinu v krvi nacházet v intervalu 80 až 125 % vzhledem ke generickému standardu. Zároveň musí tablety splnit i přísná kritéria pro hodnocení obsahové stejnoměrnosti směsi a tablet podle požadavků FDA.

Po registraci přípravků od více generických firem bylo potvrzeno, že terapeutická rizika, spojená s podáváním warfarinu, obvykle nebývají způsobena používáním warfarinu od různých výrobců (South Med J, sv. 94, 2001, strany 16–21) nýbrž interindividuální variabilitou v odpovědi na podaný lék (Pharmacotherapy, sv. 17, 1997, strany 640–643), a také kolísáním obsahu v jednotlivých tabletách (Drug Ther., sv. 7, 1997, strany 1–3, Am J Health Syst Pharm, sv. 55, 1988, strany 727–729). U léčiv s úzkým terapeutickým indexem totiž dochází k tomu, že jen nepatrné kolísání obsahu v rámci intraindividuální variability může zásadně ovlivnit intenzitu farmakologické odpovědi u pacienta. Proto se parametry, vztahující se k obsahové stejnoměrnosti, jeví pro bezpečnost léčby jako zcela zásadná. Z tohoto důvodu požaduje americký lékopis USP i užší limit pro obsah léčiva v tabletě s obsahem warfarinu. Namísto běžného rozmezí pro obsah v tabletě 90 až 110 hmotnostních % je požadováno užšího rozmezí 95 až 105 hmotnostních %. Jen nepatrná odchylka v obsahu jednotlivých tablet by totiž mohla způsobit okultní krvácení a následnou smrt pacienta, byť zavedeného na léčbu warfarinem od stejného výrobce. Dosažení vysoké obsahové stejnoměrnosti tablet se tak jeví jako velmi podstatný faktor bezpečnosti perorální lékové formy s obsahem warfarinu. Snadná, levná a robustní metoda přípravy tablet se standardizovaným obsahem warfarinu stále není jednoznačně zvládnuta.

V současné době navíc musí tablety s nízkým obsahem vyhovovat specifickému lékopisnému požadavku na obsahovou stejnoměrnost, který např. v USP a PhEur předepisuje obsah účinné látky na základě hodnoty bezrozměrné odchylky vztahující se ke dvěma pásmům nalezeného obsahu. Této tabelované hodnotě pak musí nalezený obsah a jednotlivé odchylky individuálních vzorků odpovídat. Tento lékopisný limit je však již podle zásad správné výrobní praxe SVP

nevyhovující. Vezmeme-li k tomu v úvahu nízký terapeutický index warfarinu a přísnější lékopisný limit pro obsah léčiva v tabletě, který činí 95 až 105 hmotnostních %, je zřejmé, že je třeba zavést přísnější a objektivní kritérium k hodnocení obsahové stejnoměrnosti tablet s obsahem warfarinu. Při zavádění výrobku do výroby je totiž nutné zajistit, aby analýza odebraného vzorku na spolehlivé hladině významnosti zajistila, že statisticky průkazné množství všech vyrobených tablet dané šarže tomuto lékopisnému limitu vyhoví. Za tímto účelem se s výhodou používá tzv. Bergumovy metody, která je zřejmě nejspolehlivější a nejprísnejší používanou metodou. Bergumovo kritérium nám na daném počtu vzorků, nejčastěji od 10 do 150 vzorků na 90% hladině spolehlivosti zaručí, že s 95% pravděpodobností tablety dané šarže, z nichž byl vzorek odebrán, vyhoví testu obsahové stejnoměrnosti dle lékopisů USP a PhEur.

Při výrobě lékových forem s nízkým obsahem je však těžké dosáhnout takto přísného limitu, a to zvláště tehdy, jestliže obsah účinné látky ve výsledné lékové formě, který představuje v daném případě 1 % její celkové hmotnosti, je nízký. Farmaceutická technologie nabízí několik možností výroby lékových forem s nízkým obsahem účinné složky, jako je mísení ve vysokoobrátkových mixérech, briketování, kompaktorování a suchá granulace, dispergační nebo fluidní granulace a v poslední době prováděná impregnace. Některé z těchto metod však vždy nemusí vést k očekávanému efektu a navíc se jedná o metody pracné a zdlouhavé, případně komplikované.

20

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu je způsob přípravy pevné lékové formy se sodnou solí warfarinu ve formě klathrátu izopropanolu jako účinnou látkou v kombinaci s obvyklými farmaceutickými pomocnými látkami, mající vysokou míru obsahové stejnoměrnosti, jehož podstata spočívá v tom, že se výchozí prášková směs lékové formy, obsahující nejvýše 5 % hmotnosti sodné soli warfarinu ve formě klathrátu izopropanolu a 50 až 80 % hmotnosti, výhodně 70 % hmotnosti, hydrogenfosforečnanu vápenatého, vždy vztaženo na celkovou hmotnost pevné lékové formy, přičemž poměr distribuce velikosti částí sodné soli warfarinu ve formě klathrátu izopropanolu k distribuci velikosti částic hydrogenfosforečnanu vápenatého vyjádřený parametry $d(0,5)$ je v rozmezí od 14 do 20 a vyjádřený parametry $d(0,9)$ je v rozmezí od 3 do 5 a poměr hustoty částice určené pyknometrem sodné soli warfarinu ve formě klathrátu izopropanolu k hustotě částice určené pyknometrem hydrogenfosforečnanu vápenatého je v rozmezí od 1,8 do 2,5, mísí v pomaloběžném mixéru po dobu 5 až 30 minut při 15 až 80 otáčkách za minutu, výhodně po dobu 10 minut při 40 otáčkách za minutu, k získání homogenní práškové směsi.

Výhodně výchozí prášková směs obsahuje 10 až 30 % hmotnosti, výhodně 20 % hmotnosti, mikrokrytalické celulózy, vztaženo na celkovou hmotnost pevné lékové formy. Výhodně se k homogenní práškové směsi přidá 0,5 až 2 % hmotnosti, výhodně 1 % hmotnosti, stearanu hořečnatého, vztaženo na celkovou hmotnost pevné lékové formy, a získaná směs se mísí po dobu 5 minut při 40 otáčkách za minutu k získání homogenní směsi. Výhodně se získaná homogenní směs přímo plní do tobolek nebo sáčků nebo se lisuje do tablet. Výhodně mísení probíhá v uzavřených nádobách uložených v mísicím zařízení s vyloučením možnosti kontaktu míšeného materiálu s obslužným personálem.

45

Pod specifikací vysoká obsahová stejnoměrnost se v rámci vynálezu se rozumí tablety, které splňují kritérium uvedeného Bergumova rozdělení, které zajišťuje, že 95 % tablet na 95% hladině spolehlivosti vyhoví testu uvedenému v článku 905 lékopisu USP.

Způsob podle vynálezu představuje velmi jednoduchou technologii, kdy léčivo o definované hustotě a distribuci částic je smíšeno v pomaloběžném mísiči, a to dokonce v kontejneru, do něhož se léčivo a pomocné látky naváží, a s obsahem kontejneru již není třeba dále manipulovat. Vzhledem ke značné toxicitě preparátu se tímto minimalizuje potenciální riziko kontaminace obsluhujícího personálu. Během procesu výroby metodou suchého mísení nevzniká granulát, a odpadá tak nutnost zdlouhavé přípravy pojiva, a rovněž odpadá technologicky náročná extruze a pracné a

55

zdlouhavé mletí, či třídění vzniklého granulátu. V rámci poměrně nového způsobu přípravy impregnací společnosti Pliva se příprava nevyhne rozpouštění látky ve vodě.

Způsob přípravy podle vynálezu se vyhýbá jakémukoliv rozpouštění, či vlhčení, a takto i sušení, čímž se zkracuje doba výroby a nedochází ke ztrátám během zpracování produktu. Předmětem vynálezu je takto způsob přípravy pevné lékové formy odpovídající požadavkům SVP pro obsahovou stejnoměrnost směsi i výsledné lékové formy odpovídající požadavkům SVP pro obsahovou stejnoměrnost směsi i výsledné lékové formy bez použití speciálních metod přípravy pevné lékové formy. Příprava probíhá metodou suchého mísení, přičemž výsledná léková forma obsahuje sodnou sůl warfarinu klathrátu izopropanolu v běžné terapeutické dávce. Má vysokou míru obsahové stejnoměrnosti, odpovídající limitu pro obsahovou stejnoměrnost ze strany FDA, kterým je relativní směrodatná odchylka RDS do 5 % v případě tabletové resp. tobolkové směsi a zároveň odpovídá i Bergumovu kritériu pro obsahovou stejnoměrnost v případě tablet, či tvrdých tobolek.

Způsob přímého lisování se začal ve farmaceutické technologii prosazovat zejména v 70. a 80. letech minulého století. Mezi hlavní nevýhody přímého lisování ovšem patřila právě špatná obsahová stejnoměrnost, způsobená zejména rozdučováním při manipulaci s výslednou směsí a nedostatečným promísením tehdy používaných mísicích zařízení. Aby k této věci nedocházelo, uplatňovala se zde řada teoretických i empirických pravidel a rovněž docházelo ke zkvalitňování použitých technologických zařízení. Bylo zjištěno, že pro získání uniformní směsi je třeba mít co nejpodobnější poměr podílu účinné látky a látek pomocných: účinná látka nemá být elektrostatická a zároveň hustota a velikost částí účinných a pomocných látek má být co nejpodobnější (Komárek P., Rabišková M., Technologie léků, Grada, 2006, strany 103–104. Z hlediska technologie se namísto bubnových, či kontejnerových mísičů, začaly používat tzv. vysokoobrátkové mixéry.

Při ověření těchto teoretických a empirických pravidel na řadě pokusů v případě warfarinu se ovšem v rámci vynálezu došlo ke zcela neočekávanému a překvapivému závěru. Ani jedno z těchto pravidel se totiž nepotvrdilo. Naopak, nejlepší obsahové stejnoměrnosti bylo dosaženo při největším rozdílu hustot, největším rozdílu velikosti částic a zároveň u jemně mleté substance, která měla logicky i největší elektrostatický náboj, který se projevil ulpíváním například na umělohmotné lžičce během navažování. Mísení zde probíhalo v jednoduchém kontejnerovém mísiči a poměr účinné složky a látek pomocných byl značný. Vyhodnocením těchto parametrů se v rámci vynálezu dospělo k následujícímu konstatování: léková forma připravená způsobem podle vynálezu obsahuje maximálně 5 % hmotnosti sodné soli warfarinu ve formě jeho klathrátu s izopropanolem, plnivo ve formě hydrogenfosforečnanu vápenatého v rozmezí 50 až 80 %, výhodně 70 %, který může být v hydratované i bezvodé formě. Procentické obsahy se vztahují na výslednou hmotnost lékové formy. Poměr distribuce částic: plnivo/účinná látka se u parametru $d_{0,5}$ nachází v rozmezí od 14 do 20; u parametru $d_{0,9}$ se nachází v rozmezí od 3 do 5. Čísla vycházející z poměru hustot částice těchto látek určené pykometrem je v rozmezí od 1,8 do 2,5.

Tato skutečnost je způsobena tím, že hydrogenfosforečnan vápenatý má vysokou hustotu částice určenou pykometrem, tj. prakticky dvojnásobnou vůči warfarinu a velikost jeho částic násobně přesahuje velikost částic elektrostatického warfarinu. Během mísení tak dochází k tomu, že relativně těžké a robustní částice plniva, které tvoří převážný podíl směsi, během mísení dobře migrují v celém obsahu míseného objemu, což vede k dobrému promísení i při použití kontejnerového mísiče. Tímto pohybem na sebe částice hydrogenfosforečnanu vápenatého absorbují warfarin, který je zde fixován právě díky svému až extrémnímu elektrostatickému náboji. Tato vazba pak způsobuje, že zde nedochází k rozdučování směsi, což dobře ukazují shodné obsahy a RSD mezi směsí a následně vyrobenými tabletami. Tato fyzikální vazba je natolik pevná, že nedochází k postřehnutelné chybě vzorkování, způsobené rozdučováním směsi při odběru vzorku, protože během tří následně vyrobených šarží nedošlo k podstatným odchylkám obsahové stejnoměrnosti mezi nimi a produkty spolehlivě splnily limity FDA (pro směsi) i Bergumova rozdělení (pro tablety) (příklad č. 1). U šarží, kde byl použit podstatně hrubší warfarin, tj. warfarin s většími

částicemi (příklad č. 2), nebo když bylo použito plnivo o nižší hustotě (příklad č. 3), produkty těmito kritériím nevyhověly. Tyto výsledky proto byly zcela překvapivé, neočekávané a zcela v rozporu s pravidla pro formulaci směsí pro technologii suchého mísení resp. přímého lisování.

- 5 Tableta resp. tobolka kromě plniva ve formě hydrogenfosforečnanu vápenatého dále výhodně obsahuje mikrokrytalickou celulózu, výhodněji Avicel PH 101, v množství 10 až 30 % hmotnosti, výhodněji v množství 20 % hmotnosti. Tato látka zde působí jednak jako suché pojivo, vyvažující horší lisovací schopnosti hydrogenfosforečnanu vápenatého a zároveň zde plní úlohu jako kapilární rozvolňovadlo, umožňující snadnější penetraci vody do výlisku a jeho následný
- 10 rozpad. Tableta vedle mikrokrytalické celulózy obsahuje výhodně ještě další, tentokrát bobtnající rozvolňovadlo ve formě zesíťované sodné soli karboxymethylcelulózy, která při styku s vodou trhá strukturu výlisku. Poslední obsaženou látkou je zde výhodně lubrikant ve formě stearanu hořečnatého v množství od 0,5 do 2 % hmotnosti, výhodněji v množství 1 % hmotnosti, vztaženo na celkovou hmotnost tablety. Tato látka jednak zlepšuje tokové vlastnosti tabletoviny a zároveň
- 15 umožňuje vysouvání výlisků matrice bez zadrhování. Všechny komponenty se pak jednoduchým způsobem mísí v pořadí, kdy nejprve se všechny látky, tvořící tabletovinu, krom stearanu hořečnatého, promísí v pomaloběžném mixéru po dobu 5 až 30 minut při 15 až 80 otáčkách za minutu. Tyto parametry se mohou měnit v závislosti na velikosti šarže a objemu kontejneru, upnutého v mísicím zařízení. Nicméně je doporučováno je rámcově zachovat. Po promísení se ke
- 20 směsi přidá stearan hořečnatý a ve stejném zařízení se poté mísí dalších 5 minut při 40 otáčkách za minutu. Pro podmínky mísení platí stejné podmínky, které jsou uvedeny pro mísení ostatních složek. V každém případě je třeba přidat stearan hořečnatý již k uniformní směsi, protože při delším mísení může dojít k segregaci jednotlivých složek a zároveň ke ztížení lisovatelnosti směsi. Jde zde potom o tzv. přimíchání.
- 25 Výsledná směs potom buď lisuje do výlisků, případně se může rozvolňovat do tvrdých tobolek, případně škrobových oplátek, nebo papírových sáčků.

30 Příklady provedení vynálezu

Způsob přípravy pevné lékové formy sodné soli warfarinu podle vynálezu je objasněn následujícími příklady provedení, aniž by byl rozsah vynálezu těmito příklady jakkoliv omezen.

35

Příklad 1

Fyzikálně chemické vlastnosti použitých surovin

Tabulka č. 1

Složky	Hustota částice určená pyknometrem [kg/m ³]	Velikost částic [μm]; d(50)*	velikost částic [μm]; d(90)*
Warfarin sodný, klathrát izopropanolu	1333,15	9,08	80,58
Hydrogenfosforečnan vápenatý, dihydrát (Di-Cafos)	2881,46	152,27	309,80
Mikrokrystalická celulóza (Avicel pH 101)	1572,43	46,29	110,70
Sodná sůl kroskarmelosy	1611,47	33,11	86,66
Stearan hořečnatý	1085,92	10,20	23,08

* d(x) = x % měřených částic má velikost menší než uvedená velikost v μm

- 5 Poměry hustot částice a distribuce parametrů velikosti částic

Tabulka č. 2

Složky	Poměr hustot částice [kg/m ³]	Poměr velikosti částic [μm]; d(50)*	Poměr velikosti částic [μm]; d(90)*
Di-Cafos / Warfarin sodný, klathrát izopropanolu	2,2	16,8	3,8

10

Složení rozepsané na tabletu s celkovou hmotností 200 mg.

Tabulka č. 3

Složka	Teorie	Procentický obsah
Warfarin sodný, klathrát izopropanolu	4,0 mg	2%
Hydrogenfosforečnan vápenatý, dihydrát (Di-Cafos)	140,0 mg	70%
Mikrokrystalická celulóza (Avicel pH 101)	50,0 mg	25%
Sodná sůl kroskarmelosy	4,0 mg	2%
Stearan hořečnatý	2,0 mg	1%
Celkem	200,0 mg	100%

15

Postup přípravy:

jednotlivé složky 1 až 5 se přesítují sítem 0,25 mm a mísí po dobu 10 minut;

přidá se složka 6 a směs se mísí po dobu 5 minut;

směs se slisuje do biokonvexních tablet o hmotnosti 200 mg a průměru 8 mm;

- 5 celkem se tímto postupem připravíme tři následné šarže (I, II, III).

Obsahová stejnoměrnost suché směsi

- 10 Tabulka č. 4

šarže	I I		I II		I III	
	obsah		obsah	obsah		
vzorek	[mg]	obsah [%]	[mg]	[%]	obsah [mg]	obsah [%]
1	2,037	101,84	1,977	98,83	2,090	104,51
2	2,020	100,99	2,065	103,27	2,074	103,69
3	2,025	101,24	1,975	98,73	2,123	106,13
4	2,026	101,28	1,984	99,18	2,060	103,00
5	2,019	100,96	1,994	99,71	2,013	100,63
6	1,962	98,09	1,958	97,88	2,016	100,81
7	2,003	100,14	2,007	100,34	1,990	99,50
8	1,993	99,66	1,962	98,10	2,014	100,68
9	1,972	98,62	1,995	99,73	2,016	100,78
10	2,047	102,37	1,936	96,79	2,036	101,81
Průměr	100,52		99,26		102,15	
RSD	1,37		1,76		2,06	
Limit RSD (FDA)	5					

- 15 Obsahová stejnoměrnost tablet

Tabulka č. 5

šarže	I I		I II		I III	
vzorek	obsah [mg]	obsah [%]	obsah [mg]	obsah [%]	obsah [mg]	obsah [%]
1	2,147	107,33	1,991	99,57	2,026	101,30
2	2,044	102,19	2,010	100,51	2,022	101,09
3	2,105	105,24	2,023	101,15	2,004	100,22
4	2,055	102,77	2,019	100,94	2,009	100,43
5	1,966	98,32	2,000	99,98	2,085	104,26
6	2,014	100,71	2,047	102,34	2,085	104,26
7	1,997	99,83	1,940	97,02	2,108	105,39
8	2,045	102,27	2,015	100,76	2,044	102,21
9	2,060	103,01	1,974	98,71	1,946	97,30
10	2,028	101,42	1,951	97,53	2,103	105,17
Průměr	102,31		99,85		102,16	
RSD	2,52		1,67		2,54	
Tabelovaná hodnota RSD Begumova rozdělení pro 10 vzorků	2,70		3,19		2,72	

5

Příklad 2

Fyzikálně chemické vlastnosti použitých složek

10

Tabulka č. 6

Komponenty	hustota částice [kg/m ³]	velikost částic [μm]; d(50)*	velikost částic [μm]; d(90)*
Warfarin sodný, klathrát izopropanolu	1312,81	82,73	157,27

Hydrogenfosforečnan vápenatý, dihydrát (Di-Cafos)	2881,46	152,27	309,80
Mikrokrystalická celulóza (Avicel pH 101)	1572,43	46,29	110,70
Sodná sůl kroskarmelosy	1611,47	33,11	86,66
Stearan hořečnatý	1085,92	10,20	23,08

* $d(x) = x \%$ měřených částic má velikost menší než uvedená velikost v μm

Poměry hustot částice a distribuce parametrů velikosti částic

5 Tabulka č. 7

Komponenty	Poměr hustot částice $[\text{kg}/\text{m}^3]$	Poměr velikosti částic $[\mu\text{m}]$; $d(50)^*$	Poměr velikosti částic $[\mu\text{m}]$; $d(90)^*$
Di-Cafos / Warfarin sodný, klatrát izopropanolu	2,2	1,8	2,0

Složení rozepsané na tabletu s celkovou hmotností 200 mg.

10

Tabulka č. 8

Složky	Teorie	Procentický obsah
Warfarin sodný, klatrát izopropanolu	4,0 mg	2%
Hydrogenfosforečnan vápenatý, dihydrát (Di-Cafos)	140,0 mg	70%
Mikrokrystalická celulóza (Avicel pH 101)	50,0 mg	25%
Sodná sůl kroskarmelosy	4,0 mg	2%
Stearan hořečnatý	2,0 mg	1%
Celkem	200,0 mg	100%

15

Postup přípravy:

jednotlivé složky 1 až 5 se přesítují sítem 0,25 mm a mísí po dobu 10 minut;

přidá se složka 6 a směs se mísí po dobu 5 minut;

směs se slisuje do biokonvexních tablet o hmotnosti 200 mg a průměru 8 mm.

20

Obsahová stejnoměrnost suché směsi

Tabulka č. 9

šarže	2	
	obsah	
vzorek	[mg]	obsah [%]
1	1,942	97,09
2	2,069	103,43
3	2,003	100,15
4	1,921	96,03
5	1,966	98,29
6	1,969	98,47
7	1,972	98,61
8	1,941	97,05
9	2,163	108,16
10	3,057	152,87
Průměr	105,01	
RSD	16,38	
Limit RSD (FDA)	5	

5 Obsahová stejnoměrnost tablet

Tabulka č. 10

šarže	2	
		obsah
vzorek	obsah [mg]	[%]
1	1,984	99,20
2	2,023	101,17
3	2,102	105,09
4	2,101	105,05
5	2,052	102,62
6	2,067	103,34
7	2,030	101,48

8	2,092	104,59
9	2,056	102,79
10	2,154	107,72
Průměr	103,30	
RSD	2,35	
Tabelovaná hodnota RSD Begumova rozdělení pro 10 vzorků	2,49	

Příklad 3

5

Fyzikálně chemické vlastnosti použitých složek

Tabulka č. 11

10

Složky	hustota částice [kg/m ³]	velikost částic [μm]; d(50)*	velikost částic [μm]; d(90)*
Warfarin sodný, klathrát izopropanolu	1333,15	9,08	80,58
Laktóza (Pharmatose DCL 11)	1547,05	58,76	103,91
Mikrokrystalická celulóza (Avicel pH 101)	1572,43	46,29	110,70
Sodná sůl kroskarmelosy	1611,47	33,11	86,66
Stearan hořečnatý	1085,92	10,20	23,08

* d(x) = x % měřených částic má velikost menší než uvedená velikost v μm

Poměry hustot a distribuce parametrů velikosti částic

15

Tabulka č. 12

Složky	Poměr hustot částice[kg/m ³]	Poměr velikosti částic [μm]; d(50)*	Poměr velikosti částic [μm]; d(90)*
Laktóza / Warfarin sodný, klathrát izopropanolu	1,2	6,5	1,3

20

Složení rozepsané na tabletu s celkovou hmotností 200 mg

Tabulka č. 13

Suroviny	Teorie	Procenta
Warfarin sodný, klatrát izopropanolu	4,0 mg	2%
Laktóza (Pharmatose DCL 11)	140,0 mg	70%
Mikrokrystalická celulóza (Avicel pH 101)	50,0 mg	25%
Sodná sůl kroskarmelosy	4,0 mg	2%
Stearan hořečnatý	2,0 mg	1%
Celkem	200,0 mg	100%

5

Postup přípravy:
jednotlivé složky 1 až 4 se přesítují sítem 0,25 mm a mísí po dobu 10 minut;
přidá se složka 5 a směs se mísí po dobu 5 minut;
směs se slisuje do bikonvexních tablet o hmotnosti 200 mg a průměru 8 mm.

10

Obsahová stejnoměrnost suché směsi

Tabulka č. 14

15

šarže	3	
vzorek	obsah	obsah [%]
	[mg]	
1	1,860	93,02
2	1,873	93,66
3	1,912	95,60
4	1,990	99,51
5	2,024	101,20
6	2,047	102,35
7	1,916	95,81
8	1,956	97,81
9	1,963	98,17
10	1,988	99,39
Průměr	97,65	
RSD	3,17	
Limit RSD (FDA)	5	

Obsahová stejnoměrnost tablet

Tabulka č. 15

šarže	3	
vzorek	obsah [mg]	obsah [%]
1	1,964	98,19
2	1,918	95,91
3	1,943	97,13
4	1,928	96,41
5	1,945	97,24
6	2,018	100,88
7	1,959	97,97
8	1,980	99,00
9	1,943	97,14
10	2,176	108,81
Průměr	98,86	
RSD	3,81	
Tabelovaná hodnota RSD Begumova rozdělení pro 10 vzorků	3,03	

5

PATENTOVÉ NÁROKY

10

1. Způsob přípravy pevné lékové formy se sodnou solí warfarinu ve formě klathrátu izopropanolu jako účinnou látkou v kombinaci s obvyklými farmaceutickými pomocnými látkami, mající vysokou míru obsahové stejnoměrnosti, **vyznačený tím**, že se výchozí prášková směs lékové formy, obsahující nejvýše 5 % hmotnosti sodné soli warfarinu ve formě klathrátu izopropanolu a 50 až 80 % hmotnosti, výhodně 70 % hmotnosti, hydrogenfosforečnanu vápenatého, vždy vztaženo na celkovou hmotnost pevné lékové formy, přičemž poměr distribuce velikosti části sodné soli warfarinu ve formě klathrátu izopropanolu k distribuci velikosti částic hydrogenfosforečnanu vápenatého vyjádřený parametry $d(0,5)$ je v rozmezí od 14 do 20 a vyjádřený parametry $d(0,9)$ je v rozmezí od 3 do 5 a poměr hustoty částice určené pyknometrem sodné soli warfarinu ve formě klathrátu izopropanolu k hustotě částice určené pyknometrem hydrogenfosforečnanu vápenatého je v rozmezí od 1,8 do 2,5, mísí v pomaloběžném mixéru po dobu 5 až 30 minut při 15 až 80 otáčkách za minutu, výhodně po dobu 10 minut při 40 otáčkách za minutu, k získání homogenní práškové směsi.

25

2. Způsob podle nároku 1, **vyznačený tím**, že výchozí prášková směs obsahuje 10 až 30 % hmotnosti, výhodně 20 % hmotnosti, mikrokrytalické celulózy, vztaženo na celkovou hmotnost pevné lékové formy.
- 5 3. Způsob podle nároku 1 nebo 2, **vyznačený tím**, že se k homogenní práškové směsi přidá 0,5 až 2 % hmotnosti, výhodně 1 % hmotnosti, stearanu hořečnatého, vztaženo na celkovou hmotnost pevné lékové formy, a získaná směs se mísí po dobu 5 minut při 40 otáčkách za minutu k získání homogenní směsi.
- 10 4. Způsob podle některého z nároků 1 až 3, **vyznačený tím**, že získaná homogenní směs se přímo plní do tobolek nebo sáčků nebo se lisuje do tablet.
- 15 5. Způsob podle některého z nároků 1 až 3, **vyznačený tím**, že míšení probíhá v uzavřených nádobách uložených v mísicím zařízení s vyloučením možnosti kontaktu míšeného materiálu s obslužným personálem.

20

Konec dokumentu
