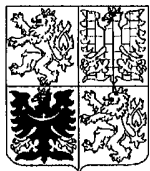


PŘÍHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

- (22) Přihlášeno: **08.07.1999**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **10.07.1998**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/113232**
(33) Země priority: **US**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14.03.2001**
(Věstník č. 3/2001)
(86) PCT číslo: **PCT/US99/12368**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO00/02560**

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 4056

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/445

A 61 K 9/20

A 61 P 37/08

(71) Přihlašovatel:

SCHERING CORPORATION, Kenilworth, NJ, US;

(72) Původce:

Kou Jim H., Basking Ridge, NJ, US;

(74) Zástupce:

PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1, Praha 4,
14000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Farmaceutický prostředek pro orální podávání

(57) Anotace:

Farmaceutický prostředek pro orální podávání, který obsahuje antialergicky efektivní množství dekarbonylethoxy-loratadinu i8-chlor-6,11-dihydro-11-(4-piperidyliden)-5H-benzo[5,6]-cyklophepta[1,2-b]pyridiný v mediu farmaceuticky přijatelného nosiče, které obsahuje DCL-ochranné množství farmaceuticky přijatelné bazické soli a alespoň jedno farmaceuticky přijatelné dezintegrační činidlo, při čemž obsahuje alespoň jedno farmaceuticky přijatelné dezintegrační činidlo v takovém množství, které je dostatečné pro rozpuštění alespoň 80 % hmotn. farmaceutického prostředku během 45 minut a dále obsahuje méně než 1 % hmotn. N-formyldekarbonylethoxyloratadinu po skladování 24 měsíce při 25 °C a relativní vlhkost 60 % hmotn.

Farmaceutický prostředek pro orální podávání

Oblast techniky

Tento vynález se týká farmaceutického prostředku pro orální podávání, který obsahuje dekarbonylethoxyloratadin {8-chlor-6,11-dihydro-11-(4-piperidyliden)-5H-benzo[5,6]-cyklophepta[1,2-b]pyridin}, zde nazývaný také "DCL". Uvedený farmaceutický prostředek v podstatě neobsahuje produkty rozkladu DCL a je vhodný pro orální podávání při léčení alergických reakcí u savců.

Dosavadní stav techniky

USA patent č. 4 659 716 popisuje dekarbonylethoxy-loratadin, který má antihistaminové vlastnosti s v podstatě žádnými sedativními vlastnostmi. Tento USA patent popisuje také způsoby výroby dekarbonylethoxyloratadinu, farmaceutického prostředku, který ho obsahuje, a způsoby použití takových prostředků pro léčení alergických reakcí u savců.

USA patent č. 5 595 997 popisuje farmaceutické prostředky a způsoby léčení alergické rinitidy použitím dekarbonylethoxyloratadinu. Doprovázející USA patentová přihláška č. 08/886 766, podaná 07.02.1997, popisuje polymorfie dekarbonylethoxyloratadinu a farmaceutické prostředky, které je obsahují.

Jsme si vědomi, že žádný dokument z oblasti techniky nepopisuje farmaceutické prostředky podle předloženého vynálezu.

Existuje potřeba vyrábět farmaceutické prostředky vhodné pro orální podávání savcům a obsahující dekarbonylethoxy-loratadin, který má konstantní chemické a fyzikální vlastnosti v souladu s přesnými požadavky zdravotní registrace USA a úřadů mezinárodní zdravotní registrace, např. požadavků FDA Good Manufacturing Practices ("GMP") a návodu mezinárodní konference o harmonizaci ("ICH").

Podstata vynálezu

Zjistili jsme, že dekarbonylethoxyloratadin se zabarvuje a rozkládá v přítomnosti vehikul popsaných v oblasti techniky. Objevili jsme, že tyto problémy jsou v podstatě vyřešeny, jestliže se vyhneme použití kyselého vehikula a jestliže se dekarbonylethoxyloratadin zkombinuje s mediem farmaceuticky přijatelného nosiče obsahující DCL-ochranné množství farmaceuticky přijatelné bazické soli. Tento vynález tedy poskytuje farmaceutický prostředek, který obsahuje antialergicky efektivní množství dekarbonylethoxyloratadinu v mediu farmaceuticky přijatelného nosiče, které obsahuje DCL-ochranné množství farmaceuticky přijatelné bazické soli.

Farmaceutické prostředky podle předloženého vynálezu obsahují méně než 1 % hmotn. rozkladných produktů, jako je formyl-DCL a to jak na počátku tak tehdy, jestliže se tyto prostředky skladují alespoň 24 měsíců při 25 °C a při 60 % hmotn. relativní vlhkosti.

Ve výhodném provedení tento vynález poskytuje farmaceutický prostředek, který obsahuje antialergicky efektivní množství dekarbonylethoxy-loratadinu v mediu farmaceuticky přijatelného nosiče, při čemž tento prostředek obsahuje méně než 1 % hmotn. N-formyl-DCL, s výhodou méně než 0,8 % hmotn. N-formyl-DCL a výhodněji méně než 0,6 % hmotn. N-formyl-DCL.

V jiném výhodném provedení tento vynález poskytuje farmaceutický prostředek pro orální podávání, který obsahuje antialergicky efektivní množství dekarbonylethoxy-loratadinu v mediu farmaceuticky přijatelného nosiče, které obsahuje DCL-ochranné množství farmaceuticky přijatelné bazické soli takové množství alespoň jednoho dezintegračního činidla, které je dostatečné pro rozpuštění alespoň 80 % hmotn. farmaceutického prostředku během 45 minut.

Tento vynález poskytuje také farmaceutický prostředek pro orální podávání, který obsahuje antialergicky efektivní množství dekarbonylethoxyloratadinu v mediu

farmaceuticky přijatelného nosiče, které obsahuje DCL-ochranné množství dihydrogenfosforečnanu vápenatého a takové množství mikrokrytalické celulosy a škrobu, které je postačující pro rozpuštění alespoň 80 % hmotn. farmaceutického prostředku během 45 minut.

Ve výhodném provedení tento vynález poskytuje farmaceutický prostředek pro orální podávání, který obsahuje antialergicky efektivní množství dekarbonylethoxyloratadinu v mediu farmaceuticky přijatelného nosiče, které obsahuje DCL-ochranné množství dihydrogenfosforečnanu vápenatého a takové množství mikrokrytalické celulosy a škrobu, které je postačující pro rozpuštění alespoň 80 % hmotn. farmaceutického prostředku během 45 minut, a obsahující méně než 1 % hmotn. N-formyldekarbonylethoxyloratadinu.

Tento vynález dále poskytuje výhodný farmaceutický prostředek pro orální podávání, který obsahuje:

složka:	množství (% hmotn.):
dekarbonylethoxyloratadin	0,5 - 15
dihydrát dihydrogenfosforečnanu vápenatého, USP	10 - 90
mikrokrytalická celulosa, NF	5 - 60
kukuřičný škrob, NF	1 - 60
talek, USP	0,5 - 20.

Tento vynález také poskytuje jiný výhodný farmaceutický pro orální podávání, který obsahuje:

složka:	množství (% hmotn.):
dekarbonylethoxyloratadin	0,5 - 15
dihydrát dihydrogenfosforečnanu vápenatého, USP	45 - 60
mikrokrystalická celulóza, NF	20 - 40
kukuřičný škrob, NF	5 - 15
talek, USP	1 - 10.

Tento vynález také poskytuje jiný výhodný farmaceutický prostředek pro orální podávání, který obsahuje:

složka:	množství (% hmotn.):
dekarbonylethoxyloratadin	1 - 10
dihydrát dihydrogenfosforečnanu vápenatého, USP	50 - 56
mikrokrystalická celulóza, NF	25 - 35
kukuřičný škrob, NF	10 - 12
talek, USP	2 - 5.

Farmaceutické prostředky podle předloženého vynálezu jsou užitečné pro léčení alergických reakcí u savců.

Během vývoje prostředků podle předloženého vynálezu bylo zjištěno, že se dekarbonylethoxyloratadin zabarvuje, jestliže se skladuje při relativní vlhkosti ("RH") 75 % hmotn. a při teplotě 40 °C, samotný nebo v kombinaci s různými vehikuly, jako jsou ta, která jsou popsána v USA patentech č. 4 657 716 a 5 595 997. Objevili jsme, že tato barevná nestabilita účinné složky pochází zřejmě od velmi malého množství

degradačního produktu způsobeného přítomností rozmanitých vehikul obvykle používaných v orálních prostředcích - zvláště v prostředcích ve formě tablet. Bylo zjištěno, že mezi tato vehikula, která jsou nevhodná, patří kyselá vehikula zahrnující, ale bez omezení na ně, kyselinu stearovou, povidon a krospovidon, a další kyselá vehikula s pH ve vodě menším než 7, s výhodou v rozmezí od 3 do 5, stejně jako další vehikula, jako je laktosa, monohydrát laktosy, benzoát sodný a glycerylbehenát (NF) prodávány pod obchodním názvem Compritol 888. Přítomnost kyselých vehikul, jako je kyselina stearová, ve směsi prostředku ve formě pevného prášku (podobně jako v příkladu 6), obsahujícího DCL, monohydrát laktosy a kyselinu stearovou, vede k velkým množstvím (14 % hmotn.) rozkladu dekarbonylethoxyloratadinu po jednom týdnu při 40 °C při relativní vlhkosti 75 % hmotn. Jestliže se farmaceutické prostředky podle předloženého vynálezu podrobí stejným stresovým podmínkám po delší dobu, tj. 3 měsíce, bylo ve farmaceutických prostředcích podle vynálezu zjištěno méně než 1 % hmotn. rozkladu dekarbonylethoxyloratadinu. Viz dále zde uvedené příklady 1 až 5, 6 a 10. Medium farmaceuticky přijatelného nosiče používané ve farmaceutických prostředcích podle předloženého vynálezu by s výhodou v podstatě nemělo obsahovat kyselých vehikul, tj. mělo by jich obsahovat méně než 1 % hmotn.

Hlavním produktem rozkladu DCL, který se nachází ve farmaceutických prostředcích podle předloženého vynálezu, je N-formyl-DCL. Farmaceutické prostředky podle předloženého vynálezu ho obsahují na počátku a v obdobích až do alespoň 24 měsíců méně než 1 % hmotn.. Farmaceutické prostředky podle předloženého vynálezu s výhodou obsahují méně než 0,8 % hmotn., výhodněji méně než 0,6 % hmotn. N-formyl-DCL, jestliže se tyto prostředky skladují po dobu alespoň 24 měsíců při 25 °C a relativní vlhkosti 60 % hmotn.

Pojem "farmaceuticky přijatelné bazické soli", jak se zde používá, znamená vápenatou, hořečnatou nebo hlinitou sůl nebo jejich směsi, zahrnující, ale bez omezení na ně, uhličitany, fosforečnany, křemičitany a sírany vápenaté, hořečnaté a hlinité. Mezi typicky vhodné farmaceuticky přijatelné bazické soli patří bezvodý síran vápenatý, hydráty síranu vápenatého, jako je dihydrát síranu vápenatého, bezvodý

síran hořečnatý, hydráty síranu hořečnatého, dihydrogenfosforečnan vápenatý, bezvodý dihydrogenfosforečnan vápenatý, trihydrogenfosforečnan vápenatý, křemičitan vápenatý, křemičitan hořečnatý, křemičitan hořečnatý, křemičitan hlinitý a křemičitan hlinotohořečnatý. Výhodné je použití solí fosforečnanu vápenatého. Výhodnější je použití hydrátů dihydrogenfosforečnanu vápenatého. Nejvýhodnější je použití dihydrátu dihydrogenfosforečnanu vápenatého.

DCL-ochranné množství farmaceuticky přijatelné bazické soli používané v prostředcích podle předloženého vynálezu je normálně kolem 50 % hmotn. z celkové hmotnosti prostředku. Hmotnostní poměr ochranného množství farmaceuticky přijatelné bazické soli k antialergickému množství DCL je v rozmezí od 5:1 do 60:1, s výhodou 7:1 až 11:1 a nejvýhodněji 10:1 do 11:1.

Pojem "dezintegrační činidlo", jak se zde používá, znamená farmaceuticky přijatelný materiál nebo kombinaci těchto materiálů, která poskytuje farmaceuticky přijatelnou rychlost rozpouštění prostředků podle předloženého vynálezu, s výhodou rychlost rozpouštění prostředků podle předloženého vynálezu alespoň 80 % hmotn. během 45 minut podle USP lopatkového testu rozpouštění <711> na straně 1791 až 1793 USP 23/NF 18, 1995, United States Pharma-Copeial Convention, Inc., Rockville, Md. 20852. Normálně se rychlost rozpouštění měří v 0,1N HCl při 37 °C. Výhodnou rychlostí rozpouštění prostředků podle předloženého vynálezu je alespoň 80 % hmotn. během 30 minut, výhodněji je rychlost rozpouštění prostředků podle předloženého vynálezu alespoň 90 % hmotn. během 30 minut.

Mezi typická farmaceuticky přijatelná dezintegrační činidla patří mikrokrystallická celulóza, škrob, např. předželatinovaný škrob a kukuřičný škrob, mannitol, sodná sůl kroskarmelosy a cukrářský cukr (směs alespoň 95 % hmotn. sacharosy a kukuřičného škrobu, která byla rozemleta na jemný prášek). Farmaceutické prostředky podle předloženého vynálezu obsahují alespoň jedno, s výhodou alespoň dvě, a nejvýhodněji dvě farmaceuticky přijatelná dezintegrační činidla v hmotnostním poměru 1:1 až 3:1. Ve výhodném provedení podle předloženého vynálezu dvě farma-

ceuticky přijatelná dezintegrační činidla znamenají celulosu a škrob, s výhodou kukuřičný škrob, v hmotnostním poměru 2:1 až 3:1.

Hmotnostní poměr ochranného množství farmaceuticky přijatelné bazické soli k množství farmaceuticky přijatelného dezintegračního činidla je v rozmezí od 1,1:1 do 2:1, s výhodou 1,21:1 až 1,75:1 a nejvýhodněji 1,20:1 do 1,25:1.

Nečekaně bylo objeveno, že v případě, když se dekarbonylethoxyloratadin zkombinuje s mediem nosiče, které obsahuje dihydrogenfosforečnan vápenatý a mikrokrytalickou celulosu v nepřítomnosti vehikul z oblasti techniky, jako je kyselina stearová nebo laktosa, vyrobili jsme farmaceutický prostředek, který byl stabilní vůči zabarvování, jestliže se skladuje 4 týdny v otevřené Petriho misce za teploty 40 °C při relativní vlhkosti 75 % hmotn. Ve výhodném provedení podle předloženého vynálezu medium nosiče obsahuje také kukuřičný škrob a talek. Místo kukuřičného škrobu se může použít předželatinovaný škrob; talek může být nahrazen PEG 8000. Dihydrogenfosforečnan vápenatý může být nahrazen dihydrátem síranu vápenatého, ale použití dihydrogenfosforečnanu vápenatého je výhodné. Nebyly pozorovány žádné významné změny (menší než 1 až 2 % hmotn.) ve fyzikálním vzhledu, obsahu vlhkosti, chemické analýze dekarbonylethoxyloratadinu a rychlosti rozpouštění tabletových přípravků, jestliže výhodné provedení podle předloženého vynálezu z příkladu 10 bylo skladováno v lahvích z umělé hmoty nebo v blistrových baleních po dobu až 9 měsíců při 25 °C/60 % hmotn. RH nebo 30 °C/60 % hmotn. RHG nebo po dobu až 6 měsíců při 40 °C/75 % hmotn. RH.

Dekarbonylethoxyloratadin používaný podle předloženého vynálezu se může vyrábět podle příkladu VI z USA patentu č. 4 659 716. Dekarbonylethoxyloratadin existuje ve dvou polymorfních formách (forma 1 a forma 2), které se mohou vyrobit podle příkladů 1 až 3 a podle postupů uvedených v doprovázející USA patentové přihlášce č. 08/886 766, podané 07.02.1997. Tyto dvě polymorfní formy mezi sebou navzájem přecházejí během výroby přípravků ve formě tablet podle předloženého vynálezu. I když se může používat jakákoliv polymorfní forma, výhodná je forma 1.

Farmaceutické prostředky: Farmaceutické prostředky podle tohoto vynálezu obsahují jako účinnou složku antialergicky efektivní množství dekarbonylethoxyloratadinu a medium farmaceuticky přijatelného nosiče, které může obsahovat, vedle specifických množství dihydrogenfosforečnanu vápenatého a mikrokrytalické celulosy, další inerntí farmaceuticky přijatelné složky, které mohou být pevné nebo kapalné. Mezi prostředky ve formě pevných látek patří prášky, tablety, dispergovatelné granule, tobolky, sáčky a čípky. Mezi inertní medium farmaceuticky přijatelného nosiče patří jedna nebo dvě látky, které mohou působit také jako ředidla, ochucovací činidla, rozpouštěcí činidla, mazadla, suspenzační činidla, vazebná činidla, dezintegrační činidla tablet nebo materiály pro zahrnutí do tobolek. Pevné dávkové formy farmaceutických prostředků podle předloženého vynálezu jsou vhodné pro orální podávání a patří mezi ně prášky, tablety, dispergovatelné granule, tobolky, sáčky, bukalní prostředky a čípky. U prášků medium nosiče znamená jemně rozemletou pevnou látku, která je ve směsi s jemně rozemletou účinnou složkou. U tablet je účinná složka smíchána s mediem nosiče, které má nutné vazebné vlastnosti, ve vhodných poměrech a je zhutněna na žádaný tvar a žádanou velikost. Antialergicky účinné množství DCL ve farmaceutických prostředcích podle tohoto vynálezu, např. práscích a tabletách, je množství od 0,5 do 15 procent, s výhodou od 0,5 do 10 procent a výhodněji od 1 do 10 procent hmotnostních. Pojem "prostředky" je zde míněn tak, že zahrnuje prostředek účinné sloučeniny s materiálem jako nosičem, který tvoří tobolky, při čemž se získají tobolky, v nichž je aktivní složka (s nebo bez dalších nosičů) obklopena mediem nosiče, který je tedy s ní asociován. Podobně sem patří sáčky.

Antialergicky účinné množství dekarbonylethoxy-loratadinu pro orální podávání se pohybuje od 1 do 50 mg/den, s výhodou od 2,5 do 20 mg/den a výhodněji od 5 do 10 mg/den v jedné dávce nebo rozdělených na více dávek. Nejvýhodnějším množstvím je 5 mg jednou denně.

Přesné dávkování a režim dávkování se ovšem mohou měnit a to podle požadavků pacientů (např. jeho nebo jejího pohlaví a věku) stejně jako podle intenzity

alergického stavu, který má být léčen. Stanovení příslušného dávkování a režimu dávkování pro příslušného pacienta bude v rozsahu kompetence ošetřujícího lékaře.

Dekarbonylethoxyloratadin má antihistaminové vlastnosti. Tyto antihistaminové vlastnosti byly demonstrovány na standardních zvířecích modelech, jako je prevence histaminem indukované úmrtnosti u morčat. Antihistaminová aktivita polymorfní formy 1 a formy 2 dekarbonylethoxyloratadinu byla demonstrována také na modelu opic.

Dekarbonylethoxyloratadin se může vyrábět podle příkladu VI z USA patentu č. 4 659 716. Dihydrát dihydrogenfosforečnanu vápenatého $[\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}]$ je dostupný od Rhone Poulenc Rorer, Shelton, Kt. 06484; mikrokrytalická celulóza je dostupná od FMC Corporation Food and Pharmaceutical Products, Filadelfie, Pa. 19103; kukuřičný škrob (NF) je dostupný od National Starch and Chemical Corp., Bridgewater, NJ. 08807 a talek (USP) je dostupný od Whittaker, Clark and Daniels, Inc., South Plainfield, NJ. 07080.

Příklady provedení vynálezu

Způsob výroby farmaceutických prostředků podle předloženého vynálezu ve formě tablet

Následující postup ilustruje způsob výroby tablet.

Přípravek ve formě škrobové pasty

1. Vyrobit se škrobová pasta dispergováním 10 hmotn. dílů pastového podílu kukuřičného škrobu v 1 dílu hmotn. vyčištěné vody ve vhodné nádobě s míchadlem.
2. Za míchání se obsah nádoby zahřeje na 95 °C a udržuje se při této teplotě 30 minut.

3. K zahřáté směsi se přidá další množství vyčištěné vody a takto vytvořená škrobová pasta se ochladí na přibližně 50 °C.
4. Za míchání se ke škrobové pastě přidá dekarbonylethoxyloratadin.

Granulace

5. Do vhodné nádoby pro zpracování kapalin se vloží dihydrát dihydrogenfosforečnanu vápenatého, část kukuřičného škrobu a část mikrokrytalické celulosy. Nádoba pro zpracování se umístí do zařízení pro zpracování s fluidním ložem.
6. Prášek na loži se fluidizuje a míchá se 3 minuty.
7. Začne se s granulováním prášku čerpáním škrobové pasty ze stupně 4 do fluidního lože vhodnou rychlostí rozprašování (pro velikost dávky 600 000 tablet, rychlost rozprašování 500 ml/min) při teplotě lože 22 °C.
8. Pokračuje se v sušení granulovaného produktu při 60 °C tak dlouho, dokud granule nevykazují ztrátu sušením 2 nebo méně % hmotn.
9. Vysušené granule se nechají projít vhodným sítím nebo mlýnem.
10. Granule se naplní do vhodného mísiče a přidá se příslušné množství zbývajícího podílu mikrokrytalické celulosy, kukuřičného škrobu a talku. Směs se míchá 5 minut, čímž se vyrobí jednotná směs prášku.

Výsledná směs se může naplnit do vhodných dvoudílných tobolek z tvrdé želatiny ve vhodném tobolekovacím stroji. Směs se také může vylisovat na příslušnou velikost a hmotnost ve vhodném tabletovacím stroji.

Tabletování

1. Konečná prášková směs se vylisuje ve vhodném tabletovacím lisu na cílové tablety o hmotnosti 100 mg s tvrdostí 7 až 9 s.c.u. (Strong-Cobbových jednotek).

Tablety mohou znamenat tablety potažené filmem tak, že se vylisované tablety naplní do vhodného potahovacího zařízení, které má rotující pánev a zahřívání. Tablety na rotující pánvi jsou při teplotě 30 až 50 °C v kontaktu s potahovacími roztoky vytvořenými rozpuštěním čirých nebo barevných potahovacích materiálů ve vyčištěné vodě. Po tom, co jsou tablety úplně potaženy, se může k potahovaným tabletám přidat leštící prášek, aby se získaly vyleštěné potahované tablety. Barevný potahovací materiál se může také přidat jako suchý prášek ve stupni 5 nebo 10, s výhodou ve stupni 5 granulační fáze tohoto způsobu. Je výhodné, aby barevný potahovací materiál v podstatě neobsahoval, tj. obsahoval méně než 1 % hmotn., nebo výhodněji zcela neobsahoval nepříjemné vehikulum, jako je laktosa.

Příklady 1 až 5

Postupem podle shora uvedeného způsobu výroby s použitím složek uvedených níže se prášková směs vylisuje na tablety.

složky	obsah 1 mg (mg/tab)	obsah 2,5 mg (mg/tab)	obsah 5 mg (mg/tab)	obsah 7,5 mg (mg/tab)	obsah 10 mg (mg/tab)
dekarbonyl- ethoxylo- ratadin	1	2,5	5	7,5	10
dihydrát dihydrogenfosforečnanu vápenatého, USP	53	53	53	53	53
mikrokrystalická celulósa, NF	32	30,5	28	25,5	23
kukuřičný škrob, NF	11	11	11	11	11
talek, USP	3	3	3	3	3
celkem	100	100	100	100	100

Příklady 6 až 9

Přípravky ve formě tablet z příkladů 6 až 9 se vyrobí podle postupu z příkladů 1 až 5.

Příklad 6

složky	mg/tabletu
dekarbonylethoxyloratadin	10
monohydrát laktosy	69
kukuřičný škrob	18
kyselina stearová	2
oxid křemičitý	1

Příklad 7

složky	mg/tabletu
dekarbonylethoxyloratadin	10
monohydrát laktosy	59
mikrokrystalická celulóza	8
předželatinovaný škrob	15
sodná sůl kroskarmelosy	5
oxid křemičitý	1
kyselina stearová	2

Příklad 8

složky	mg/tabletu
dekarbonylethoxyloratadin	2,5
dihydrát dihydrogenfosforečnanu vápenatého	78,5
kukuřičný škrob	18
stearát hořečnatý	1

Příklad 9

složky	mg/tabletu
dekarbonylethoxyloratadin	2,5
mikrokrystalická celulóza	10
mannitol	71,5
předželatinovaný škrob	15
stearát hořečnatý	1

Tabletové přípravky z příkladů 6 až 9 vyrobené podle způsobu příkladů 1 až 5 se rychle zabarvují, jestliže se umístí do otevřených Petriho misek na dobu kratší než jeden týden za teploty 40 °C při relativní vlhkosti 75 % hmotn.

Barevná stabilita tablet vyrobených v příkladech 1 až 5

Barevná stabilita shora uvedených tablet z příkladů 1 až 5 byla studována v otevřených Petriho miskách za stresových podmínek teploty 40 °C a relativní vlhkosti 75 % hmotn. Po skladování v otevřených Petriho miskách za těchto podmínek po

dobu 4 týdnů bylo zjištěno, že u tablet z příkladů 1 až 5 nedochází ke změně barvy a že jejich barva zůstává bílá. Jestliže se připravují přípravky dekarbonylethoxyloratadinu s jinými vehikuly, jako je laktosa a kyselina stearová, a vyrobí se ve formě tablet podle postupů z příkladů 1 až 5, tablety z příkladů 6 až 9 se rychle zabarvují za méně než týden za stejných podmínek skladování. Směs pevného práškového přípravku (podobná směsi v tabletách z příkladu 6) obsahující DCL, monohydrát laktosy a kyselinu stearovou v hmotnostním poměru 1:7:0,2 se také rychle rozkládá za méně než jeden týden za stejných podmínek skladování, teploty 40 °C a relativní vlhkosti 75 % hmotn.; chemický test na dekarbonylethoxyloratadin v tomto pevném práškovém přípravku byl 86 % hmotn. z původního množství a barva přípravku byla růžová.

Příklad 10

Postupuje se podle postupů z příkladů 1 až 5 s tím, že se přípravek z příkladu 3 vylisuje na tablety, potáhnou se filmem a vyleští se.

složky	mg/tabletu
dekarbonylethoxyloratadin	5,0
dihydrát dihydrogenfosforečnanu vápenatého, USP	53,00
mikrokrystalická celulóza, NF	28,00
kukuřičný škrob, NF	11,00
talek, NF	3,00
filmový potah (modrý)	6,00
filmový potah (čirý)	0,6
leštící vosk ¹	0,01

¹ Leštící vosk je směs karnaubského vosku a bílého vosku v poměru 1:1 (hmotn. díly).

Stabilita tablet vyrobených v příkladu 10

Chemický test, fyzikální vlastnosti a fotostabilita tablet vyrobených v příkladu 10 byly měřeny na vzorcích umístěných v lahvích z vysokotlakého polyethylenu a v blistrových baleních.

Nebyly pozorovány žádné významné změny (menší než 1 až 2 %) ve fyzickém vzhledu, obsahu vlhkosti, v chemickém testu na dekarbonylethoxyloratadin a v rychlosti rozpouštění, jestliže tablety z příkladu 10 byly skladovány v lahvích z umělé hmoty nebo v blistrových baleních po dobu až 9 měsíců při 25 °C/60% (hmotn.) relativní vlhkosti ("RH") nebo 30 °C/60% (hmotn.) RH nebo po dobu až 6 měsíců při 40 °C/75% (hmotn.) RH. Pouze u některých vzorků tablet skladovaných v blistrech nebo lahvích po dobu 9 měsíců při 25 °C/60 % hmotn. RH nebo 30 °C/60 % hmotn. RH byl pozorován degradační produkt v množství 0,2 až 0,3 % hmotn. Očekává se, že bude vyhověno 1 % hmotn. podle ICH požadavků (International Conference on Harmonization Impurity Guideline) u 5mg tablet skladovaných 24 měsíce při 25 °C/60 % hmotn. RH nebo 12 měsíců při 30 °C./60 % hmotn. RH. Když byly tablety v otevřené Petriho misce podrobeny světelným podmínkám ICH po dobu jednoho týdne při 25 °C, celkové množství rozkladných produktů bylo 0,34 % hmotn.

Příklad 11

Postupuje se podle způsobů z příkladu 10 až na to, že se ve stupni 5 granulární fáze přidá modrý lak jako suchý prášek a prostředek se pak vylisuje na tablety.

složky	mg/tabletu
dekarbonylethoxyloratadin	5,0
dihydrát dihydrogenfosforečnanu vápenatého, USP	53,00
mikrokrystalická celulóza, NF	27,72
kukuřičný škrob, NF	11,00
talek, NF	3,00
FD&C modrý lak č.2	0,28
celkem	100,00

Očekává se, že přípravek v příkladu 11 má podobnou chemickou analýzu, fyzikální vlastnosti a fotostabilitu, jako bylo zjištěno u přípravku z příkladu 10.

Lze udělat mnoho modifikací a variací tohoto vynálezu, aniž by se odchýlily od jeho ducha a rozsahu, jak bude zřejmé odborníkům z oblasti techniky. Zde popsaná specifická provedení znamenají pouze příklady způsobů. Vynález je omezen pouze pojmy připojených nároků spolu s plným rozsahem ekvivalentů, které mají oprávnění v těchto nárocích.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Farmaceutický prostředek pro orální podávání, vyznačující se tím, že obsahuje antialergicky efektivní množství dekarbonylethoxy-loratadinu {8-chlor-6,11-dihydro-11-(4-piperidyliden)-5H-benzo[5,6]-cyklophepta[1,2-b]pyridin} v mediu farmaceuticky přijatelného nosiče, které obsahuje DCL-ochranné množství farmaceuticky přijatelné bazické soli a alespoň jedno farmaceuticky přijatelné dezintegrační činidlo.
2. Farmaceutický prostředek pro orální podávání podle nároku 1, vyznačující se tím, že alespoň jedno farmaceuticky přijatelné dezintegrační činidlo je obsaženo v množství, které je dostatečné pro rozpuštění alespoň 80 % hmotn. farmaceutického prostředku během 45 minut.
3. Farmaceutický prostředek pro orální podávání podle nároku 1, vyznačující se tím, že hmotnostní poměr DCL-ochranného množství farmaceuticky přijatelné bazické soli k dezintegračnímu činidlu je v rozmezí od 1:1 do 2:1, s výhodou 1,5:1 až 2:1 a s výhodou 1,25:1 až 1,75:1.
4. Farmaceutický prostředek pro orální podávání podle nároku 1, vyznačující se tím, že farmaceuticky přijatelná bazická sůl znamená vápenatou, hořečnatou nebo hlinitou sůl nebo jejich směsi.
5. Farmaceutický prostředek pro orální podávání podle nároku 1, vyznačující se tím, že farmaceuticky přijatelná bazická sůl znamená sůl fosforečnanu vápenatého.
6. Farmaceutický prostředek pro orální podávání podle nároku 1, vyznačující se tím, že farmaceuticky přijatelné medium nosiče v podstatě neobsahuje kyselá vehikula.

7. Farmaceutický prostředek pro orální podávání podle nároku 1, v y z n a č u - j í c í s e t í m, že obsahuje méně než 1 % hmotn. N-formyldekarbonylethoxyloratidinu po skladování 24 měsíce při 25 °C a relativní vlhkosti 60 % hmotn.
8. Farmaceutický prostředek pro orální podávání podle nároku 1, v y z n a č u - j í c í s e t í m, že hmotnostní poměr DCL-ochranného množství farmaceuticky přijatelné bazické soli k antialergicky efektivnímu množství dekarbonylethoxyloratidinu je v rozmezí od 5:1 do 60:1, s výhodou 7:1 až 11:1, nejvýhodněji 10:1 až 11:1.
9. Farmaceutický prostředek pro orální podávání, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje antialergicky efektivní množství dekarbonylethoxy-loratidinu v mediu farmaceuticky přijatelného nosiče, které obsahuje DCL-ochranné množství dihydrogenfosforečnanu vápenatého a takové množství mikrokrytalické celulosy a škrobu, které je postačující pro rozpuštění alespoň 80 % hmotn. farmaceutického prostředku během 45 minut.
10. Farmaceutický prostředek pro orální podávání podle nároku 9, v y z n a č u - j í c í s e t í m, že obsahuje méně než 1 % hmotn. N-formyldekarbonylethoxyloratidinu po skladování alespoň 24 měsíce při 25 °C a relativní vlhkosti 60 % hmotn.
11. Farmaceutický prostředek pro orální podávání, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje antialergicky efektivní množství dekarbonylethoxy-loratidinu v mediu farmaceuticky přijatelného nosiče, které obsahuje DCL-ochranné množství dihydrogenfosforečnanu vápenatého a takové množství mikrokrytalické celulosy a škrobu, které je postačující pro rozpuštění alespoň 80 % hmotn. farmaceutického prostředku během 45 minut, a obsahující méně než 1 % hmotn. N-formyldekarbonylethoxyloratidinu po skladování alespoň 24 měsíce při 25 °C a relativní vlhkosti 60 % hmotn.

12. Farmaceutický prostředek pro orální podávání podle nároku 9, v y z n a č u -
j í c í s e t í m, že obsahuje:

složka:	množství (% hmotn.):
dekarbonylethoxyloratadin	0,5 - 15
dihydrát dihydrogenfosforečnanu vápenatého, USP	10 - 90
mikrokrystalická celulosa, NF	5 - 60
kukuřičný škrob, NF	1 - 60
talek, USP	0,5 - 20.

13. Farmaceutický prostředek pro orální podávání podle nároku 9, v y z n a č u -
j í c í s e t í m, že obsahuje:

složka:	množství (% hmotn.):
dekarbonylethoxyloratadin	0,5 - 15
dihydrát dihydrogenfosforečnanu vápenatého, USP	45 - 60
mikrokrystalická celulosa, NF	20 - 40
kukuřičný škrob, NF	5 - 15
talek, USP	1 - 10.

14. Farmaceutický prostředek pro orální podávání podle kteréhokoliv z předchá-
zejících nároků 1 až 13, v y z n a č u j í c í s e t í m, že množství de-
karbonylethoxyloradinu je v rozmezí od 1 do 10 procent hmotnostních.

15. Farmaceutický prostředek pro orální podávání podle nároku 9, v y z n a č u -
j í c í s e t í m, že obsahuje:

složka:	množství (% hmotn.):
dekarbonylethoxyloratadin	1 - 10
dihydrát dihydrogenfosforečnanu vápenatého, USP	50 - 56
mikrokrytalická celulóza, NF	25 - 35
kukuřičný škrob, NF	10 - 12
talek, USP	2 - 5.

16. Farmaceutický prostředek pro orální podávání podle kteréhokoliv z předcházejících nároků 1 až 15, v y z n a č u j í c í s e t í m, že na počátku obsahuje méně než 1 % hmotn. N-formyldekarbonylethoxyloratadinu.
17. Farmaceutický prostředek pro orální podávání, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje antialergicky efektivní množství dekarbonylethoxyloratadinu v mediu farmaceuticky přijatelného nosiče, které obsahuje DCL-ochranné množství farmaceuticky přijatelné bazické soli.
18. Farmaceutický prostředek pro orální podávání podle nároku 17, v y z n a č u j í c í s e t í m, že dále obsahuje alespoň jedno farmaceuticky přijatelné dezintegrační činidlo.
19. Farmaceutický prostředek pro orální podávání podle nároku 18, v y z n a č u j í c í s e t í m, že alespoň jedno farmaceuticky přijatelné dezintegrační činidlo je obsaženo v takovém množství, které je dostatečné pro rozpuštění alespoň 80 % hmotn. farmaceutického prostředku během 45 minut.
20. Farmaceutický prostředek pro orální podávání podle nároku 19, v y z n a č u j í c í s e t í m, že hmotnostní poměr DCL-ochranného množství farmaceuticky přijatelné bazické soli k dezintegračnímu činidlu je v rozmezí od 1:1 do 2:1, s výhodou 1,5:1 až 2:1 a s výhodou 1,25:1 až 1,75:1.

21. Farmaceutický prostředek pro orální podávání podle nároku 18, v y z n a č u - j í c í s e t í m, že farmaceuticky přijatelná bazická sůl znamená vápenatou, hořečnatou nebo hlinitou sůl nebo jejich směsi.
22. Farmaceutický prostředek pro orální podávání podle nároku 18, v y z n a č u - j í c í s e t í m, že farmaceuticky přijatelná bazická sůl znamená sůl fosforečnanu vápenatého.
23. Farmaceutický prostředek pro orální podávání podle nároku 18, v y z n a č u - j í c í s e t í m, že farmaceuticky přijatelné medium nosiče v podstatě neobsahuje kyselá vehikula.
24. Farmaceutický prostředek pro orální podávání podle nároku 18, v y z n a č u - j í c í s e t í m, že obsahuje méně než 1 % hmotn. N-formyldekarbonyl-ethoxyloratidinu.
25. Farmaceutický prostředek pro orální podávání podle nároku 18, v y z n a č u - j í c í s e t í m, že hmotnostní poměr DCL-ochranného množství farmaceu- ticky přijatelné bazické soli k antialergicky efektivnímu množství dekarbonyl- ethoxyloratadinu je v rozmezí 5:1 až 60:1, s výhodou 7:1 až 11:1 a nejvý- hodněji 10:1 až 11:1.
26. Farmaceutický prostředek pro orální podávání, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje antialergicky efektivní množství dekarbonylethoxyloratadinu v me- diu farmaceuticky přijatelného nosiče, při čemž obsahuje méně než 1 % hmotn. N-formyl-DCL, s výhodou méně než 0,8 % hmotn. N-formyl-DCL a výhodněji méně než 0,6 % hmotn. N-formyl-DCL.
27. Farmaceutický prostředek pro orální podávání podle nároku 26, v y z n a č u - j í c í s e t í m, že je uzpůsoben pro orální podávání.

28. Farmaceutický prostředek pro orální podávání podle nároku 26, v y z n a č u -
j í c í s e t í m, že se skladuje alespoň 24 měsíce při 25 °C a relativní vlhkosti
60 % hmotn.

Zastupuje: