

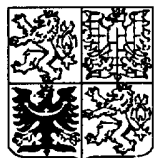
PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

285 297

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2954-95**

(22) Přihlášeno: **10. 05. 94**

(30) Právo přednosti:
13. 05. 93 US 93/061656

(40) Zveřejněno: **14. 02. 96**
(Věstník č. 2/96)

(47) Uděleno: **03. 05. 99**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **16. 06. 99**
(Věstník č. 6/99)

(86) PCT číslo: **PCT/US94/05196**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 94/26266**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶:

A 61 K 31/365

A 61 K 31/495

A 61 K 31/535

(73) Majitel patentu:

SYNTEX (U.S.A.) INC., Palo Alto, CA, US;

(72) Původce vynálezu:

Samuels Glenn J., Sunnyvale, CA, US;

Lee Jung-Chung, San Jose, CA, US;

Lee Charles, Union City, CA, US;

Berry Stephen, Saratoga, CA, US;

Jarosz Paul J., Los Altos, CA, US;

(74) Zástupce:

PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1273,
Praha 4, 14021;

(54) Název vynálezu:

**Způsob přípravy farmaceutického
prostředku obsahujícího jako aktivní
složku mofetil mykofenolátu, kyselinu
mykofenolovou nebo ranolazin**

(57) Anotace:

Způsob přípravy farmaceutického prostředku obsahujícího jako aktivní složku mofetil mykofenolátu, kyselinu mykofenolovou nebo ranolazin, spočívající v tom, že se

- zkapalní aktivní složka zahřátím na první teplotu, která je vyšší než její teplota tání,
- zkapalněná aktivní složka se ochladí na druhou teplotu, která je nižší než její teplota tání, ale, při které aktivní složka zůstává kapalná a
- potom se aktivní složka ve zkapalněném stavu plní do farmaceutické dávkovací formy.

CZ 285 297 B6

Způsob přípravy farmaceutického prostředku obsahujícího jako aktivní složku mofetil mykofenolátu, kyselinu mykofenolovou nebo ranolazin

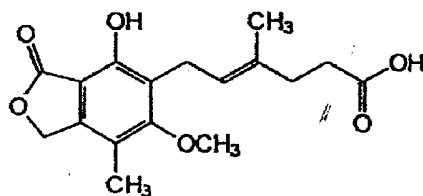
5 Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká způsobu přípravy farmaceutického prostředku, který jako aktivní složku obsahuje mofetil mykofenolátu, mykofenolovou kyselinu nebo ranolazin.

10

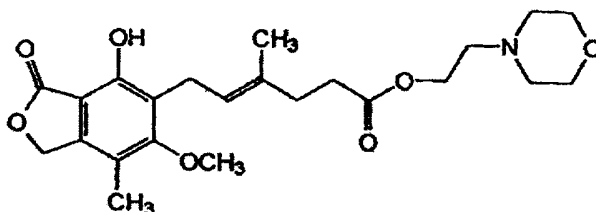
Dosavadní stav techniky

Mykofenolová kyselina ("MPA"), chemicky známá jako 6-(1,3-dihydro-4-hydroxy-6-methoxy-7-methyl-3-oxo-5-isobenzofuranyl)-4-methyl-4-hexenová kyselina, byla původně popsána jako slabě aktivní antibiotikum, které bylo nalezeno v živné půdě *Penicillium brevicompactum* a má následující vzorec.



Mykofenolová kyselina

20 MPA a určité příbuzné sloučeniny, jako je mofetil mykofenolátu (morfolino-ethyl ester MPA, chemicky známý jako morfolinoethyl E-6-(1,3-dihydro-4-hydroxy-6-methoxy-7-methyl-3-oxo-5-isobenzofuranyl)-4-methyl-4-hexanoát, který má následující vzorec:



25

byly nověji popsány jako látky, které mají výhodné terapeutické vlastnosti, např. jako immuno-supresory. Viz, např. U.S. Patenty č. 3,880,995; 4,727,069; 4,753,935 a 4,786,637, které jsou zde všechny uvedeny jako reference.

30 MPA a mofetil mykofenolátu, vyžadují denní dávky 2.0 až 3.5 nebo 4.0 gramu denně (nebo dokonce 5.0 gramů denně v případě MPA, jak je popsáno například v U.S. Patentu č. 3,880,995) v závislosti na pacientovi a nemoci, která se má léčit. Při použití běžných prostředků, které obsahují 250 mg v kapsli standardní velikosti 1 (objem 0.48 cm³), dávka 3.0 gramu denně vyžaduje, aby pacient dostal dvanáct kapslí každý den, což snižuje ochotu pacientů podrobovat se takovému léčení. Proto je žádoucí, poskytnout zlepšené prostředky pro podávání MPA a mofetilu mykofenolátu, zejména s ohledem na jejich vysoké dávkování.

40 Ranolazin, chemicky známý jako (±) N-(2,6-dimethylfenyl)-4-[2-hydroxy-3-(2-methoxy-fenoxy)propyl]-1-piperazin acetamid, je popsán v U.S. Patentu č. 4,567,264 jako látka, která má výhodné terapeutické vlastnosti, např. pro léčení kardiovaskulárních nemocí včetně arytmií, různých nemocí vyvolaných komplikacemi při angíně, infarktu myokardu a různých poškození

tkání vyvolaných chemicky i fyzikálně, včetně kardioplegie, hypoxického a/nebo reperfusního poškození srdce, kosterního svalstva nebo mozkové tkáně a pro použití při transplantacích.

Plnění roztavených nebo tixotropních kapalin a past do tvrdých želatinových kapslí, je popsáno jako způsob, který zmenšuje problémy při běžném farmaceutickém způsobu zpracování, a způsob úpravy strojů na plnění kapslí pro tento způsob byl v literatuře také popsán. Viz, např., Walker a kol. "The filling of molten and thixotropic formulations into hard gelatin capsules" J. Pharm. Pharmacol., Vol. 32, 389–393 (1980) a McTaggart a kol. "The evaluation of an automatic system for filling liquids into hard gelatin capsules" J. Pharm. Pharmacol., Vol. 36, 119–121 (1984). Výhody této technologie byly popsány a patří mezi ně "snížení prašnosti, které vede k snížení nebezpečí kontaminace, při použití pevných roztoků nebo systémů s řízeným uvolňováním lze ovlivnit rychlost rozpouštění prostředku, možnost zpracovávat kapalně léky nebo léky s nízkou teplotou tání" (Mc Taggart a kol. na str. 119). Tvrdé želatinové kapsle, které jsou plněné kapalinou, jsou zejména navrženy pro "léky, které mají nízkou teplotu tání, léky s nízkým dávkováním nebo léky, které nejsou stabilní vůči kyslíku nebo vlhkosti a léky, které vyžadují vyšší biologickou dostupnost" včetně "výroby prostředků se stálým uvolňováním". Cole "Liquid-Filled Hard Gelatin Capsules" Pharm. Technol., Vol. 13, č. 9, 134–140 na str. 134 (1989).

Nověji byl popsán nový aspekt plnění kapalné pasty "vysoká plnicí hmotnost nízkotajícího termostabilního léku (ibuprofen) může být dosažena tak, že se použije malé množství excipientu, ale chrání se snadnost, se kterou se dosahuje širokého rozsahu rychlostí uvolňování léku". Smith a kol. "The filling of molten ibuprofen into hard gelatin capsules," Int. J. Pharm., Vol. 59, 115–119 na str. 115 (1990). V této práci se ibuprofen (teplota tání 77 °C) zahřívá na 70 až 80 °C, sám nebo s různými excipienty, a plní se do kapslí různých velikostí. Jako maximální plnicí hmotnost samotného ibuprofenu byla popsána hmotnost 450 mg (velikost 1), 605 mg (velikost 0), 680 mg (prodloužená velikost 0) a 825 mg (velikost 00).

Mofetil mykofenolátu má teplotu tání 95 °C. MPA má teplotu tání 141 °C. Ranolazin jako volná báze má teplotu tání 120 °C. Ani jedno z nich není nízkotající lék, který by byl vhodný k plnění v tavenině, zejména proto, že z důvodu tání kapslí je horní hranice plnicí teploty 80 °C, ale s výhodou je tato teplota nižší než 60 °C. Překvapivě bylo zjištěno, že mofetil mykofenolátu po zahřátí nad teplotou tání, získá neočekávané vlastnosti i po ochlazení na znatelně nižší teplotu. Jde o prodlevu při tuhnutí, po ochlazení na teplotu, která je nižší než teplota tání (jev "podchlazení"), která byla popsána jako "problém", který je třeba překonat při přípravě léků ve formě perliček (viz U.S. Patent č. 5,188,838).

V předkládaném vynálezu je schopnost podchlazení mofetilu mykofenolátu cestou k plnění taveniny tak, že se získají dříve nedosažitelné prostředky, které obsahují vysokou dávku. Bylo zjištěno, že i MPA vykazuje schopnost podchlazení a ačkoliv doba trvání je nižší než u mofetilu mykofenolátu, doba podchlazení MPA je dostatečná pro výrobu dříve nedosažitelných prostředků, které obsahují vysokou dávku.

Podstata vynálezu

Stručný popis vynálezu

Překvapivě bylo zjištěno, že se mofetil mykofenolátu, MPA a ranolazin mohou snadno zpracovávat na orální prostředky, které obsahují vysoké dávky, plněním horké taveniny podchlazené tekutiny mofetil mykofenolátu, MPA nebo ranolazinu do farmaceutických dávkovacích forem.

Vynález se týká způsobů zpracování farmaceutických prostředků obsahujících MPA nebo mofetilu mykofenolátu nebo ranolazin, který zahrnuje kroky:

zkapalnění aktivní složky ohřátím na první teplotu, která je vyšší než její teplota tání;

ochlazení zkapalněné aktivní složky na druhou teplotu, která je nižší než její teplota tání, ale, při
5 které aktivní složka zůstává kapalná a

plnění zkapalněné aktivní složky do farmaceutické dávkovací formy.

V preferovaném provedení vynálezu, zahrnuje způsob zpracování kroky:

10 zkapalnění mofetilu mykofenolátu ohřátím na teplotu, která je vyšší než 95 °C (s výhodou 95 až 120 °C);

15 přimíchání kroskarmelátu sodného v množství, které postačuje k tomu, aby mohl sloužit v hotovém prostředku jako dispersant, do mofetilu mykofenolátu;

ochlazení kapalné směsi mofetilu mykofenolátu s kroskarmelátem sodným na teplotu, která je nižší než 80 °C (s výhodou nižší než 60 °C) a

20 plnění ochlazené, zkapalněné směsi mofetilu mykofenolátu s kroskarmelátem sodným do tvrdých nebo měkkých kapslí.

Podrobný popis vynálezu

25 Definice a obecné pojmy

Následující definice jsou uvedeny za účelem ilustrace a určují význam a rámec různých termínů, které se používají k popisu vynálezu v předkládaném dokumentu.

30 Aktivní složka v prostředcích podle předkládaného vynálezu, "mofetil mykofenolátu", zahrnuje její farmaceuticky přijatelné soli a "ranolazin", zahrnuje jeho farmaceuticky přijatelné soli.

Velikost a objem kapslí, které se používají pro prostředky podle předkládaného vynálezu je následující:

Velikost	Objem
1	0.48 cm ³
0	0.67 cm ³
0 prodl.	0.74 cm ³
00	0.95 cm ³

45 jak je popsáno v knize Shinogi (dříve Elanco) Qualicaps Capsule Technical Information Manual (F6.200, str. 10).

Materiál

50 Mofetil mykofenolátu lze vyrobit postupem popsaným v U.S. Patentu č. 4,753,935, který je zde uveden jako reference. Mykofenolová kyselina je komerčně dostupná, např. od Sigma Chemical Company, St. Louis, MO. Ranolazin lze vyrobit postupem popsaným v U.S. Patentu č. 4,567,264, který je zde uveden jako reference. Farmaceuticky přijatelné excipienty, tvrdé a měkké želatinové kapsle, celulókové kapsle (také označované jako kapsle vyrobené na škrobovém základě, které jsou komerčně dostupné od Warner Lambert) a stroje na plnění kapslí jsou běžně komerčně dostupné.

Prostředky

5 Mofetil mykofenolátu, MPA nebo ranolazin lze použít jako aktivní složku v prostředcích podle předkládaného vynálezu, buď samotné, nebo v kombinaci s farmaceuticky přijatelnými excipienty a/nebo jinými lékařskými agens. Obecně obsahuje prostředek 90 % až 100 %, s výhodou 95 % až 96 % aktivní složky, zbytek tvoří vhodné farmaceutické, excipienty, nosiče, atd., s výhodou 4 % hmotnostní tvoří dezintegrátor (nejvýhodněji kroskarmelát sodný).

10 Normálně zahrnují excipienty, například, dezintegrátory (jako je kroskarmelát sodný, sodná sůl karboxymethylcelulózy, krosopovidon, sodná sůl glykolátu škrobu a podobně), zřed'ovadla (jako je laktóza, sacharóza, fosforečnan vápenatý a podobně), mazadla (jako je stearát vápenatý a podobně), pojiva (jako je škrob, akaciová pryskyřice, želatina, polyvinylpyrrolidon, celulóza a její deriváty a podobně), viskózovací činidla (jako je celulóza) a činidla, která modifikují
15 krystalizaci (jako je chlorid sodný). K aktivní složce, která vykazuje podchlazení (zůstává kapalná i při teplotě nižší než je její teplota tání) se mohou přidat před nebo po jejím zkapalnění, zpomalovače krystalizace [jako je sorbitol 5 až 7 % hmotnostních (např. jak je popsáno v práci Thomas a kol. "The Use of Xylitol as a Carrier for Liquid-Filled Hard-Gelatin Capsules", Pharm. Tech. Int., Vol. 3, 36, 38–40 (1991), která je zde uvedena jako reference), hydroxypropylmethylcelulóza nebo hydroxypropylmethylcelulóza], pokud je optimální doba, po kterou
20 vydrží podchlazení, kratší než doba, která je potřebná k naplnění dávky do dávkovací formy.

Prostředky podle předkládaného vynálezu, které obsahují terapeuticky účinné množství mofetilu mykofenolátu, mofetil mykofenolátu se zkapalní ohřátím na teplotu vyšší než 95 °C, pak se
25 ochladí na teplotu nižší než 80 °C, kdy mofetil mykofenolátu ještě zůstává kapalná a pak se plní do farmaceutické dávkovací formy jako jsou kapsle (např. tvrdé želatinové kapsle, měkké želatinové kapsle nebo celulózové kapsle) nebo tabletová forma (např. injekčním tvarováním) v uvedeném zkapalněném stavu po ochlazení. Tabletové prostředky podle předkládaného vynálezu se obvykle potahují farmaceuticky přijatelným povlakovým materiálem (jako je "opadry",
30 komerčně dostupný od Coloron, Inc. of West Point, PA) například nástřikem povlaku nebo jinou vhodnou povlakovací metodou, která se v této problematice používá.

V preferovaném případě podle předkládaného vynálezu, zejména pro kapsle, se základ prostředku, který obsahuje kroskarmelát sodný, míchá se zkapalněným mofetilem mykofenolátu před
35 ochlazením, v takovém množství, že může sloužit jako dezintegrátor.

Preferovaný prostředek, který obsahuje mofetil mykofenolátu (95 až 100 % hmotnostních, nejvýhodněji 96 % hmotnostních) a kroskarmelát sodný (0 až 5 % hmotnostních, nejvýhodněji 4 % hmotnostní), se plní do želatinových kapslí.
40

Způsoby výroby

Způsoby výroby farmaceutických prostředků zahrnují kroky:

45 zkapalnění aktivní složky ohřátím na první teplotu, která je vyšší než teplota tání;

ochlazení zkapalněné aktivní složky na druhou teplotu, která je nižší než teplota tání, ale, při které aktivní složka zůstává kapalná a

50 plnění zkapalněné aktivní složky do farmaceutické dávkovací formy.

Po naplnění může zkapalněná aktivní složka ztuhnout.

Preferovaný způsob výroby kde je aktivní činidlo mofetil mykofenolátu zahrnuje kroky:

zkapalnění mofetilu mykofenolátu ohřátím na teplotu, která je vyšší než 95 °C (s výhodou 95 až 120 °C);

přimíchání kroskarmelátu sodného v množství, které postačuje k tomu, aby mohl sloužit v hotovém prostředku jako dispersant, do mofetilu mykofenolátu;

ochlazení kapalně směsi mofetilu mykofenolátu s kroskarmelátem sodným na teplotu, která je nižší než 80 °C (s výhodou nižší než 60 °C, nejvýhodněji 35 až 40 °C) a

plnění ochlazené, zkapalněné směsi mofetilu mykofenolátu s kroskarmelátem sodným do tvrdých nebo měkkých kapslí (s výhodou v aparatuře, která kontroluje teplotu, která je nastavena na teplotu ochlazené směsi).

Rychlosti chlazení a míchání se mohou optimalizovat v závislosti na konkrétním použitém aktivním činidle, způsobu výroby, velikosti a zařízení, které se použije. Ačkoliv teorie tvorby podchlazených kapalin není zcela jasná (například se nedá předpovědět, zda vůbec bude dané aktivní činidlo vykazovat podchlazení, jak je ukázáno dále v příkladu 6), zejména pro výrobní postupy ve větším měřítku, některé vlivy se dají vysledovat, včetně rychlosti míchání (např. u mofetilu mykofenolátu se s výhodou při míchání brání prudkým pohybům nebo se míchání odstraňuje úplně), míchacího zařízení (např. horní míchání nebo magnetické míchadlo), rychlosti chlazení, chladicí teploty a teploty plnicího zařízení.

Prostředky připravené výše popsaným způsobem podle předkládaného vynálezu mohou být identifikovány pevným (na rozdíl od kompaktních prášků nebo granulí) obsahem kapslí. Například mofetil mykofenolátu tvoří po ochlazení v kapslích ne zcela bílou, drobnou hmotu. Přítomnost této pevné hmoty je způsob jak identifikovat prostředek vyrobený podle předkládaného vynálezu a/nebo způsobem podle předkládaného vynálezu.

Preferované způsoby

V předkládaném preferovaném způsobu se mofetil mykofenolátu zkapalňuje ohřátím na teplotu, která je vyšší než 95 °C, pak se přidá kroskarmelát sodný v množství, které dostačuje k tomu, aby po dokončení prostředku sloužil jako dezintegrátor, pak se tato směs ochladí na teplotu nižší než je 80 °C (nejvýhodněji nižší než 60 °C) a ochlazený, zkapalněný mofetil mykofenolátu smíchaný s kroskarmelátem sodným se plní do tvrdých nebo měkkých kapslí.

Preferované prostředky

Preferovaný prostředek podle předkládaného vynálezu obsahuje 96 % hmotnostních mofetilu mykofenolátu a 4 % hmotnostní kroskarmelátu sodného, nejvýhodněji v tvrdé želatinové kapsli velikosti 1, která obsahuje 500 mg aktivní složky, v tvrdé želatinové kapsli velikosti 0, která obsahuje 750 mg aktivní složky, v tvrdé želatinové kapsli velikosti 00, která obsahuje 1000 mg aktivní složky.

Podávání

Prostředky podle předkládaného vynálezu lze použít pro orální podávání v jakémkoliv dávkovacím režimu, který se používá pro MPA, mofetil mykofenolátu nebo ranolazin. Ačkoliv dávkovací množství pro dospělého člověka ještě nebyla stanovena s konečnou platností, obecně je denní dávka mofetilu mykofenolátu 2.0 až 5.0 gramů, s výhodou 2.0 až 3.5 gramů. Množství podávané aktivní složky se ovšem bude lišit v závislosti na léčeném subjektu, stadiu léčené nemoci, náhlosti nemoci, a závisí na posouzení lékařem. Například, léčebný režim pro podávání

3.0 gramu mofetilu mykofenolátu denně, který dříve představoval 6 kapslí velikosti 1 (250 mg) dvakrát denně, představuje podle předkládaného vynálezu 2 kapsle velikosti 0 (750 mg) dvakrát denně.

5

Příklady provedení vynálezu

Následující příklady jsou zde uvedeny, aby člověku, který je vzdělaný v této problematice, umožnily jasnější porozumění a provedení vynálezu. Nelze je pokládat za omezení rámce vynálezu, ale pouze jako jeho ilustraci a reprezentaci.

10

Příklad 1

Mofetil mykofenolátu (50 g) se v kádince o objemu 250 ml zahřál na plotýnce do roztavení. Roztavený materiál se nechal zchladnout na teplotu 40 až 50 °C, při které zůstal kapalný a nabral se do stříkačky o objemu 20 ml. Stříkačkou se plnila tvrdá želatinová kapsle velikosti 0, spojením přes plnicí trubku. Materiál se během plnění rozděloval plnicí trubkou. Kapsle se pak uzavřela víčkem a ponechala stát přes noc, čímž se získala kapsle, která obsahuje vysokou dávku mofetilu mykofenolátu.

20

Výše popsáný způsob lze použít pro výrobu dávek 20 až 30 kapslí velikosti 0, které obsahují mofetil mykofenolátu.

25

Příklad 2

Tento příklad ilustruje přípravu 2.0 kg dávky reprezentativního farmaceutického prostředku pro orální podávání, který obsahuje jako aktivní složku mofetil mykofenolátu.

30

Mofetil mykofenolátu (1920 g, 96 % hmotnostních) se umístil do opláštěvaného kotle. Teplota se zvýšila na hodnotu mezi 95 až 120 °C. Za míchání se do kotle přidal kroskarmelát sodný (80 g, 4 % hmotnostní). Teplota se za stálého míchání snížila na hodnotu mezi 35 až 45 °C. Ochlazená směs (750 mg) se plnila do 2,500 tvrdých želatinových kapslí velikosti 0 (s tím že malé množství zbylo), přičemž teplota plnicího přístroje se udržovala mezi 35 a 45 °C.

35

Příklad 3

40

Alternativní dávkovací formy

Měkké kapsle

Způsobem popsáným v příkladech 1 a 2 a nahrazením tvrdých želatinových kapslí, měkkými želatinovými kapslemi a způsobem plnění do rotační formy, se získaly příslušné dávkovací formy jako měkké želatinové kapsle.

45

Celulózové kapsle

Způsobem popsáným v příkladech 1 a 2 a nahrazením tvrdých želatinových kapslí, celulózovými kapslemi a ochlazením roztaveného materiálu na 80 °C, se získaly příslušné dávkovací formy jako celulózové kapsle.

50

Příklad 4

Mykofenolová kyselina 90 % hmotnostních (90 g) se umístí v kádince o obsahu 500 ml na plotýnku vyhřátou na 145 °C a při této teplotě roztaví. K tomuto roztavenému materiálu se přidá kroskarmelát sodný 4 % hmotnostní (4 g) a sorbitol 6 % hmotnostních (70% roztok, přidat po kapkách) za mírného míchání.

Směs se pak ochladí na teplotu 50 až 60 °C, při které tato směs zůstane kapalná a nabere se do stříkačky o objemu 20 ml. Stříkačkou se plní tvrdá želatinová kapsle velikosti 0, spojením přes plnicí trubku. Kapsle se pak uzavře víčkem a ponechá stát přes noc, čímž se získala kapsle, která obsahuje vysokou dávku kyseliny mykofenolové.

Příklad 5

15

Stanovení průměrné a maximální hmotnosti plnění pro různé velikosti kapslí

Prostředky pro plnění do tvrdých želatinových kapslí, které obsahují mofetil mykofenolátu se vyrobily postupem popsaným v příkladu 1 a plnily do tvrdých želatinových kapslí různých velikostí. Dále jsou uvedeny průměrná (n=6) a maximální hmotnost plnění pro každou velikost.

	Velikost	Objem	Prům. hm. plnění	Max. hm. plnění
	1	0.48 cm ³	508 mg	580 mg
25	0	0.67 cm ³	767 mg	810 mg
	0 prodl.	0.74 cm ³	n/a	890 mg
	00	0.95 cm ³	1037 mg	1080 mg

Prostředky podle předkládaného vynálezu obsahují v kapsli značně více mofetilu mykofenolátu (1058 mg/cm³) než běžné prostředky, které obsahují 250 mg mofetilu mykofenolátu (520 mg/cm³) v kapsli velikosti 1.

Příklad 6

35

Test podchlazení

Ropný olej (15 ml) se v kádince o objemu 50 ml zahřeje na plotýnce na teplotu, která je vyšší než teplota tání testované sloučeniny. Vzorek testované látky (která je pevná za laboratorní teploty) o hmotnosti 2 až 5 g se odváží do scintilační ampulky a ta se umístí do předehřátého ropného oleje. Testovaná sloučenina se nechá roztát, scintilační ampulka se vyjme z ropného oleje a nechá ochladit na laboratorní teplotu. Zaznamenávají se změny vzhledu testované sloučeniny, včetně rekrystalizace a času než opět ztuhla.

Když byl mofetil mykofenolátu (teplota tání 95 °C) podroben výše popsanému testu a zahřál se na 120 °C, látka zůstala za laboratorní teploty kapalná po dobu dvou hodin. Mofetil mykofenolátu, který se roztaví a naplní do kapslí velikosti 0, rekrystalizuje v kapslích na pevnou látku při laboratorní teplotě po dobu 12 hodin.

Když se výše popsanému testu podrobí mykofenolová kyselina (teplota tání 141 °C) a roztaví se, pak po ochlazení na laboratorní teplotu nevykazuje tvorbu krystalizačních center po dobu deseti minut a kapalina zbývá po dobu 35 minut než dojde k úplné rekrystalizaci. Mykofenolová kyselina s kapkou 70% roztoku sorbitolu (7 % hmotnostních), nevykazovala při výše uvedeném

testu tvorbu krystalizačních center po dobu deseti minut a kapalina zbývá po dobu 1 hodiny než dojde k úplné rekrystalizaci.

Podobně, když se testovaly výše uvedeným způsobem (zahřátím na 120 °C – roztavení):

5 trenbelon acetát (teplota tání 97 °C), methokarbamol (teplota tání 94 °C), kaptopril (teplota tání 87/104 °C) a ranolazin (teplota tání 120 °C) zůstávala při laboratorní teplotě kapalina ještě po dobu přinejmenším dvou hodin;

10 gemfibrozil (teplota tání 58 °C), guaifenesin (teplota tání 79 °C), flurbiprofen (teplota tání 110 °C) a flutamid (teplota tání 112 °C) zůstávala kapalina ještě 10 minut a

nabumeton (teplota tání 80 °C) rekrystalizuje okamžitě.

15 Ačkoliv předkládaný vynález byl popsán s určitými příklady, je jasné, že člověk vzdělaný v této problematice, může snadno provést určité změny, které se ovšem neodchylují od rámce předkládaného vynálezu. Navíc může být provedeno mnoho modifikací na určité situace, materiály, materiálové směsi, způsoby, kroky způsobů podle předkládaného vynálezu. Všechny tyto modifikace patří do rámce patentových nároků, které jsou uvedeny dále.

20

Průmyslová využitelnost

25 Prostředky podle předkládaného vynálezu umožňují dosáhnout většího množství aktivní složky v kapsli a jsou proto vhodné pro výrobu kapslí s vysokým obsahem aktivní složky.

30

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob přípravy farmaceutického prostředku, který obsahuje aktivní složku, která je vybrána z mofetilu mykofenolátu, mykofenolové kyseliny a ranolazinu, **v y z n a ě u j í c í s e**
35 **t í m**, že se aktivní složka zkapalní zahřátím na první teplotu, která je vyšší než její teplota tání, následně se zkapalněná aktivní složka ochladí na druhou teplotu, která je nižší než její teplota tání, ale, při které aktivní složka zůstává kapalná a potom se aktivní složka ve zkapalněném stavu plní do farmaceutické dávkovací formy.

40 2. Způsob podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že jako farmaceutická dávkovací forma se použije kapsle.

3. Způsob podle nároku 2, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se jako druhá teplota použije teplota, která je nižší než teplota tání kapsle.

45

4. Způsob podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se dále přimísí farmaceuticky přijatelný excipient k aktivní složce, přičemž krok zkapalnění zahrnuje zahřátí smíšené aktivní složky a farmaceuticky přijatelného excipientu na teplotu, která je přinejmenším nad teplotou tání aktivní složky a výhodně nad teplotou tání farmaceuticky přijatelného excipientu.

50

5. Způsob podle nároku 4, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že jako farmaceuticky přijatelný excipient se použije dezintegrátor.

6. Způsob podle nároku 5, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že jako dezintegrátor se použije kroskarmelát sodný.
- 5 7. Způsob podle nároku 1 nebo 6, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se jako aktivní složka použije mofetil mykofenolátu.
8. Způsob podle nároku 1 nebo 6, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se jako aktivní složka použije kyselina mykofenolová.
- 10 9. Způsob podle nároku 1 nebo 6, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se jako aktivní složka použije ranolazin.
10. Způsob podle nároku 4, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se jako farmaceuticky přijatelný excipient použije látka zpomalující krystalizaci.
- 15 11. Způsob podle nároku 10, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se jako látka zpomalující krystalizaci použije sorbitol.
- 20 12. Způsob přípravy farmaceutického prostředku podle nároku 1, který obsahuje jako aktivní složku mofetil mykofenolát, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se mofetil mykofenolát zkapalní ohřátím na teplotu 95 °C až 120 °C, do zkapalněného mofetilu mykofenolátu se přimíchá kroskarmelát sodný v množství postačujícím k tomu, aby mohl sloužit v hotovém prostředku jako dezintegrátor, kapalná směs mofetilu mykofenolátu s kroskarmelátem sodným se ochladí na teplotu, která je nižší než 80 °C a ochlazená, zkapalněná směs mofetilu mykofenolátu s kroskar-
25 melátem sodným se plní do tvrdých nebo měkkých kapslí.
13. Způsob podle nároku 12, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že kapalná směs mofetilu mykofenolátu s kroskarmelátem sodným se ochladí na teplotu nižší než 60 °C.
- 30 14. Způsob přípravy farmaceutického prostředku podle nároku 1, který obsahuje terapeuticky účinné množství mofetil mykofenolátu, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že mofetil mykofenolát se zkapalní ohřátím na první teplotu, která je vyšší než 95 °C a následně se ochladí na druhou teplotu, která je nižší než 80 °C a potom se plní ve zkapalněném stavu při druhé teplotě do farmaceutické dávkovací formy.
- 35