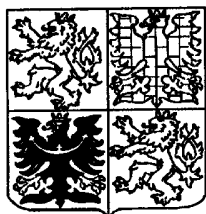


ČESKÁ  
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD  
PRŮMYSLVÉHO  
VLASTNICTVÍ

# ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 27.09.94  
(32) 01.10.93  
(31) 93/130343  
(33) US  
(40) 12.06.96

(21) 954-96

(13) A3

6(51)

A 61 K 31/365

A 61 K 31/535

A 61 K 9/00

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

(72) Lidgate Deborah M., Los Altos, CA, US;  
Wang-Kessler Li-hua, Palo Alto, CA, US;  
Joshi Bindu, Milpitas, CA, US;  
Hegde Sayee G., Los Angeles, CA, US;  
Gu Leo, Saratoga, CA, US;

(54) **Farmaceutický prostředek pro orální podávání,  
který obsahuje vysokou dávku  
mykofenolátového mofetilu, způsob jeho  
přípravy a jeho použití**

(57) Suché granuláty a suspenze pro orální podávání, které obsahují vysokou dávku mykofenolátového mofetilu nebo kyseliny mykofenolové, které obsahují: aktivní složku (7,5 až 30 %) suspenzační/viskozitní činidlo, sladidlo, příchut, pufr (na pH 5 až 7) a nepovinně zlepšovač příchutě, zvlhčující činidlo, antimikrobiální činidlo a barvivo.

954-96

Farmaceutický prostředek<sup>1</sup>

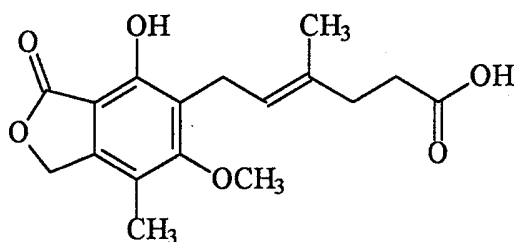
Suspenze pro orální podávání, která obsahuje vysokou dávku mykofenolátového mofetilu, způsob jeho přípravy a jeho použití

### Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká mykofenolátového mofetilu a kyseliny mykofenolové, zejména jejich zlepšených prostředků a konkrétně suspenzních prostředků pro orální podávání, které obsahují vysokou dávku.

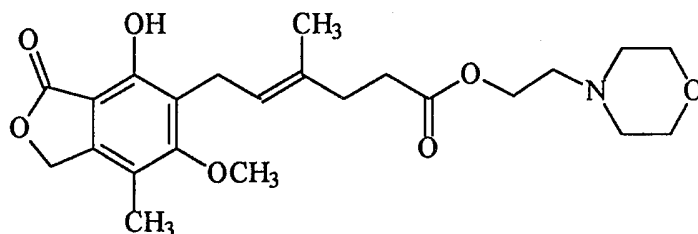
### Dosavadní stav techniky

Mykofenolová kyselina ("MPA") byla původně popsána jako slabě aktivní antibiotikum nalezené v živné fermentační půdě *Penicillium brevicompactum* a má následující vzorec I:



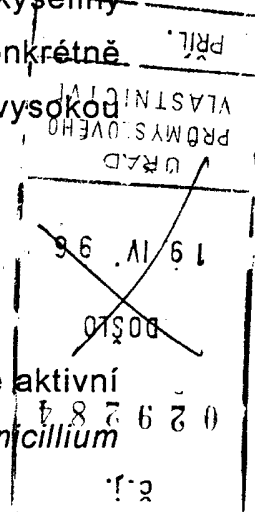
(I) kyselina mykofenolová

MPA a určité příbuzné sloučeniny, jako je mykofenolátový mofetil (morfolinoethylester MPA), který má následující vzorec II:



(II) mykofenolátový mofetil

byly nověji popsány jako látky, které mají výhodné terapeutické vlastnosti, např. jako imunosupresanty. Viz, například, US patenty č. 3,880,995; 4,727,069; 4,753,935 a 4,786,637, které jsou zde všechny uvedeny jako reference.



MPA a mykofenolátový mofetil, navzdory zlepšeným orálním charakteristikám biodostupnosti u mykofenolátového mofetilu, vyžadují denní dávky 2,0 až 3,5 nebo 4,0 gramu denně (nebo dokonce 5,0 gramu denně v případě MPA, jak je popsáno například v US patentu č. 3,880,995) v závislosti na pacientovi a nemoci, která se má léčit. Při použití běžných dávek prostředku, které obsahují 250 mg v kapsli standardní velikosti 1 (objem 0,48 cm<sup>3</sup>), je potřeba pro podání dávky 3,0 gramu denně dvanáct kapslí, což omezuje pohodlí pacienta.

Hrubé disperse jako jsou orální suspenze, obsahují jemně rozetřený nerozpustný materiál suspendovaný v kapalném mediu. To je popsáno například v Remington's Pharmaceutical Sciences (15. vydání, kapitoly 22 a 83, 1975) a jednotlivé produkty jsou uvedeny v Physician's Desk Reference (46. vydání, Medical Economics Data, 1992). Orální suspenze jsou známy pro své snadné podávání, například dětem nebo starým dospělým, a obvykle se nepoužívají za účelem dosažení prostředků, které obsahují vysoké dávky. Pro použití pro uvedené sloučeniny existují určitá suspenzní vehikula "připravená k použití" jako je Ora-Plus™ spolu s Ora-Sweet™ (obě dostupná od Paddock Laboratories, Inc. Minneapolis, MN), ale jejich vhodnost pro určité aktivní činidlo se musí stanovit případ od případu. Navíc, taková vehikula kontraindikována pro dlouhodobou stabilitu a proto jsou vhodná pouze pro krátkodobé použití.

Suspenze pro orální podávání mykofenolátového mofetilu byly popsány, například v US Patentu č. 4,753,935 (viz příklad 7), ale při relativně nízké dávce což znamená 1 gram aktivní složky ve 100 ml. Ačkoliv jsou takové suspenze funkční, omezují pohodlí pacienta stejně jako uvedené kapsle, které obsahují nízkou dávku.

Je tedy žádoucí poskytnout prostředky pro orální podávání, které obsahují vysokou dávku MPA a mykofenolátového mofetilu, zejména s ohledem na potřebu podávání relativně vysokých dávek.

Podstata vynálezu**STRUČNÝ POPIS VYNÁLEZU**

Předkládaný vynález se týká suspenzí pro orální podávání, které obsahují vysokou dávku mykofenolátového mofetilu nebo kyseliny mykofenolové a způsobů jejich výroby.

V prním aspektu se vynález týká suspenzí pro orální podávání, které obsahují vysokou dávku, které mají následující složení:

| Složka                                     | % (hmotnost/objem) |
|--------------------------------------------|--------------------|
| mykofenolátový mofetil                     |                    |
| nebo kyselina mykofenolová                 | 7,5 až 30          |
| suspendační/viskozitní činidlo             | 0,1 až 3,0         |
| zvlhčující činidlo                         | 0 až 0,5           |
| sladidla                                   | 30,0 až 70,0       |
| příchuť                                    | 0,1 až 2,0         |
| zlepšená příchuť/příchuť maskující hořkost | 0 až 1,0           |
| pufr na pH 5,0 až 7,0                      | 0,5 až 1,5         |
| antimikrobiální činidlo                    | 0 až 10,0          |
| barvivo                                    | 0 až 0,01          |
| čištěná voda                               | zbytek do 100      |

V preferovaném aspektu se vynález týká suspenzí pro orální podávání, které obsahují vysokou dávku mykofenolátového mofetilu, které mají následující složení:

| Složka                      | % (hmotnost/objem) |
|-----------------------------|--------------------|
| mykofenolátový mofetil      | 20                 |
| hydroxypropylmethylcelulosa | 0,25               |
| mikrokrystalická celulosa   | 0,25               |
| xanthanová pryskyřice       | 0,1                |
| sorbitol, 70% roztok        | 30 až 50           |
| Lycasin®(maltitolový sirup) | 10 až 30           |
| sacharosa                   | 0 až 10            |

|                                                                                      |               |
|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| fruktosa                                                                             | 0 až 10       |
| aspartam                                                                             | 0 až 0,5      |
| lecithin                                                                             | 0 až 0,1      |
| kyselina citrónová                                                                   | 0,02 až 0,25  |
| hydrogenfosforečnan sodný                                                            | 0,19 až 0,67  |
| methylparaben                                                                        | 0 až 0,18     |
| propylparaben                                                                        | 0 až 0,02     |
| příchuť (vybraná z vinné, (nepovinně s<br>anýzovou), třešňové, jahodové nebo mátové) | 0,3 až 1,0    |
| Magnasweet®                                                                          | 0 až 1        |
| barviva (vybraná z červeně 28, červeně 40<br>modři 1, modři 2 nebo zeleně 3)         | 0 až 1        |
| čištěná voda                                                                         | zbytek do 100 |

V dalším preferovaném aspektu se vynález týká suspenzí pro orální podávání, které obsahují vysokou dávku mykofenolátového mofetilu, které mají následující složení:

| Složka                                                                           | % (hmotnost/objem) |
|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| mykofenolátový mofetil                                                           | 20                 |
| mikrokrytalická celulóza                                                         | 0,25               |
| xanthanová pryskyřice                                                            | 0,1                |
| sorbitol, 70% roztok                                                             | 30 až 50           |
| Lycasin®(maltitolový sirup)                                                      | 10 až 30           |
| sacharosa                                                                        | 0 až 10            |
| fruktosa                                                                         | 0 až 10            |
| aspartam                                                                         | 0 až 0,5           |
| lecithin                                                                         | 0 až 0,5           |
| kyselina citrónová                                                               | 0,02 až 0,25       |
| hydrogenfosforečnan sodný                                                        | 0,19 až 0,8        |
| methylparaben                                                                    | 0 až 0,18          |
| propylparaben                                                                    | 0 až 0,02          |
| příchuť (vybraná z vinné, (nepovinně<br>s anýzovou), třešňové, jahodové, mátové, |                    |

|                                                                                                            |               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| pomerančové, lesních plodů nebo<br>ovocné směsi)                                                           | 0,1 až 3,0    |
| Magnasweet®                                                                                                | 0 až 1        |
| barviva (vybraná z červeně 28, červeně 40,<br>červeně č. 3, žlutí č. 6, modři 1, modři 2<br>nebo zeleně 3) | 0,005         |
| čištěná voda                                                                                               | zbytek do 100 |

V dalším aspektu se vynález týká prostředku mykofenolátového mofetilu ve formě suchého granulátu, ze kterého se s vodou připraví suspenze pro orální podávání, která obsahuje vysokou dávku, která má následující složení:

| Složka                                               | mg/ml*     |
|------------------------------------------------------|------------|
| mykofenolátový mofetil nebo<br>mykofenolová kyselina | 75 až 300  |
| suspendační/viskozitní činidlo                       | 1 až 30    |
| zvlhčující činidlo                                   | 0 až 10    |
| sladidla                                             | 1 až 1200  |
| příchuť                                              | 0,1 až 100 |
| zlepšená příchuť/příchuť maskující hořkost           | 0 až 50    |
| antimikrobiální činidlo                              | 0 až 10    |
| barvivo                                              | 0 až 2     |

(\* koncentrace po smíchání s vodou).

V dalším preferovaném aspektu se vynález týká prostředku mykofenolátového mofetilu ve formě suchého granulátu, ze kterého se s vodou připraví suspenze pro orální podávání, která obsahuje vysokou dávku, která má následující složení:

| Složka                  | mg/ml*   |
|-------------------------|----------|
| mykofenolátový mofetil  | 200      |
| xanthanová pryskyřice   | 1 až 1,5 |
| koloidní oxid křemičitý | 5 až 10  |
| sorbitol                | 0 až 550 |

|                                                                                                                                      |             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| aspartam                                                                                                                             | 0 až 3      |
| sojový lecithin                                                                                                                      | 1 až 2      |
| methyIparaben sodný                                                                                                                  | 0 až 10     |
| příchuť (vybraná z vinné, (nepovinně<br>s anýzovou), třešňové, jahodové, mátové,<br>pomerančové, lesních plodů nebo<br>ovocné směsi) | 0,01 až 0,1 |
| barvivo (červeň, modř a nebo žlutě,<br>jako doplněk k příchuti)                                                                      | 0,01 až 0,1 |

(\* koncentrace po smíchání s vodou).

## PODROBNÝ POPIS VYNÁLEZU

### Definice a obecné údaje

Následující definice jsou uvedeny jako ilustrace a definují význam a rámec různých pojmů, které jsou použity pro popis předkládaného vynálezu.

Odkaz na aktivní činidlo použité v prostředcích podle předkládaného vynálezu, "mykofenolátový mofetil", zahrnuje také jeho farmaceuticky přijatelné soli.

Pojem "účinné množství" znamená dávku postačující k léčení nemoci, která se má léčit. To může záviset na pacientovi, nemoci a léčení, které má proběhnout.

Pojem "% hmotnost/objem" nebo "procenta hmotnost/objem" označují množství excipientu a/nebo léčivé složky, měřené hmotnostně (gramy), který je obsažen ve finálním objemu (v mililitrech) suspenze. Množství excipientu a/nebo léčivé složky je vyjádřeno jako procenta celkového, konečného objemu kapalného produktu.

### Parametry výroby

Pojem "zbytek do" znamená přidání množství, které postačuje k dosažení uvedené funkce, např. zředění roztoku na žádaný objem (tj. 100%).

Pokud není uvedeno jinak, popsané postupy se provádějí za atmosférického tlaku v teplotním rozmezí 5°C až 100°C (s výhodou 10°C až 50°C; nejvýhodněji za "laboratorní" teploty, např. 20°C).

Pokud není uvedeno jinak, procenta prostředku, časové údaje a podmínky jsou přibližné, např. přídavek asi 10% hmotnost/objem při přibližně atmosférickém tlaku v teplotním rozmezí 5°C až 100°C (s výhodou asi 10°C až asi 50°C; nejvýhodněji asi 20°C) po dobu asi 1 až asi 10 hodin). Parametry uvedené v příkladech provedení vynálezu jsou ovšem určité a ne přibližné.

### **Materiály**

Mykofenolátový mofetil lze vyrobit postupem popsaným v US Patentu č. 4,753,935, který zde již byl uveden jako reference. V současné době se preferuje výroba mykofenolátového mofetilu tak, jak je popsáno v US Patentu č. 5,247,083, který je zde uveden jako reference. Mykofenolová kyselina je komerčně dostupná, např. od Sigma Chemical Company, St. Louis, MO. Zdroje různých excipientů jsou popsány dále, např. v těch případech kdy nejsou materiály běžně dostupné nebo kdy je preferován produkt z určitého zdroje.

Suspendační a/nebo viskozitu zvyšující činidla použitelná do prostředků podle předkládaného vynálezu zahrnují, například: hydroxypropylmethylcelulosu (s výhodou USP: hydroxypropylmethylcelulosa 2910), xanthanovou pryskyřici (s výhodou NF: xanthanová pryskyřice, a nejvýhodněji Keltrol® CR, dostupný od Kelco, San Diego, CA), mikrokrystalickou celulosu (což je koloidní suspenzační činidlo, s výhodou NF: mikrokrystalická celulosa, a nejvýhodněji Avicel® RC-591 dostupný od FMC Corporation, Philadelphia, PA), sodnou sůl karboxymethylcelulosity (s výhodou USP: sodná sůl karboxymethylcelulosity nebo BP: karmelát sodný nebo sodná sůl karboxymethylcelulosity) a koloidní oxid křemičitý (s výhodou NF: koloidní oxid křemičitý a výhodněji Cab-o-sil® M-5, dostupný od Cabot Corporation, Tuscola, IL).

Zvlhčující činidla použitelná v prostředcích podle předkládaného vynálezu zahrnují, například: lecithin (spolu s nebo bez sojového

lecithinu) a poloxamer (dostupný jako pluronic F68 od BASF Wyandotte Corporation, Parsippany, NJ).

Sladidla použitelná v prostředcích podle předkládaného vynálezu zahrnují například: sorbitol, 70% roztok (s výhodou USP: sorbitolový roztok), maltitolový sirup (s výhodou USP nebo NF, nejvýhodněji Lycasin®, dostupný od Roquette Corporation, Gurnee, IL), sacharosa (s výhodou NF nebo BP/EP), fruktosa (s výhodou USP), aspartam (s výhodou NF), xylitol, mannitol (s výhodou USP nebo BP), sorbitol, práškový (s výhodou NF nebo BP), maltitol, krystalický (s výhodou Maltisorb® SF, dostupný od Roquette Corporation, Gurnee, IL). V případech kde lze vybrat fyzikální formu, používají se s výhodou pro suspenzní prostředky kapalná sladidla a pro suché granuláty se používají s výhodou suchá sladidla. Sladidla (kromě aspartamu) také působí jako činidla zvyšující viskozitu a/nebo antimikrobiální ochranné prostředky).

Příchuť použitelná v prostředcích podle předkládaného vynálezu zahrnují, například: mátovou, jahodovou, třešňovou, pomerančovou, lesní plody, ovocnou směs a vinnou, (nepovinně smíchanou s anýzovou). Jsou dostupné od Tastemaker, Cincinnati, OH, Crompton & Knowles Corporation, Mahwah, NJ a International Flavors & Fragrances Inc., Camden, NJ.

Zlepšené příchuť (nebo příchuť maskující hořkost) použitelná v prostředcích podle předkládaného vynálezu zahrnují například Magnasweet® (dostupný od MacAndrews & Forbes Company, Camden, NJ).

Pufry použitelné v prostředcích podle předkládaného vynálezu zahrnují takové složky jako je například kyselina citrónová (s výhodou USP) a dihydrogenfosforečnan sodný (s výhodou USP).

Antimikrobiální činidla použitelná v prostředcích podle předkládaného vynálezu zahrnují například benzoát sodný, methylparaben sodný (s výhodou NF: methylparaben sodný), methylparaben (s výhodou NF: methylparaben nebo BP: methylhydroxybenzoát nebo EP: methylis parahydroxybenzoas), propylparaben (s výhodou NF: propylparaben nebo BP/EP: propylhydroxybenzoát) a sorbát draselný (s výhodou NF nebo BP).

Barviva použitelná do prostředků podle předkládaného vynálezu zahrnují například: FD&C červen 28, FD&C červen 40, FD&C červen 3, FD&C modř 1, FD&C modř 2, FD&C žlut 6 a FD&C zeleň 3.

## **SUSPENZE PRO ORÁLNÍ PODÁVÁNÍ, KTERÉ OBSAHUJÍ VYSOKOU DÁVKU**

### **Složení**

Suspenze pro orální podávání, které obsahují vysokou dávku podle předkládaného vynálezu mají následující obecné složení:

| Složka                                     | % (hmotnost/objem) |
|--------------------------------------------|--------------------|
| mykofenolátový mofetil                     |                    |
| nebo kyselina mykofenolová                 | 7,5 až 30          |
| suspendační/viskozitní činidlo             | 0,1 až 3,0         |
| zvlhčující činidlo                         | 0 až 0,5           |
| sladidla                                   | 30,0 až 70,0       |
| příchuť                                    | 0,1 až 2,0         |
| zlepšená příchuť/příchuť maskující hořkost | 0 až 1,0           |
| pufr                                       | 0,5 až 1,5         |
| antimikrobiální činidlo                    | 0 až 10,0          |
| barvivo                                    | 0 až 0,01          |
| čištěná voda                               | zbytek do 100      |

Zejména pokud je aktivní činidlo MPA, pH se musí udržet pod 7,0, aby se zabránilo rozpouštění.

Preferované suspenze pro orální podávání podle předkládaného vynálezu mají následující složení:

| Složka                      | % (hmotnost/objem) |
|-----------------------------|--------------------|
| mykofenolátový mofetil      | 20                 |
| hydroxypropylmethylcelulosa | 0,25               |
| mikrokrystalická celulosa   | 0,25               |
| xanthanová pryskyřice       | 0,1                |
| sorbitol, 70% roztok        | 30 až 50           |
| Lycasin®(maltitolový sirup) | 10 až 30           |

|                           |               |
|---------------------------|---------------|
| sacharosa                 | 0 až 10       |
| fruktosa                  | 0 až 10       |
| aspartam                  | 0 až 0,5      |
| lecithin                  | 0 až 0,1      |
| kyselina citrónová        | 0,02 až 0,25  |
| hydrogenfosforečnan sodný | 0,19 až 0,67  |
| methylparaben             | 0 až 0,18     |
| propylparaben             | 0 až 0,02     |
| příchuť                   | 0,3 až 1,0    |
| Magnasweet®               | 0 až 1        |
| barvivo                   | 0,005         |
| čištěná voda              | zbytek do 100 |

Ještě preferovanější suspenze pro orální podávání podle předkládaného vynálezu mají následující složení:

| Složka                      | % (hmotnost/objem) |
|-----------------------------|--------------------|
| mykofenolátový mofetil      | 20                 |
| mikrokystalická celulosa    | 0,2                |
| xanthanová pryskyřice       | 0,1                |
| sorbitol, 70% roztok        | 30 až 50           |
| Lycasin®(maltitolový sirup) | 10 až 30           |
| sacharosa                   | 0 až 10            |
| fruktosa                    | 0 až 10            |
| aspartam                    | 0 až 0,5           |
| lecithin                    | 0 až 0,5           |
| kyselina citrónová          | 0,02 až 0,25       |
| hydrogenfosforečnan sodný   | 0,19 až 0,8        |
| methylparaben               | 0 až 0,18          |
| propylparaben               | 0 až 0,02          |
| příchuť                     | 0,1 až 1,0         |
| Magnasweet®                 | 0 až 1             |
| barvivo                     | 0,005              |
| čištěná voda                | zbytek do 100      |

### Způsob zpracování

1. K ohřáté vodě (70°C) se přidalo antimikrobiální činidlo a dispergovalo se, následně se přidalo suspendační a/nebo viskozitní činidlo (s výhodou mikrokrytalická celulóza následovaná xanthanovou pryskyřicí).

2. Za míchání se rozpustil(y) pufr(y) (s výhodou kyselina citrónová, následovaná dihydrogenfosforečnanem sodným), následně sladidlo(a), zvlhčující činidlo(a), barvivo(a), zlepšená příchut'(e) a příchut'(e).

3. Ke směsi z kroku 2 se přidala aktivní složka (mykofenolátový mofetil nebo kyselina mykofenolová) a kapalina se dobře zamíchala, aby vznikla suspenze.

### PROSTŘEDKY VE FORMĚ SUCHÉHO GRANULÁTU

#### Složení

Prostředky ve formě suchého granulátu podle předkládaného vynálezu mají následující obecné složení:

| Složka                                               | mg/ml*      |
|------------------------------------------------------|-------------|
| mykofenolátový mofetil nebo<br>mykofenolová kyselina | 75 až 300   |
| suspendační/viskozitní činidlo                       | 10 až 30    |
| zvlhčující činidlo                                   | 3 až 10     |
| sladidla                                             | 200 až 1200 |
| příchut'                                             | 3 až 100    |
| zlepšená příchut'/příchut' maskující hořkost         | 0 až 50     |
| antimikrobiální činidlo                              | 0 až 10     |
| barvivo                                              | 0 až 2      |

(\* koncentrace po smíchání s vodou).

Preferovaný prostředek ve formě suchého granulátu má následující složení:

| Složka                          | mg/ml*   |
|---------------------------------|----------|
| mykofenolátový mofetil          | 200      |
| sodná sůl karboxymethylcelulosy | 20       |
| sacharosa                       | 0 až 700 |

|                 |           |
|-----------------|-----------|
| fruktosa        | 0 až 700  |
| xylitol         | 0 až 700  |
| mannitol        | 0 až 1200 |
| sorbitol        | 0 až 1080 |
| maltitol        | 0 až 740  |
| pluronic F68    | 4 až 8    |
| příchuť         | 10        |
| sorbát draselný | 0 až 1    |
| barvivo         | 0 až 1    |

(\* koncentrace po smíchání s vodou)

Ještě preferovanější prostředek ve formě suchého granulátu podle předkládaného vynálezu má následující složení:

| Složka                  | mg/ml*    |
|-------------------------|-----------|
| mykofenolátový mofetil  | 200       |
| xanthanová pryskyřice   | 1 až 1,5  |
| koloidní oxid křemičitý | 5 až 10   |
| sacharosa               | 0 až 700  |
| fruktosa                | 0 až 700  |
| xylitol                 | 0 až 700  |
| mannitol                | 0 až 1200 |
| sorbitol                | 0 až 1080 |
| maltitol                | 0 až 740  |
| sojový lecithin         | 1 až 2    |
| příchuť                 | 1 až 10   |
| methy paraben sodný     | 0 až 10   |
| barvivo                 | 0 až 1    |

(\* koncentrace po smíchání s vodou).

### **Způsob zpracování**

1. Mykofenolátový mofetil, sladidlo(a), zvlhčující činidlo(a) a suspenzační činidlo a/nebo činidlo(a) zvyšující viskozitu se navázily a smísily v mixeru.

2. Barvivo(a) a pufr(y) se rozpustily ve vodě.
3. Roztok z kroku 2 se přidal do mixeru z kroku 1, dokud se nezískal granulát žádané velikosti.
4. Granulát se pak sušil a mlel, aby se snížila velikost částic.
5. Pomocí hnětacího stroje se přidalo suspendační a/nebo viskozity zvyšující činidlo(a), příchut'(e) a antimikrobiální činidlo(a).

Při použití jako farmaceutického prostředku k podávání mykofenolátového mofetilu nebo kyseliny mykofenolové se, například přidá suchý granulovaný prostředek do vody ve vhodné nádobě. Nádoba se pak uzavře a zatřepe se s ní, aby vznikla suspenze, která se podává orálně.

Případně se granulát dodává v takové nádobě, že po doplnění příslušným objemem vody vznikne suspenze léku, která je určena na delší časový úsek (např. 90 gramů mykofenolátového mofetilu dodávaného v lahvi, která se doplní čištěnou vodou na celkový objem 450 ml, vytvoří dávku na 30 dnů).

### **Preferované prostředky**

Preferované jsou následující prostředky.

| Složka                                | % (hmotnost/objem) |
|---------------------------------------|--------------------|
| mykofenolátový mofetil                | 20                 |
| hydroxypropylmethylcelulosa           | 0,25               |
| mikrokrystalická celulosa             | 0,25               |
| xanthanová pryskyřice                 | 0,1                |
| sorbitol, roztok                      | 50                 |
| sacharosa                             | 10                 |
| Lycasin®                              | 10                 |
| lecithin                              | 0,1                |
| methylparaben                         | 0,036              |
| propylparaben                         | 0,004              |
| vinná příchut'                        | 1,0                |
| anýzová příchut'                      | 0,01               |
| barvivo (červeň 28 : modř 1, 90 : 10) | 0,005              |

|                             |               |
|-----------------------------|---------------|
| kyselina citrónová          | 0,0542        |
| dihydrogenfosforečnan sodný | 0,673         |
| čištěná voda                | zbytek do 100 |

s pH upraveným na 7, jako kapalná suspenze vhodná pro orální podávání.

| Složka                        | % (hmotnost/objem) |
|-------------------------------|--------------------|
| mykofenolátový mofetil        | 20                 |
| mikrokrystalická celulóza     | 0,2                |
| xanthanová pryskyřice         | 0,1                |
| sorbitol, roztok              | 50                 |
| sacharosa                     | 10                 |
| Lycasin® (maltitolový sirup)  | 10                 |
| sojový lecithin               | 0,1                |
| methylparaben                 | 0,04 až 0,1        |
| příchuť, ovocná směs          | < 0,3              |
| barvivo (k doplnění příchutě) | 0,005              |
| kyselina citrónová            | 0,06               |
| hydrogenfosforečnan sodný     | 0,7                |
| čištěná voda                  | zbytek do 100      |

s pH upraveným na 7, jako kapalná suspenze vhodná pro orální podávání.

| Složka                                | mg      |
|---------------------------------------|---------|
| mykofenolátový mofetil                | 90 000  |
| sodná sůl karboxymethylcelulose       | 9 000   |
| mannitol                              | 180 000 |
| aspartam                              | 1 575   |
| pluronic F68                          | 1 800   |
| sorbát draselný                       | 225     |
| příchuť, třešeň                       | 4 500   |
| barvivo (červen 40 : modř 1, 90 : 10) | 4,5     |

v nádobce, na které je vyznačeno, že má být doplněna čistou vodou na celkový objem 450 ml.

| Složka                 | mg     |
|------------------------|--------|
| mykofenolátový mofetil | 90 000 |
| xanthanová pryskyřice  | 450    |

|                           |         |
|---------------------------|---------|
| koloidní oxid křemičitý   | 2 250   |
| sojový lecithin           | 450     |
| sorbitol                  | 247 500 |
| aspartam                  | 225     |
| methylnparaben sodný      | 900     |
| příchuť lesních plodů     | 1 350   |
| barvivo FD&C červeně č. 3 | 13,5    |
| FD&C modř č. 1            | 2,7     |

v nádobce, na které je vyznačeno, že má být doplněna čištěnou vodou na celkový objem 450 ml.

|                           |         |
|---------------------------|---------|
| Složka                    | mg      |
| mykofenolátový mofetil    | 90 000  |
| xanthanová pryskyřice     | 450     |
| koloidní oxid křemičitý   | 2 250   |
| sojový lecithin           | 450     |
| sorbitol                  | 135 000 |
| aspartam                  | 450     |
| kyselina citrónová        | 225     |
| citrát sodný              | 4 500   |
| methylnparaben sodný      | 900     |
| příchuť lesních plodů     | 1 350   |
| barvivo FD&C červeně č. 3 | 13,5    |
| FD&C modř č. 1            | 2,7     |

v nádobce, na které je vyznačeno, že má být doplněna čištěnou vodou na celkový objem 450 ml.

|                         |        |
|-------------------------|--------|
| Složka                  | mg     |
| mykofenolátový mofetil  | 90 000 |
| xanthanová pryskyřice   | 675    |
| koloidní oxid křemičitý | 4 500  |
| sojový lecithin         | 900    |
| aspartam                | 900    |
| methylnparaben sodný    | 1 035  |
| příchuť, ovocná směs    | 900    |

|                           |     |
|---------------------------|-----|
| barvivo FD&C červeně č. 3 | 3,6 |
| FD&C žlutě č. 6           | 0,9 |

v nádobce, na které je vyznačeno, že má být doplněna čištěnou vodou na celkový objem 450 ml.

|                           |         |
|---------------------------|---------|
| Složka                    | mg      |
| mykofenolátový mofetil    | 90 000  |
| xanthanová pryskyřice     | 450     |
| koloidní oxid křemičitý   | 2 250   |
| sojový lecithin           | 450     |
| sorbitol                  | 247 500 |
| aspartam                  | 225     |
| kyselina citrónová        | 225     |
| citrát sodný              | 4 500   |
| methylnparaben sodný      | 1 035   |
| příchuť, ovocná směs      | 900     |
| barvivo FD&C červeně č. 3 | 2,79    |
| FD&C žlutě č. 6           | 0,675   |

v nádobce, na které je vyznačeno, že má být doplněna čištěnou vodou na celkový objem 450 ml.

|                         |        |
|-------------------------|--------|
| Složka                  | mg     |
| mykofenolátový mofetil  | 90 000 |
| xanthanová pryskyřice   | 675    |
| koloidní oxid křemičitý | 4 500  |
| sojový lecithin         | 900    |
| aspartam                | 900    |
| kyselina citrónová      | 225    |
| citrát sodný            | 4 500  |
| methylnparaben sodný    | 450    |
| pomerančová příchuť     | 450    |
| barvivo FD&C žlutě č. 6 | 45     |

v nádobce, na které je vyznačeno, že má být doplněna čištěnou vodou na celkový objem 450 ml.

## **Testování, podávání a prospěšnost**

### **Testování**

Pro určení vhodných kombinací prostředku podle předkládaného vynálezu byly provedeny následující testy. Testovací postupy jsou osobám vzdělaným v dané problematice známy.

1. Čas konstituce (pro suché prostředky).
2. Snadnost resuspendovatelnosti pevné látky(ek).
3. Vzhled.
4. Množství léku rozpuštěné v kontinuální vodné fázi.
5. Chemická stabilita (procenta značí "sílu" léčivové složky).
6. % vzniklých produktů degradace (např. mykofenolové kyseliny ze suspenze mykofenolátového mofetilu).
7. Viskozita.
8. Hustota.
9. Zmražení/tání (tvorba agregátů).
10. Rychlost sedimentace.
11. Objem sedimentace.
12. Homogenita léčivové složky.
13. Velikost částice.
14. Antimikrobiální účinek (USP/BP test).
15. Gravitační a vibrační namáhání (simulace dopravy).

Pro určení přijatelnosti prostředků podle předkládaného vynálezu byly provedeny následující testy. Testovací postupy jsou osobám vzdělaným v dané problematice známy.

1. Snadnost resuspendovatelnosti pevné látky(ek).
2. Vzhled.
3. Chemická stabilita (procenta značí "sílu" léčivové složky).
4. % produktů degradace vzniklých za určitou dobu.
5. Viskozita.
6. Hustota.
7. Homogenita léčivové složky.

8. Velikost částice.

9. Antimikrobiální účinek (USP/BP test).

Kriteria přijatelnost jsou následující.

Snadnost resuspendovatelnosti - Suspenzní sediment by měl být v obalu tak volně, aby se po minimálním protřepání sediment redispergoval a opět vytvořil původní suspenzi. Z praktického hlediska by měl být jakýkoliv sediment redispergován po 10 sekundách minimálního protřepání rukou.

Vzhled - V čerstvě připravené suspenzi by měly být všechny pevné látky homogenně dispergovány v kapalně fázi. Během času se objeví sedimentace a v ideálním případě zahrnuje objem sedimentu objem suspenze. Pokud je objem sedimentu menší než objem suspenze, sraženina, která se vytvoří by měla být čirá (poukazuje na vyvločkové systémy).

Chemická stabilita - Množství léčivé složky musí zůstat v rozmezí 90 až 110% zamýšlené uvedené koncentrace.

% produktů degradace vzniklých za určitou dobu - Vznik ne více než 5% produktů degradace během 2 let se pokládá za přijatelný.

Viskozita - Viskozita by měla být dostatečná, aby zabránila rychlé sedimentaci. Nicméně, příliš vysoká viskozita není přijatelná z hlediska uživatele. Přijatelný rozsah je 200 až 1000 centipoise, s preferovaným rozsahem 250 až 500 centipoise.

Hustota - V ideálním případě je hustota vehikula rovná hustotě dispergovaných pevných látek (léčivová složka), protože soulad hustot vehikula a léčiva zabrání sedimentaci. Přijatelný rozsah pro prostředky podle předkládaného vynálezu je 1,10 až 1,25 g/ml.

Homogenita - Po minimálním protřepání balení, které obsahuje suspenzi, rukou je množství léčivé složky, přítomné nahoře uprostřed a dole v balení suspenze, stejné v rozmezí 10%.

Velikost částice - Během určité doby zůstane průměrná velikost částice suspenze v rozmezí 20% od průměrné velikosti částice čerstvě připravené suspenze.

Antimikrobiální účinek - Suspenze se testuje na antimikrobiální účinek způsoby popsány v USP a BP. Aby byla přijatelná, suspenze musí splnit tyto testy v jednotlivých předepsaných požadavcích.

Prostředky podle předkládaného vynálezu jsou uspokojivé pokud projdou výše uvedenými testy. Jak bude osobě vzdělané v dané problematice z předkládané přihlášky jasné, volba jednotlivých složek a jejich relativní koncentrace bude měnit vyváženost charakteristik výsledných prostředků. Například 200 mg/ml mykofenolátový mofetil lze suspendovat v Ora-Plus™ spolu s Ora-Sweet™, ale výsledný prostředek je nepříjemně viskózní a lze očekávat, že v kontinuální vodné fázi bude rozpuštěno příliš mnoho léčiva, čímž se zvýší tvorba produktů degradace a ztráta chemické stability (dané pH vehikula, tj. nižší než 5,0, nejnižší přijatelné pH pro mykofenolátový mofetil v prostředcích podle předkládaného vynálezu).

### **Podávání**

Prostředky podle předkládaného vynálezu jsou použitelné pro orální podávání v jakémkoliv léčebném režimu pro mykofenolátový mofetil nebo mykofenolovou kyselinu. Ačkoliv stanovení dávkování pro člověka ještě nebylo ukončeno, obecně je denní dávka mykofenolátového mofetilu nebo kyseliny mykofenolové 2,0 až 5,0 gramu, s výhodou 2,0 až 3,5 gramu. Množství podávané aktivní složky bude ovšem záviset na léčené nemoci, prudkosti nemoci, plánu podávání a posouzení lékaře. Například léčebný režim pro podávání 3,0 gramu mykofenolátového mofetilu denně, který dříve představoval 12 kapsulí (250 mg) (např. šest, dvakrát denně), při podávání v prostředku podle předkládaného vynálezu představuje 7,5 ml dávku (např. polévková lžíce) dvakrát denně. Prostředky podle předkládaného vynálezu jsou také zejména vhodné k podávání pomocí žaludeční laváže.

### **Prospěšnost**

Prostředky podle předkládaného vynálezu jsou použitelné pro podávání mykofenolátového mofetilu nebo kyseliny mykofenolové ("sloučenin") jako

imunosupresivních činidel, protizánětlivých činidel, protinádorových činidel, protiproliferativních činidel, protivirových činidel a protipsoriatik (jak je detailněji popsáno níže) u savců, ať domestikovaných (hovězí dobytek, prasata, ovce, kozy, koně), domácích (kočky, psi) nebo s výhodou u lidí. Sloučeniny jsou inhibitory inosinmonofosfát dehydrogenasy (IMPDH) a tím inhibují syntézu purinů *de novo*, mají protiproliferativní efekty (např. proti buňkám hladkého svalstva a jak proti B a T lymfocytům) a inhibují tvorbu protilátek a glykosylaci buněčných adhesních molekul v lymfocytech a endotheliálních buňkách.

Jako imunosupresivní činidla jsou sloučeniny využitelné v léčení nemocí, které souvisí s autoimunitním systémem, například: diabetes mellitus typu I, zánětlivé onemocnění vnitřností (např. Crohnova nemoc nebo vředová kolika), lupénka, chronická hepatitida, roztroušená skleróza, Graveova nemoc, Hašimotova thyrotida, Behcětův syndrom, Sjogrenův syndrom, anémie, idiopatická adrenální nedostatečnost a polyglandurální autoimunní syndromy typů I a II.

Sloučeniny jsou také použitelné jako terapeutická imunosupresivní činidla v léčení astmatu, imunoheolytické anemie, glomerulonefritidy a hepatitidy. Preventivní použití sloučenin jako imunosupresivních činidel zahrnuje léčení odhojení transplantátů, například srdce, plic, slinivky, ledvin, jater, kůže a korneálních transplantátů a prevenci onemocnění štěp vs. hostitel.

Sloučeniny jsou použitelné pro inhibici proliferativních reakcí na vaskulární zranění, například, stenóza, následovaná narušením stěny krevní cévy při post-angioplastické restenóze a post-srdeční operativní restenóze.

Sloučeniny jsou použitelné jako protizánětlivá činidla, například při léčení revmatické artritidy, juvenilní revmatické artritidy a uveitidy.

Jako protinádorové činidlo jsou sloučeniny použitelné při léčení pevných nádorů a nádorů maligního nebo lymforetikulárního původu. Například použití sloučenin pro léčení pevných nádorů zahrnuje: rakovinu hlavy a šíje, včetně skvamózního buněčného karcinomu, rakovinu plic, mediastinální nádor, rakovinu jícnu, včetně skvamózního buněčného

karcinomu a adenokarcinomu, rakovinu pankreasu, rakovinu hepatobiliárního systému, včetně hepatocelulárního karcinomu, cholangiokarcinom, rakovinu žlučníku a karcinom biliárního traktu, rakovinu tenkého střeva včetně adenokarcinomu, sarkom, lymfom a karcinoidy, rakovinu konečníku včetně rakoviny tlustého střeva, metastatické rakoviny, rakoviny genitourinárního systému, včetně rakoviny vaječníků, sarkom dělohy a ledvinových buněk, rakoviny močové trubice, močového měchýře, prostaty, močovodu, vulvy, vagíny, děložní sliznice a vejcovodů, rakovinu prsu, rakovinu endokrinního systému, sarkomy měkké tkáně, malignantní mesotheliomy, rakoviny kůže včetně skvamózního buněčného karcinomu, basálního buněčného karcinomu a melanomu, rakovinu centrálního nervového systému, maligní nádory kostí a neoplasmy plasmových buněk.

Jako protirakovinná činidla pro léčení nádorů maligního nebo lymforetikulárního původu, jsou sloučeniny použitelné pro léčení, například: lymfomy a leukemie, včetně B a T promonocytových buněčných linií, Mycoses Fungoides, ne-Hodgkinsova lymfomu, Burkittových lymfomatičtých buněk a jiných EBV-transformovaných B-lymfocytů, lymfomy vzniklé Epsteinovou-Barrovou virovou infekcí u příjemce transplantátu, chronická lymfocytická leukemie, akutní lymfocytická leukemie a leukemie vlasových buněk.

Jako antivirová činidla jsou sloučeniny použitelné pro léčení, například: retrovirů, včetně virů lidské T-leukemie, typů I a II (HTLV-1 a HTLV-2), virů získaného selhání imunity, typů I a II (HIV-1 a HIV-2) a virů lidského nasofaryngeálního karcinomu (NPCV) a při léčení herpes virů, včetně EBV infikovaných B-lymfocytů, CMV infekce, herpes virů typu 6, herpes simplex, typy 1 a 2 (HSV-1, HSV-2) a herpes zoster.

Jako antipsoriaticum jsou sloučeniny použitelné pro léčení, například lupénky a psoriatické artritidy.

### Příklady provedení vynálezu

Následující přípravy a příklady jsou zde uvedeny, aby osoba vzdělaná v dané problematice jasněji porozuměla provedení předkládaného vynálezu. Nejsou zamýšleny jako omezení rámce vynálezu, ale pouze jako jeho ilustrace a reprezentace.

#### **Příklady 1 až 24**

Tyto příklady ilustrují přípravu suspenzních prostředků pro orální podávání, které obsahují vysokou dávku. V každém příkladu byl prostředek zpracován jednou z následujících alternativních metod:

A. 1. Do ohřáté vody se přidala a dispergovala se hydroxypropylmethylcelulosa.

2. Do disperse z bodu 1 se přidala a dispergovala mikrokrystalická celulosa.

3. Do směsi z bodu 2 se přidala xanthanová pryskyřice a dispergovala se.

4. Do směsi z bodu 3 se za míchání postupně přidala sladidla, příchutě, barviva a lecithin.

5. V malém množství vody se rozpustila kyselina citrónová a hydrogenfosforečnan sodný, pak se vše přidalo ke směsi z bodu 4 a pH se upravilo dle předpisu.

6. V malém množství vody (ohřáté na 80°C) se rozpustil methylparaben a propylparaben a vše se přidalo ke směsi z bodu 5.

7. Ke směsi z bodu 6 se přidal mykofenolátový mofetil a vše se dobře zamíchalo, aby vznikla suspenze vhodná pro orální podávání.

B. 1. V ohřáté vodě (73 až 75°C) se za míchání rozpustil methylparaben sodný.

2. Do disperse z bodu 1 se přidala a dispergovala mikrokrystalická celulosa.

3. Do disperze z bodu 2 se přidal a zamíchal roztok sorbitolu. Do této směsi se přidala a dispergovala xanthanová pryskyřice. Pak se za míchání přidal roztok maltitolu.

4. Do zvláštní nádoby, která obsahovala čištěnou vodu se přidala a rozpustila kyselina citrónová a následně bezvodý dihydrogenfosforečnan sodný. Pak se rozpustila sacharosa a přidal se a dispergoval sojový lecithin. Přidal a dispergoval se mykofenolátový mofetil.

5. Disperze z kroků 3 a 4 se spojily a smíchaly.

6. Připravil se zásobní roztok barviva. Barvivo a příchut' se přidaly zamíchání do disperze z bodu 5.

7. Disperze z bodu 6 se naředila na příslušný objem čištěnou vodou jak je třeba.

#### Příklad 1

| Složka                                | % (hmotnost/objem) |
|---------------------------------------|--------------------|
| mykofenolátový mofetil                | 20                 |
| hydroxypropylmethylcelulosa           | 0,25               |
| mikrokrystalická celulosa             | 0,25               |
| xanthanová pryskyřice                 | 0,1                |
| sorbitol, 70% roztok                  | 50                 |
| sacharosa                             | 10                 |
| Lycasin® (maltitolový sirup)          | 10                 |
| lecithin                              | 0,1                |
| methylparaben                         | 0,036              |
| propylparaben                         | 0,004              |
| vinná příchut'                        | 1,0                |
| anýzová příchut'                      | 0,01               |
| barvivo (červen 28 : modř 1, 90 : 10) | 0,005              |
| Pufr:                                 |                    |
| kyselina citrónová                    | 0,241              |
| dihydrogenfosforečnan sodný           | 0,547              |
|                                       | pH 6               |
| čištěná voda                          | zbytek do 100      |

## Příklad 2

| Složka                                | % (hmotnost/objem) |
|---------------------------------------|--------------------|
| mykofenolátový mofetil                | 20                 |
| hydroxypropylmethylcelulosa           | 0,25               |
| mikrokrystalická celulosa             | 0,25               |
| xanthanová pryskyřice                 | 0,1                |
| sorbitol, 70% roztok                  | 50                 |
| sacharosa                             | 10                 |
| Lycasin® (maltitolový sirup)          | 10                 |
| lecithin                              | 0,1                |
| methylparaben                         | 0,036              |
| propylparaben                         | 0,004              |
| vinná příchut'                        | 1,0                |
| anýzová příchut'                      | 0,01               |
| barvivo (červeň 28 : modř 1, 90 : 10) | 0,005              |
| Pufr:                                 |                    |
| kyselina citrónová                    | 0,0542             |
| dihydrogenfosforečnan sodný           | 0,673              |
|                                       | pH 7               |
| čištěná voda                          | zbytek do 100      |

## Příklad 3

| Složka                                | % (hmotnost/objem) |
|---------------------------------------|--------------------|
| mykofenolátový mofetil                | 20                 |
| hydroxypropylmethylcelulosa           | 0,25               |
| mikrokrystalická celulosa             | 0,25               |
| xanthanová pryskyřice                 | 0,1                |
| sorbitol, 70% roztok                  | 50                 |
| sacharosa                             | 10                 |
| Lycasin® (maltitolový sirup)          | 10                 |
| vinná příchut'                        | 1,0                |
| anýzová příchut'                      | 0,01               |
| barvivo (červeň 28 : modř 1, 90 : 10) | 0,005              |

Pufr:

|                             |               |
|-----------------------------|---------------|
| kyselina citrónová          | 0,0542        |
| dihydrogenfosforečnan sodný | 0,673         |
|                             | pH 7          |
| čištěná voda                | zbytek do 100 |

#### Příklad 4

| Složka                                | % (hmotnost/objem) |
|---------------------------------------|--------------------|
| mykofenolátový mofetil                | 20                 |
| hydroxypropylmethylcelulosa           | 0,2                |
| mikrokrystalická celulóza             | 0,2                |
| xanthanová pryskyřice                 | 0,075              |
| sorbitol, 70% roztok                  | 50                 |
| sacharosa                             | 10                 |
| Lycasin® (maltitolový sirup)          | 10                 |
| lecithin                              | 0,1                |
| vinná příchut'                        | 1,0                |
| anýzová příchut'                      | 0,01               |
| barvivo (červen 28 : modř 1, 90 : 10) | 0,005              |
| Pufr:                                 |                    |
| kyselina citrónová                    | 0,0962             |
| dihydrogenfosforečnan sodný           | 0,219              |
|                                       | pH 6               |
| čištěná voda                          | zbytek do 100      |

#### Příklad 5

| Složka                       | % (hmotnost/objem) |
|------------------------------|--------------------|
| mykofenolátový mofetil       | 20                 |
| hydroxypropylmethylcelulosa  | 0,25               |
| mikrokrystalická celulóza    | 0,25               |
| xanthanová pryskyřice        | 0,1                |
| sorbitol, 70% roztok         | 50                 |
| sacharosa                    | 10                 |
| Lycasin® (maltitolový sirup) | 10                 |

|                                       |               |
|---------------------------------------|---------------|
| lecithin                              | 0,1           |
| vinná příchut'                        | 1,0           |
| anýzová příchut'                      | 0,01          |
| barvivo (červen 28 : modř 1, 90 : 10) | 0,005         |
| Pufr:                                 |               |
| kyselina citrónová                    | 0,0217        |
| dihydrogenfosforečnan sodný           | 0,269         |
|                                       | pH 7          |
| čištěná voda                          | zbytek do 100 |

## Příklad 6

| Složka                                | % (hmotnost/objem) |
|---------------------------------------|--------------------|
| mykofenolátový mofetil                | 20                 |
| hydroxypropylmethylcelulosa           | 0,35               |
| mikrokrystalická celulosa             | 0,3                |
| xanthanová pryskyřice                 | 0,125              |
| sorbitol, 70% roztok                  | 30                 |
| sacharosa                             | 10                 |
| Lycasin® (maltitolový sirup)          | 30                 |
| vinná příchut'                        | 0,75               |
| anýzová příchut'                      | 0,01               |
| barvivo (červen 28 : modř 1, 90 : 10) | 0,005              |
| Pufr:                                 |                    |
| kyselina citrónová                    | 0,0217             |
| dihydrogenfosforečnan sodný           | 0,269              |
|                                       | pH 7               |
| čištěná voda                          | zbytek do 100      |

## Příklad 7

| Složka                      | % (hmotnost/objem) |
|-----------------------------|--------------------|
| mykofenolátový mofetil      | 20                 |
| hydroxypropylmethylcelulosa | 0,25               |
| mikrokrystalická celulosa   | 0,25               |

|                                       |               |
|---------------------------------------|---------------|
| xanthanová pryskyřice                 | 0,1           |
| sorbitol, 70% roztok                  | 30            |
| sacharosa                             | 10            |
| Lycasin® (maltitolový sirup)          | 30            |
| lecithin                              | 0,1           |
| vinná příchut'                        | 1,0           |
| anýzová příchut'                      | 0,01          |
| barvivo (červen 28 : modř 1, 90 : 10) | 0,005         |
| Pufr:                                 |               |
| kyselina citrónová                    | 0,142         |
| dihydrogenfosforečnan sodný           | 0,438         |
|                                       | pH 6          |
| čištěná voda                          | zbytek do 100 |

## Příklad 8

| Složka                                | % (hmotnost/objem) |
|---------------------------------------|--------------------|
| mykofenolátový mofetil                | 20                 |
| hydroxypropylmethylcelulosa           | 0,25               |
| mikrokrystalická celulóza             | 0,25               |
| xanthanová pryskyřice                 | 0,1                |
| sorbitol, 70% roztok                  | 30                 |
| Lycasin® (maltitolový sirup)          | 10                 |
| aspartam                              | 0,5                |
| lecithin                              | 0,1                |
| vinná příchut'                        | 1,0                |
| anýzová příchut'                      | 0,01               |
| barvivo (červen 28 : modř 1, 90 : 10) | 0,005              |
| Pufr:                                 |                    |
| kyselina citrónová                    | 0,0217             |
| dihydrogenfosforečnan sodný           | 0,269              |
|                                       | pH 7               |
| čištěná voda                          | zbytek do 100      |

## Příklad 9

| Složka                                | % (hmotnost/objem) |
|---------------------------------------|--------------------|
| mykofenolátový mofetil                | 20                 |
| hydroxypropylmethylcelulosa           | 0,25               |
| mikrokrytalická celuloza              | 0,25               |
| xanthanová pryskyřice                 | 0,1                |
| sorbitol, 70% roztok                  | 30                 |
| sacharosa                             | 10                 |
| Lycasin® (maltitolový sirup)          | 30                 |
| lecithin                              | 0,1                |
| vinná příchut'                        | 1,0                |
| anýzová příchut'                      | 0,01               |
| barvivo (červeň 28 : modř 1, 90 : 10) | 0,005              |
| Pufr:                                 |                    |
| kyselina citrónová                    | 0,136              |
| dihydrogenfosforečnan sodný           | 0,192              |
|                                       | pH 5               |
| čištěná voda                          | zbytek do 100      |

## Příklad 10

| Složka                                | % (hmotnost/objem) |
|---------------------------------------|--------------------|
| mykofenolátový mofetil                | 20                 |
| hydroxypropylmethylcelulosa           | 1                  |
| mikrokrytalická celuloza              | 0,25               |
| sorbitol, 70% roztok                  | 50                 |
| sacharosa                             | 10                 |
| Lycasin® (maltitolový sirup)          | 10                 |
| lecithin                              | 0,1                |
| vinná příchut'                        | 1,0                |
| anýzová příchut'                      | 0,01               |
| Magnasweet®                           | 1                  |
| barvivo (červeň 28 : modř 1, 90 : 10) | 0,005              |
| Pufr:                                 |                    |

|                             |               |
|-----------------------------|---------------|
| kyselina citrónová          | 0,0217        |
| dihydrogenfosforečnan sodný | 0,192         |
|                             | pH 7          |
| čištěná voda                | zbytek do 100 |

## Příklad 11

| Složka                             | % (hmotnost/objem) |
|------------------------------------|--------------------|
| mykofenolátový mofetil             | 20                 |
| mikrokrystalická celulóza          | 0,2                |
| xanthanová pryskyřice              | 0,1                |
| sorbitol, 70% roztok               | 50                 |
| sacharosa                          | 10                 |
| Lycasin® (maltitolový sirup)       | 10                 |
| sojový lecithin                    | 0,1                |
| kyselina citrónová                 | 0,06               |
| dihydrogenfosforečnan sodný (pH 7) | 0,7                |
| methylparaben                      | 0,04 až 0,1        |
| příchuť                            | < 0,3              |
| barvivo (k doplnění příchutě)      | 0,005              |
| čištěná voda                       | zbytek do 100      |

## Příklad 12

Tento příklad ilustruje přípravu suchého granulátu podle předkládaného vynálezu.

| Složka                          | mg    |
|---------------------------------|-------|
| mykofenolátový mofetil          | 3 000 |
| sodná sůl karboxymethylcelulosy | 300   |
| sorbitol, práškový              | 3 000 |
| xylitol                         | 2 000 |
| maltitol                        | 2 000 |
| pluronic F68                    | 60    |
| příchuť, máta                   | 150   |
| FD&C zeleň 3                    | 0,1   |

Uvedené složky se smísí a míchají, aby vytvořily směs, za přídavku příslušného množství čištěné vody, aby se získala vhodná velikost granulí. Směs se granuluje a pak se suší, aby se získal suchý granulát vhodný pro použití jako farmaceutický prostředek po přidání 15 ml čištěné vody a protřepání, aby vznikla suspenze, která obsahuje 3,0 gramu mykofenolátového mofetilu v 15 ml.

#### Příklad 13

Tento příklad ilustruje přípravu suchého granulátu podle předkládaného vynálezu.

| Složka                          | mg    |
|---------------------------------|-------|
| mykofenolátový mofetil          | 2 000 |
| sodná sůl karboxymethylcelulosy | 200   |
| mannitol                        | 4 000 |
| aspartam                        | 35    |
| pluronic F68                    | 60    |
| příchuť, třešeň                 | 100   |
| FD&C červen 40                  | 0,1   |
| FD&C modř 1                     | 0,01  |

#### Příklad 14

Tento příklad ilustruje přípravu suchého granulátu podle předkládaného vynálezu.

| Složka                          | mg     |
|---------------------------------|--------|
| mykofenolátový mofetil          | 2 000  |
| sodná sůl karboxymethylcelulosy | 200    |
| sorbitol, práškový              | 10 000 |
| pluronic F68                    | 40     |
| příchuť, třešeň                 | 100    |
| FD&C červen 40                  | 0,1    |
| FD&C modř 1                     | 0,01   |

## Příklad 15

Tento příklad ilustruje přípravu suchého granulátu podle předkládaného vynálezu.

| Složka                            | mg    |
|-----------------------------------|-------|
| mykofenolátový mofetil            | 2 000 |
| sodná sůl karboxymethylcelulosity | 200   |
| mannitol                          | 4 000 |
| aspartam                          | 35    |
| sorbát draselný                   | 5     |
| pluronic F68                      | 40    |
| příchuť, třešeň                   | 100   |
| FD&C červeň 40                    | 0,1   |
| FD&C modř 1                       | 0,01  |

## Příklad 16

Tento příklad ilustruje přípravu suchého granulátu podle předkládaného vynálezu.

| Složka                   | mg    |
|--------------------------|-------|
| mykofenolátový mofetil   | 3 000 |
| xanthanová pryskyřice    | 15    |
| koloidní oxid křemičitý  | 75    |
| sojový lecithin          | 15    |
| sorbitol                 | 8 250 |
| aspartam                 | 7,5   |
| methylparaben sodný      | 30    |
| příchuť, lesní plody     | 45    |
| barvivo FD&C červeň č. 3 | 0,45  |
| FD&C modř č. 1           | 0,09  |

v nádobce, na které je vyznačeno, že má být doplněna čištěnou vodou na celkový objem 15 ml.

## Příklad 17

| Složka                   | mg    |
|--------------------------|-------|
| mykofenolátový mofetil   | 3 000 |
| xanthanová pryskyřice    | 15    |
| koloidní oxid křemičitý  | 75    |
| sojový lecithin          | 15    |
| sorbitol                 | 4 500 |
| aspartam                 | 15    |
| kyselina citrónová       | 67,5  |
| citrát sodný             | 150   |
| methylnparaben sodný     | 30    |
| příchuť, lesní plody     | 45    |
| barvivo FD&C červeň č. 3 | 0,45  |
| FD&C modř č. 1           | 0,09  |

v nádobce, na které je vyznačeno, že má být doplněna čištěnou vodou na celkový objem 15 ml.

## Příklad 18

| Složka                   | mg     |
|--------------------------|--------|
| mykofenolátový mofetil   | 3 000  |
| xanthanová pryskyřice    | 15     |
| koloidní oxid křemičitý  | 75     |
| sojový lecithin          | 15     |
| sorbitol                 | 8 250  |
| aspartam                 | 7,5    |
| kyselina citrónová       | 7,5    |
| citrát sodný             | 150    |
| methylnparaben sodný     | 34,5   |
| příchuť, ovocná směs     | 30     |
| barvivo FD&C červeň č. 3 | 0,093  |
| FD&C žlutě č. 6          | 0,0225 |

v nádobce, na které je vyznačeno, že má být doplněna čištěnou vodou na celkový objem 15 ml.

## Příklad 19

| Složka                          | mg    |
|---------------------------------|-------|
| mykofenolátový mofetil          | 2 000 |
| sodná sůl karboxymethylcelulosy | 200   |
| mannitol                        | 4 000 |
| aspartam                        | 35    |
| sorbát draselný                 | 5     |
| pluronic F68                    | 40    |
| příchuť, třešeň                 | 100   |
| FD&C červen 40                  | 0,1   |
| FD&C modř 1                     | 0,01  |

## Příklad 20

Tento příklad ilustruje suchý granulát podle předkládaného vynálezu, dodávaný jako nádobka, na které je vyznačeno, že má být doplněna čištěnou vodou na celkový objem 450 ml.

| Složka                                | mg      |
|---------------------------------------|---------|
| mykofenolátový mofetil                | 90 000  |
| sodná sůl karboxymethylcelulosy       | 9 000   |
| mannitol                              | 180 000 |
| aspartam                              | 1 575   |
| pluronic F68                          | 1 800   |
| sorbát draselný                       | 225     |
| příchuť, třešeň                       | 4 500   |
| barvivo (červen 40 : modř 1, 90 : 10) | 4,5     |

## Příklad 21

Tento příklad ilustruje přípravu prostředku podle předkládaného vynálezu ve formě suchého granulátu.

| Složka                  | mg/ml* |
|-------------------------|--------|
| mykofenolátový mofetil  | 200,0  |
| xanthanová pryskyřice   | 1,0    |
| koloidní oxid křemičitý | 5,0    |

|                           |       |
|---------------------------|-------|
| sojový lecithin           | 1,0   |
| sorbitol                  | 300,0 |
| aspartam                  | 1,0   |
| kyselina citrónová        | 0,5   |
| citrát sodný              | 10,0  |
| methylnparaben sodný      | 2,0   |
| příchuť, lesní plody      | 3,0   |
| barvivo FD&C červeně č. 3 | 0,034 |
| FD&C modř č. 1            | 0,006 |

(\* koncentrace po smíchání s vodou).

Aby se připravil suchý granulát, mykofenolátový mofetil, sorbitol, aspartam, sojový lecithin a xanthanová pryskyřice se mísily v mixeru po dobu 5 minut. Barvivo se spolu s citrátem sodným a kyselinou citrónovou rozpustily v čištěné vodě při teplotě 45 až 55°C. Roztok se ochladil na laboratorní teplotu. Pak se tento roztok přidal do mofetolové směsi v chlazené nádobě mixeru rychlostí 60 ml/min za míchání. Při granulační teplotě, která přesáhne 30°C, se míchání zastaví a granulát se nechá vychladnout na 20 až 24°C. Jakmile granulační teplota dosáhne 20 až 24°C, míchá se po dobu dalších 2 až 8 minut a pak se suší. Pokud je to nutné granulát se mele, aby se snížila velikost částic. Pomocí hnětacího stroje se pak přidal koloidní oxid křemičitý, příchuť a methylnparaben sodný.

#### Příklad 22

Tento příklad ilustruje přípravu prostředku podle předkládaného vynálezu ve formě suchého granulátu.

| Složka                  | mg/ml* |
|-------------------------|--------|
| mykofenolátový mofetil  | 200,0  |
| xanthanová pryskyřice   | 1,5    |
| koloidní oxid křemičitý | 10,0   |
| sojový lecithin         | 2,0    |
| aspartam                | 2,0    |
| kyselina citrónová      | 0,5    |

|                      |      |
|----------------------|------|
| citrát sodný         | 10,0 |
| methylnparaben sodný | 1,0  |
| příchuť, pomeranč    | 1,0  |
| barvivo žlut' č. 6   | 0,1  |

(\* koncentrace po smíchání s vodou).

#### Příklad 23

Tento příklad ilustruje přípravu prostředku podle předkládaného vynálezu ve formě suchého granulátu.

| Složka                    | mg/ml* |
|---------------------------|--------|
| mykofenolátový mofetil    | 200,0  |
| xanthanová pryskyřice     | 1,0    |
| koloidní oxid křemičitý   | 5,0    |
| sojový lecithin           | 1,0    |
| sorbitol                  | 550,0  |
| aspartam                  | 0,5    |
| methylnparaben sodný      | 2,0    |
| příchuť, lesní plody      | 3,0    |
| barvivo FD&C červen' č. 3 | 0,034  |
| FD&C modř č. 1            | 0,006  |

(\* koncentrace po smíchání s vodou).

#### Příklad 24

Tento příklad ilustruje přípravu prostředku podle předkládaného vynálezu ve formě suchého granulátu.

| Složka                  | mg/ml* |
|-------------------------|--------|
| mykofenolátový mofetil  | 200,0  |
| xanthanová pryskyřice   | 1,5    |
| koloidní oxid křemičitý | 10,0   |
| sojový lecithin         | 2,0    |
| aspartam                | 2,0    |
| methylnparaben sodný    | 2,3    |
| příchuť, ovocná směs    | 2,0    |

|         |                   |       |
|---------|-------------------|-------|
| barvivo | FD&C červeně č. 3 | 0,008 |
|         | FD&C žlutě č. 6   | 0,002 |

(\* koncentrace po smíchání s vodou).

## Příklad 25

Tento příklad ilustruje přípravu prostředku podle předkládaného vynálezu ve formě suchého granulátu.

| Složka                    | mg/ml* |
|---------------------------|--------|
| mykofenolátový mofetil    | 200,0  |
| xanthanová pryskyřice     | 1,0    |
| koloidní oxid křemičitý   | 5,0    |
| sojový lecithin           | 1,0    |
| sorbitol                  | 550,0  |
| aspartam                  | 0,5    |
| kyselina citrónová        | 0,5    |
| citrát sodný              | 10,0   |
| methylnparaben sodný      | 2,3    |
| příchuť, ovocná směs      | 2,0    |
| barvivo FD&C červeně č. 3 | 0,0062 |
| FD&C žlutě č. 6           | 0,0015 |

(\* koncentrace po smíchání s vodou).

## Příklady 26 až 50

Postupy popsány v příkladech 1 až 25 a nahrazením mykofenolátového mofetilu kyselinou mykofenolovou se získají příslušné suspenze a suché granuláty.

Ačkoliv byl předkládaný vynález popsán s odkazem na jeho jednotlivé příklady, osoba vzdělaná v dané problematice by měla chápat, že lze provést různé změny a použít ekvivalenty aniž by došlo k vybočení z rámce předkládaného vynálezu. Navíc mnoho modifikací lze provést, aby se přizpůsobily určité situaci, materiálu, prostředku, způsobu přípravy, kroku nebo krokům způsobu přípravy, k předmětu a rámci předkládaného

vynálezu. Všechny takové modifikace spadají do rámce připojených patentových nároků. Všechny patenty a publikace citované výše jsou zde uvedeny jako reference.

#### Průmyslová využitelnost

Prostředky podle předkládaného vynálezu jsou využitelné pro průmyslovou výrobu farmaceutických prostředků, které obsahují vysokou dávku mykofenolátového mofetilu nebo kyseliny mykofenolové.

## PATENTOVÉ NÁROKY

1. Farmaceutický prostředek, vyznačující se tím, že obsahuje

|                                            | % (hmotnost/objem) |
|--------------------------------------------|--------------------|
| mykofenolátový mofetil                     |                    |
| nebo kyselina mykofenolová                 | 7,5 až 30          |
| suspendační/viskozitní činidlo             | 0,1 až 3,0         |
| zvlhčující činidlo                         | 0 až 0,5           |
| sladidla                                   | 30,0 až 70,0       |
| příchuť                                    | 0,1 až 2,0         |
| zlepšená příchuť/příchuť maskující hořkost | 0 až 1,0           |
| pufr na pH 5,0 až 7,0                      | 0,5 až 1,5         |
| antimikrobiální činidlo                    | 0 až 1,0           |
| barvivo                                    | 0 až 0,01          |
| čištěná voda                               | zbytek do 100      |

jako kapalná suspenze vhodná pro orální podávání.

2. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, vyznačující se tím, že obsahuje

|                             | % (hmotnost/objem) |
|-----------------------------|--------------------|
| mykofenolátový mofetil      | 20                 |
| hydroxypropylmethylcelulosa | 0,25               |
| mikrokrystalická celulosa   | 0,25               |
| xanthanová pryskyřice       | 0,1                |
| sorbitol, 70% roztok        | 30 až 50           |
| Lycasin®(maltitolový sirup) | 10 až 30           |
| sacharosa                   | 0 až 10            |
| fruktosa                    | 0 až 10            |
| aspartam                    | 0 až 0,5           |
| lecithin                    | 0 až 0,1           |
| kyselina citrónová          | 0,02 až 0,25       |
| hydrogenfosforečnan sodný   | 0,19 až 0,67       |
| methylparaben               | 0 až 0,18          |

|               |               |
|---------------|---------------|
| propylparaben | 0 až 0,02     |
| příchuť       | 0,3 až 1,0    |
| Magnasweet®   | 0 až 1        |
| barvivo       | 0,005         |
| čištěná voda  | zbytek do 100 |

jako kapalná suspenze vhodná pro orální podávání.

3. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje 20% (hmotnost/objem) mykofenolátového mofetilu.

4. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje

|                             | % (hmotnost/objem) |
|-----------------------------|--------------------|
| mykofenolátový mofetil      | 20                 |
| mikrokrytalická celulóza    | 0,2                |
| xanthanová pryskyřice       | 0,1                |
| sorbitol, 70% roztok        | 30 až 50           |
| Lycasin®(maltitolový sirup) | 10 až 30           |
| sacharosa                   | 0 až 10            |
| fruktosa                    | 0 až 10            |
| aspartam                    | 0 až 0,5           |
| lecithin                    | 0 až 0,5           |
| kyselina citrónová          | 0,02 až 0,25       |
| hydrogenfosforečnan sodný   | 0,19 až 0,8        |
| methylparaben sodný         | 0 až 0,18          |
| propylparaben               | 0 až 0,02          |
| příchuť                     | 0,1 až 1,0         |
| Magnasweet®                 | 0 až 1             |
| barvivo                     | 0,005              |
| čištěná voda                | zbytek do 100      |

jako kapalná suspenze vhodná pro orální podávání.

5. Farmaceutický prostředek podle nároku 4, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje

|                        | % (hmotnost/objem) |
|------------------------|--------------------|
| mykofenolátový mofetil | 20                 |

|                             |               |
|-----------------------------|---------------|
| mikrokrytalická celulóza    | 0,2           |
| xanthanová pryskyřice       | 0,1           |
| sorbitol, 70% roztok        | 50            |
| Lycasin®(maltitolový sirup) | 10            |
| sacharosa                   | 10            |
| sojový lecithin             | 0,1           |
| kyselina citrónová          | 0,06          |
| hydrogenfosforečnan sodný   | 0,7           |
| methylparaben sodný         | 0,04          |
| příchuť                     | < 0,3         |
| barvivo                     | 0,005         |
| čištěná voda                | zbytek do 100 |

jako kapalná suspenze vhodná pro orální podávání.

6. Farmaceutický prostředek, vyznačující se tím, že obsahuje

|                                            | mg/ml      |
|--------------------------------------------|------------|
| mykofenolátový mofetil nebo                |            |
| mykofenolová kyselina                      | 75 až 300  |
| suspendační/viskozitní činidlo             | 1 až 30    |
| zvlhčující činidlo                         | 0 až 10    |
| sladidla                                   | 1 až 1200  |
| příchuť                                    | 0,1 až 100 |
| zlepšená příchuť/příchuť maskující hořkost | 0 až 50    |
| antimikrobiální činidlo                    | 0 až 10    |
| barvivo                                    | 0 až 2     |

jako suchý granulát vhodný, po smíchání s vodou, pro tvorbu suspenze pro orální podávání, kde mg/ml představuje koncentraci po smíchání s vodou.

7. Farmaceutický prostředek podle nároku 6, vyznačující se tím, že obsahuje 200 mg/ml mykofenolátového mofetilu.

8. Farmaceutický prostředek podle nároku 6, vyznačující se tím, že obsahuje

|                                       | mg/ml |
|---------------------------------------|-------|
| mykofenolátový mofetil                | 200   |
| sodná sůl karboxymethylcelulosity     | 20    |
| mannitol                              | 400   |
| aspartam                              | 3,5   |
| pluronic F68                          | 4     |
| sorbát draselný                       | 0,5   |
| příchuť, třešeň                       | 10    |
| barvivo (červeň 40 : modř 1, 90 : 10) | 0,01  |

jako suchý granulát vhodný, po smíchání s vodou, pro tvorbu suspenze pro orální podávání, kde mg/ml představuje koncentraci po smíchání s vodou.

9. Farmaceutický prostředek podle nároku 6, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje

|                               | mg/ml      |
|-------------------------------|------------|
| mykofenolátový mofetil        | 200        |
| xanthanová pryskyřice         | 1 až 1,5   |
| koloidní oxid křemičitý       | 5 až 10    |
| sorbitol                      | 0 až 550   |
| aspartam                      | 0 až 3,0   |
| sojový lecithin               | 1 až 2     |
| methylnparaben sodný          | 0,5 až 2,5 |
| příchuť                       | 1 až 3     |
| barvivo (k doplnění příchutě) | 1 až 3     |

jako suchý granulát vhodný, po smíchání s vodou, pro tvorbu suspenze pro orální podávání, kde mg/ml představuje koncentraci po smíchání s vodou.

10. Farmaceutický prostředek podle nároku 6, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje

|                                   | mg      |
|-----------------------------------|---------|
| mykofenolátový mofetil            | 90 000  |
| sodná sůl karboxymethylcelulosity | 9 000   |
| mannitol                          | 180 000 |

|                                       |       |
|---------------------------------------|-------|
| aspartam                              | 1 575 |
| pluronic F68                          | 1 800 |
| sorbát draselný                       | 225   |
| příchuť, třešeň                       | 4 500 |
| barvivo (červeň 40 : modř 1, 90 : 10) | 4,5   |

v nádobce, na které je vyznačeno, že má být doplněna čištěnou vodou na celkový objem 450 ml.

11. Farmaceutický prostředek podle nároku 6, vyznačující se tím, že obsahuje

|                          |         |
|--------------------------|---------|
|                          | mg      |
| mykofenolátový mofetil   | 90 000  |
| xanthanová pryskyřice    | 450     |
| koloidní oxid křemičitý  | 2250    |
| sojový lecithin          | 450     |
| sorbitol                 | 247 500 |
| aspartam                 | 225     |
| methylnparaben sodný     | 900     |
| příchuť, lesní plody     | 1 350   |
| barvivo FD&C červeň č. 3 | 13,5    |
| FD&C modř č.1            | 2,7     |

v nádobce, na které je vyznačeno, že má být doplněna čištěnou vodou na celkový objem 450 ml.

12. Farmaceutický prostředek podle nároku 6, vyznačující se tím, že obsahuje

|                         |         |
|-------------------------|---------|
|                         | mg      |
| mykofenolátový mofetil  | 90 000  |
| xanthanová pryskyřice   | 450     |
| koloidní oxid křemičitý | 2250    |
| sojový lecithin         | 450     |
| sorbitol                | 135 000 |
| aspartam                | 450     |
| kyselina citrónová      | 225     |
| citrát sodný            | 4 500   |

|                           |       |
|---------------------------|-------|
| methylnparaben sodný      | 900   |
| příchuť, lesní plody      | 1 350 |
| barvivo FD&C červeně č. 3 | 13,5  |
| FD&C modř č.1             | 2,7   |

v nádobce, na které je vyznačeno, že má být doplněna čistěnou vodou na celkový objem 450 ml.

13. Farmaceutický prostředek podle nároku 6, vyznačující se tím, že obsahuje

|                           |        |
|---------------------------|--------|
|                           | mg     |
| mykofenolátový mofetil    | 90 000 |
| xanthanová pryskyřice     | 675    |
| koloidní oxid křemičitý   | 4 500  |
| sojový lecithin           | 900    |
| aspartam                  | 900    |
| methylnparaben sodný      | 1 035  |
| příchuť, ovocná směs      | 900    |
| barvivo FD&C červeně č. 3 | 3,6    |
| FD&C žlutě č. 6           | 0,9    |

v nádobce, na které je vyznačeno, že má být doplněna čistěnou vodou na celkový objem 450 ml.

14. Farmaceutický prostředek podle nároku 6, vyznačující se tím, že obsahuje

|                         |         |
|-------------------------|---------|
|                         | mg      |
| mykofenolátový mofetil  | 90 000  |
| xanthanová pryskyřice   | 450     |
| koloidní oxid křemičitý | 2250    |
| sojový lecithin         | 450     |
| sorbitol                | 247 500 |
| aspartam                | 225     |
| kyselina citrónová      | 225     |
| citrát sodný            | 4 500   |
| methylnparaben sodný    | 1 035   |
| příchuť, ovocná směs    | 900     |

|                          |       |
|--------------------------|-------|
| barvivo FD&C červeň č. 3 | 2,79  |
| FD&C žluť č. 6           | 0,675 |

v nádobce, na které je vyznačeno, že má být doplněna čištěnou vodou na celkový objem 450 ml.

15. Farmaceutický prostředek podle nároku 6, vyznačující se tím, že obsahuje

|                         |        |
|-------------------------|--------|
|                         | mg     |
| mykofenolátový mofetil  | 90 000 |
| xanthanová pryskyřice   | 675    |
| koloidní oxid křemičitý | 4 500  |
| sojový lecithin         | 900    |
| aspartam                | 900    |
| kyselina citrónová      | 225    |
| citrát sodný            | 4 500  |
| methylnparaben sodný    | 450    |
| příchuť, pomeranč       | 450    |
| barvivo FD&C žluť č. 6  | 45     |

v nádobce, na které je vyznačeno, že má být doplněna čištěnou vodou na celkový objem 450 ml.

16. Farmaceutický prostředek podle nároku 6, vyznačující se tím, že je v nádobce, na které je vyznačeno, že má být doplněna čištěnou vodou na celkový předem stanovený objem.

17. Farmaceutický prostředek, vyznačující se tím, že nezbytně obsahuje

|                             |                    |
|-----------------------------|--------------------|
|                             | % (hmotnost/objem) |
| mykofenolátový mofetil      | 20                 |
| hydroxypropylmethylcelulosa | 0,25               |
| mikrokrystalická celulosa   | 0,25               |
| xanthanová pryskyřice       | 0,1                |
| sorbitol, roztok            | 50                 |
| sacharosa                   | 10                 |
| Lycasin®                    | 10                 |
| lecithin                    | 0,1                |

|                                       |               |
|---------------------------------------|---------------|
| methyIparaben                         | 0,036         |
| propylparaben                         | 0,004         |
| vinná příchut'                        | 1,0           |
| anýzová příchut'                      | 0,01          |
| barvivo (červeň 28 : modř 1, 90 : 10) | 0,005         |
| kyselina citrónová                    | 0,0542        |
| dihydrogenfosforečnan sodný           | 0,673         |
| čištěná voda                          | zbytek do 100 |

s pH upraveným na 7, jako kapalná suspenze vhodná pro orální podávání.

18. Farmaceutický prostředek, vyznačující se tím, že nezbytně obsahuje

|                               | % (hmotnost/objem) |
|-------------------------------|--------------------|
| mykofenolátový mofetil        | 20                 |
| mikrokrystalická celulosa     | 0,2                |
| xanthanová pryskyřice         | 0,1                |
| sorbitol, roztok              | 50                 |
| Lycasin®                      | 10                 |
| sacharosa                     | 10                 |
| lecithin                      | 0,1                |
| kyselina citrónová            | 0,06               |
| dihydrogenfosforečnan sodný   | 0,7                |
| methyIparaben sodný           | 0,04               |
| příchut'                      | < 0,3              |
| barvivo (k doplnění příchutě) | 0,005              |
| čištěná voda                  | zbytek do 100      |

s pH upraveným na 7, jako kapalná suspenze vhodná pro orální podávání.

19. Způsob přípravy farmaceutického prostředku podle nároku 1, vyznačující se tím, že sestává z kroků:

a. do ohřáté vody (70°C) se přidá a disperguje antimikrobiální činidlo a následně se přidají suspenzační a/nebo viskozitní činidla (s výhodou mikrokrystalická celulosa následovaná xanthanovou pryskyřicí);

b. za míchání se rozpustí pufr(y) (s výhodou kyselina citrónová a následně hydrogenfosforečnan sodný), následně se přidá sladidlo(a), zvlhčující činidlo(a), barvivo(a), zlepšovač(e) příchutě a příchut'(ě), a

c. ke směsi z kroku b. se přidá aktivní složka (mykofenolátový mofetil nebo kyselina mykofenolová) a kapalina se následně dobře zamíchá, aby vznikla suspenze.

20. Způsob přípravy suchého granulátu podle nároku 6, vyznačující se tím, že sestává z kroků:

a. mykofenolátový mofetil, sladidlo(a), zvlhčující činidlo(a) a suspenzační činidlo a/nebo činidlo(a) zvyšující viskozitu se smísí v mixeru;

b. barvivo(a) a pufr(y) se rozpustí ve vodě;

c. roztok z kroku b. se přidá do mixeru kde je směs z kroku a. a míchá se dokud se nezíská granulát žádané velikosti;

d. granulát se pak suší a mele, aby se snížila velikost částic;

e. pomocí hnětacího stroje se ke granulátu z kroku d. přidá suspenzační a/nebo viskozitu zvyšující činidlo(a), příchut'(e) a antimikrobiální činidlo(a).

21. Použití suchého granulátu podle nároku 6 pro přípravu farmaceutického prostředku pro léčení imunosupresivních nemocí, zánětlivých nemocí, nádorů, proliferativních nemocí, virových nemocí a lupénky.