



(12) **BREVET DE INVENȚIE**

**Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată
în termen de 6 luni de la data publicării**

(21) Nr. cerere: 96-00701	(61) Perfecționare la brevet: Nr.
(22) Data de depozit: 27.09.1994	(62) Divizată din cererea: Nr.
(30) Prioritate: 01.10.1993 US 08/130.343;	(86) Cerere internațională PCT: Nr. US 94 / 10926 27.09.1994
(41) Data publicării cererii: BOPI nr.	(87) Publicare internațională: Nr. WO 95/09626 13.04.1995
(42) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 28.02.2000 BOPI nr. 2/2000	(56) Documente din stadiul tehnicii: WO 9317664
(45) Data eliberării și publicării brevetului: BOPI nr.	

(71) Solicitant: **SYNTEX INC., PALO ALTO, US;**
(73) Titular: **SYNTEX INC., PALO ALTO, US;**
(72) Inventatori: **LIDGATE DEBORAH M., LOS ALTOS, US; WANG-KESSLER LI-HUA, PALO ALTO, US;**
JOSHI BINDU, MILPITAS, US; HEGDE SAYEE G., LOS ANGELES, US; GU LEO,
SARATOGA, US;
(74) Mandatar: **ROMINVENT S.A. (AGENȚIE PENTRU BREVETE, DESENE, MĂRCI ȘI TRANSFER**
TEHNOLOGIE) BUCUREȘTI

(54) **COMPOZIȚIE FARMACEUTICĂ ȘI PROCEDU DE OBTINERE A
COMPOZIȚIEI FARMACEUTICE**

(57) **Rezumat:** Invenția se referă la o compoziție farmaceutică și procedeu de obținere a compoziției farmaceutice. Compoziția farmaceutică, conform invenției, este constituită din 7,5 până la 30% greutate/volum micofenolat de mofetil sau acid micofenolic, 0,1 până la 3% greutate/volum agent de suspendare sau viscozitate, opțional până la 1% greutate/volum agent de umectare, 0,1 până la 120% greutate volum îndulcitori, 0,01 până la 10% greutate/volum aromă, opțional până la 1% greutate/volum agent antimicrobian, opțional până la 0,2% greutate/volum agent de culoare, 0,5 până la 1,5% greutate/volum agent de tamponare, la un pH 5,0...7,0 și apă purificată până la 100 volum, ca suspensie lichidă pentru administrare orală. Procedeu de preparare a compoziției farmaceutice constă în aceea că, în

scopul obținerii unei suspensii pentru administrare orală, se adaugă și se dispersează agentul antimicrobian cu apă încălzită la 70°C, se adaugă agenții de suspendare și/sau viscozitate, se dizolvă cu amestecarea agentului de tamponare, agentului de umectare, pigmentii și aromele, se adaugă micofenolatul de mofetil sau acidul micofenolic și se amestecă lichidul pentru a forma suspensia iar, în cazul obținerii granulatului uscat, se combină micofenolatul de mofetil, îndulcitorii, agenții de umectare, agenții de suspendare și/sau de mărire a viscozității într-un amestecător, se dizolvă pigmentii și agenții de tamponare în apă, se amestecă cele două soluții și se continuă amestecarea până se obține o granulare dorită, se usucă granulatul și se macină pentru reducerea particulei.

Revendicări: 19

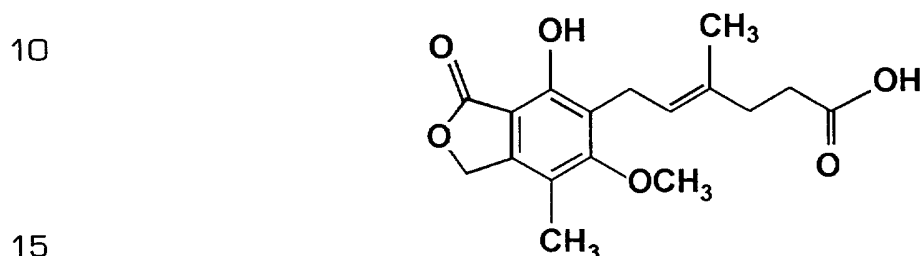
RO 115412 B1



RO 115412 B1

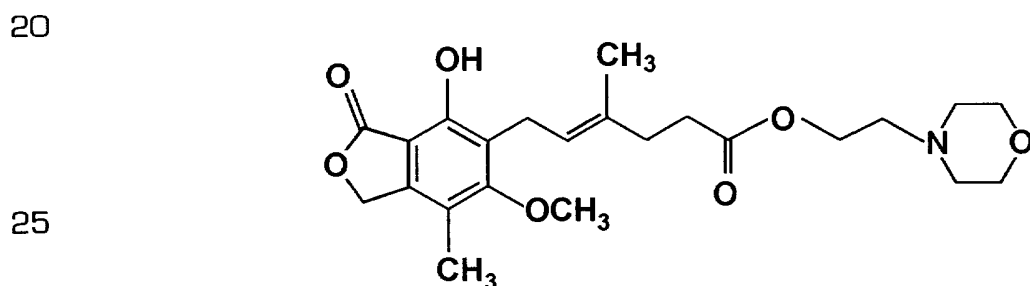
Prezenta invenție se referă la o compoziție farmaceutică cu micofenolat de mofetil sau acid micofenolic, în particular la formulări îmbunătățite ale acestora și, în mod specific, la formulări sub formă de suspensii orale cu doză mare, și la un procedeu de obținere a compoziției.

5 Acidul micofenolic ("MPA") a fost descris inițial ca un antibiotic cu activitate slabă, găsit în mediul de fermentare a *Penicillium brevicompactum*, având următoarea structură:



15 Acid micofenolic

MPA și anumiți compuși înrudiți, cum ar fi micofenolatul de mofetil (esterul morfolinoetic al MPA), având următoarea structură:



25 Micofenolat de mofetil

30 au fost descriși mai recent ca având proprietăți terapeutice deosebit de avantajoase, de exemplu ca medicamente imunosupresante. Aici se face referire la brevetele **US 3880995; 4727069; 4753935 și 4786637**.

35 MPA și micofenolatul de mofetil, cu toate caracteristicile îmbunătățite, de bioaccesibilitate orală a celui din urmă, necesită doze zilnice de ordinul a 2,0 de până la 3,5 sau 4,0 grame pe zi (sau chiar 5,0 g pe zi în cazul MPA, de exemplu așa cum s-a descris în brevetul **US 3880995**), în funcție de pacient și de starea bolii de tratat. Utilizând o formulare cu dozare convențională, conținând 250 mg, într-o capsulă de dimensiunea standard 1 (volum 0,48 cm³), un pacient care primește o doză zilnică de 3,0 g trebuie să ia în fiecare zi douăsprezece capsule, ceea ce dă naștere la probleme legate de comoditate și de acceptarea acestei doze de către pacient.

40 Dispersiile consistente, cum ar fi suspensiile, conțin material insolubil fin divizat, suspendat într-un mediu lichid. Acestea sunt descrise, de exemplu în Remington's *Pharmaceutical Science* (Fifteenth Edition, capitolele 22 și 83, 1975) și pentru produse specifice în **US 3880995; 4727069; 4753935 și 4786637**. *Physicians' Desk Reference* (46 th Edition Medical Economics Date, 1992). Suspensiile orale sunt cunoscute pentru ușurința administrării, de exemplu, la copii sau adulți în vârstă, și nu sunt folosite în mod obișnuit pentru a ajunge la formulări cu doză mare. Anumiți purtători pentru suspensii "gata de utilizat", cum ar fi Ora-Plus™ combinat cu Ora-Sweet™ (ambele accesibile de la Paddock Laboratories, Inc. din Minneapolis, MN) sunt accesibili pentru necesitățile de compoundare pe loc, dar măsura în care acestea sunt

45

RO 115412 B1

potrivite pentru orice agent activ particular trebuie determinată de la caz la caz. Mai mult, astfel de purtători sunt contraindicați pentru stabilitate pe termen lung și, prin urmare, sunt desemnați numai pentru utilizare pe termen scurt. 50

Suspensiile orale de micofenolat de mofetil au fost descrise, de exemplu în brevetul **US 4753935** (vezi Exemplul 7), dar într-o doză relativ mică, incorporând 1 g de compus activ în 100 ml. Deși astfel de suspensii sunt funcționale, ele depind de aceleași probleme de comoditate și acceptare de către pacient ca și formulările precedente sub formă de capsule cu doză mică. 55

A rămas încă o doleanță: asigurarea unor formulări orale cu doză mare pentru MPA și micofenolat de mofetil, în particular având în vedere doza zilnică relativ mare, necesar a fi administrată. 60

Prezenta invenție se referă la o compoziție farmaceutică care, în scopul obținerii unei compoziții cu o cantitate ridicată de agent activ, este constituită din 7,5 până la 30% greutate/volum micofenolat de mofetil sau acid micofenolic, 0,1 până la 3% greutate/volum agent de suspendare sau vâscozitate, opțional până la 1% greutate/volum agent de umectare, 0,1 până la 120% greutate/volum îndulcitori, 0,01 până la 10% greutate/volum aromă, opțional până la 5% greutate/volum intensificator de aromă, opțional până la 1% greutate/volum agent antimicrobian, opțional până la 0,2% greutate/volum agent de culoare, 0,5 până la 1,5% greutate/volum agent de tamponare la un pH 5,0...7,0 și apă purificată până la 100 vol., ca suspensie lichidă pentru administrare orală. 65 70

Procedeul de preparare a compoziției farmaceutice constă în aceea că, în scopul obținerii unei suspensii pentru administrare orală, se adaugă și se dispersează agentul antimicrobian cu apă încălzită la 70°C, se adaugă agenții de suspendare și/sau vâscozitate, se dizolvă cu amestecarea agentului de tamponare, a agentului de umectare, pigmentii și aromele, se adaugă micofenolatul de mofetil sau acidul micofenolic și se amestecă lichidul pentru a forma suspensia, iar în cazul obținerii granulatului uscat, se combină micofenolatul de mofetil, îndulcitorii, agenții de umectare, agenții de suspendare și/sau de mărire a vâscozității într-un amestecător, se dizolvă pigmentii și agenții de tamponare în apă, se amestecă cele două soluții și se continuă amestecarea până se obține o granulare dorită, se usucă granulatului și se macină, pentru reducerea particulei. 75 80

Ingredient	% g/vol
Microfenolat de mofetil sau acid micofenolic	7,5-30,0
Agent de suspendare/viscozitate	0,1-3,0
Agent de umectare	0-0,5
Îndulcitori	30,0-70,0
Aromă	0,1-2,0
Intensificator de aromă/mascator de amar	0-1,0
Tampon la pH 5,0-7,0	0,5-1,5
Agent antimicrobian	0-10,0
Colorant	0,-0,01
Apă purificată	q.s. 100

85

90

RO 115412 B1

95 Într-un aspect preferat aici, invenția se referă la o suspensie orală, cu doză mare conținând micofenolat de mofetil, având o compoziție după cum urmează:

	Ingredient	& g/vol
	Micofenolat de mofetil	20
	Hidroxipropil metilceluloză	0,25
	Celuloză microcristalină	0,25
100	Gumă de xantan	0,1
	Sorbitol, soluție 70%	30-50
	Lycasin ^R (sirop de maltitol)	10-30
	Sucroză	0-10
	Fructoză	0-10
105	Aspartam	0-0,5
	Lecitină	0-0,1
	Acid citric	0,02-0,25
	Fosfat dibazic de sodiu	0,19-0,67
	Metil paraben	0-0,18
110	Propil paraben	0-0,02
	Aromă(selectată dintre strugurel, (opt. g/anason), cireașă, căpșună sau mentă	0,3-1,0
	Magnasweet ^R	0-1
115	Colorant (selectat dintre roșu 28, roșu #3, roșu #6, roșu 40, albastru 1, albastru 2 sau verde 3)	0,005
	Apă purificată	q.s. 100

120 Într-un alt aspect preferat în cele de față, invenția se referă la o suspensie orală cu doză mare, conținând micofenolat de mofetil, având compoziția după cum urmează:

	Ingredient	% g/vol
	Micofenolat de mofetil	20
	Celuloză microcristalină	0,25
125	Gumă de xantan	0,1
	Sorbitol, (soluție 70%)	30-50
	Lycasin ^R (sirop de maltitol)	10-30
	Sucroză	0-10

RO 115412 B1

Tabel (continuare) 130

Ingredient	% g/vol
Fructoză	0-10
Aspartam	0-0,5
Lecitină	0-0,5
Acid citric	0,02-0,25
Fosfat dibazic de sodiu	0,19-0,8
Metil paraben	0-0,18
Propil paraben	0-0,02
Aromă(selectată dintre strugurel, (opt. g/anason), cireaşă, căpşună sau mentă, portocală, zmeură sau fructe amestecate)	0,1-3,0
Magnasweet ^R	0-1
Colorant (selectat dintre roşu 28, roşu 40 roşu #3, galben #6, albastru #1, albastru #2 sau verde 3)	0,005
Apă purificată	q.s. la 100

Într-un alt aspect, invenția se referă la o formulare granulară uscată, cu micofenolat de mofetil pentru constituire, cu apă pentru a da o suspensie orală cu doză mare, având o compoziție după cum urmează:

Ingredient	mg/ml
Micofenolat de mofetil sau acid micofenolic	75-300
Agent de suspendare/viscozitate	1-30
Agent de umectare	0-10
Îndulcitori	1-1200
Aromă	0,1-100
Intensificator de aromă/mascator de amar	0-50
Agent antimicrobian	0-10
Colorant	0-2

(* concentrație după constituire cu apă

Într-un aspect preferabil în cele de față, invenția se referă la o formulare granulară uscată cu micofenolat de mofetil pentru constituire cu apă pentru a da o suspensie orală cu doză mare, având o compoziție după cum urmează:

Ingredient	mg/ml
Micofenolat de mofetil	200
Gumă de xantan	1-1,5
Dioxid de siliciu coloidal	5-10

RO 115412 B1

Tabel (continuare)

	Ingredient	mg/ml
170	Sorbitol	0-550
	Aspartam	0-3
	Lecitină de soia	1-2
	Sodiu metil paraben	0-10
175	Aromă (selectată dintre strugure, (opt. g/anason), cireaşă, căpşună, mentă, portocală, zmeură sau fructe amestecate	0,1-3,0
	Colorant (roşu, albastru şi/sau galben pentru a completa aroma)	0,01-0,1

(* concentraţie după constituirea cu apă).

180

Următoarele definiţii sunt expuse pentru a ilustra şi defini înţelesul şi domeniul a diverşi termeni utilizaţi pentru a descrie aici invenţia.

Se intenţionează ca referinţa la agentul activ utilizat în formulările din prezenta invenţie, "micofenolat de mofetil", să includă sărurile sale acceptabile din punct de vedere farmaceutic.

185

Termenul "cantitate eficientă" înseamnă o dozare suficientă pentru a asigura tratamentul stării de boală care este tratată. Aceasta va varia în funcţie de pacient, boală şi tratamentul efectuat.

Termenul "% g/volum" sau "procent greutate/volum" se referă la cantitatea de excipient şi/sau substanţă medicamentoasă, măsurată în greutate (grame), care este tratată în volumul final (ml) de suspensie. Cantitatea de excipient şi/sau substanţă medicamentoasă este exprimată ca procent din volumul final, total de produs lichid.

190

Termenul "q.s." înseamnă adăugarea unei cantităţi suficiente pentru a obţine o punctiune dorită, de exemplu, pentru a aduce soluţia la volumul dorit, (adică 100%).

195

Cu excepţia cazului în care se specifică altfel, procedurile descrise aici au loc la presiune atmosferică într-un domeniu de temperatură de la 5°C la 100°C (preferabil de la 10°C la 50°C; mai ales la temperatura "camerei" sau "ambientă", de exemplu 20°C).

Cu excepţia cazului în care se specifică altfel, procentele compoziţiei, timpii şi condiţiile sunt, de preferinţă, aproximative, de exemplu, adăugat circa 10% g/volum la presiune atmosferică, într-un interval de temperatură de la circa 5°C la circa 100°C (preferabil de la circa 10°C la circa 50°C; mai ales circa 20°C) de-a lungul unei perioade de timp de circa 1 la circa 10 h (preferabil circa 5 h). Parametrii daţi în exemple sunt specifici, nu aproximativi.

205

Materiale

Micofenolatul de mofetil poate fi obţinut aşa cum se descrie în brevetul **US 4753935** încorporat deja ca referinţă. În cele de faţă se preferă obţinerea micofenolatului de mofetil aşa cum se descrie în brevetul **US 5247083** încorporat aici prin referinţă. Acidul micofenolic este accesibil comercial, de exemplu, de la Sigma Chemical Company, St. Louis, MO. Sursele diverşilor excipienţi sunt date mai jos, de exemplu, atunci când materialul nu este accesibil în mod comun sau când este preferat produsul dintr-o sursă particulară.

210

RO 115412 B1

Agenții de mărire a suspendării și/sau viscozității, utili în formulările din invenție, includ, de exemplu: hidroxipropil metilceluloză (preferabil USP: hidroxipropil metilceluloză 2910), gumă de xantan (preferabil NF: gumă de xantan, mai ales Keltrol[®]CR, accesibil de la Kelco, San Diego, CA), celuloză microcristalină (care este un agent coloidal de suspendare, preferabil NF: celuloză microcristalină, și mai ales Avicel[®] RC-591, accesibilă de la FMC Corporation, Philadelphia, PA), sodiu carboximetilceluloză (preferabil USP: carboximetilceluloză de sodiu, sau BP: carmeloză de sodiu carboximetilceluloză) și dioxid de sodiu coloidal (preferabil NF: dioxid de sodiu coloidal și mai ales Cab-o-sil[®] M-5, accesibil de la Cabot Corporation, Tuscola, IL). 215

Agenții de umectare utili în formulările din invenție includ, de exemplu: lecitină (lecitină de soia compendială sau necompendială) și poloxamer (accesibil ca pluronic F68 de la BASF Wyandotte Corporation, Parsippany, NJ). 220

Îndulcitorii utili în formulările din invenție includ, de exemplu: sorbitol, soluție 70% (preferabil USP: soluție de sorbitol); sirop de manitol (preferabil USP sau MF, mai ales Lycasin[®], accesibil de la Roquette Corporation Gurnee, IL); sucroză (preferabil NF sau BP/EP); fructoză (preferabil USP); aspartam (preferabil USP); aspartam (preferabil NF); xilitol (preferabil grad compendial); manitol (preferabil USP sau BP); maltitol cristalin (necompendial sau preferabil Maltisorb[®] SF, accesibil de la Roquette Corporation Gurnee, IL). În cazurile în care se face o alegere a formei fizice, îndulcitorii lichizi sunt utilizați, de preferință, pentru formulări în suspensie, și îndulcitorii solizi sunt utilizați, preferabil, pentru granularea solidă. Îndulcitorii (cu excepția aspartamului) pot funcționa, de asemenea, ca agenți de mărire a viscozității și/sau conservanți antimicrobiali. 230

Aromele utilizate în formulările din invenție includ, de exemplu: mentă, căpșună, cireașă, portocală, zmeură, fructe amestecate, și strugure (amestecat opțional cu anason). Ei sunt accesibili de la Tastemaker, Cincinnati, OH; Crompton & Knowles Corporation, Mahwah, NJ; și International Flavors & Fragrances Inc. Camden, N.J. 240

Intensificatorii de aromă (sau mascatorii de amar) utili în formularea din invenție includ, de exemplu Magnasweet[®] (accesibili de la Mac Andrews & Forbes Company, Camden, N.J.).

Tampoanele utile în formulările din invenție includ drept componente, de exemplu, acid citric (preferabil USP) și fosfat dibazic de sodiu (preferabil USP). 245

Agenții antimicrobieni utili în formulările din invenție includ, de exemplu: benzoat de sodiu, sodiu metil paraben (preferabil NF: sodiu metil paraben); metil paraben (preferabil NF: metil paraben) sau BP: metil hidroxibenzoat, sau EP: metilis parahidroxibenzoas); propilparaben MF: propilparaben, sau BP/EP: hidroxibenzoat de propil) și sorbat de potasiu (preferabil NF sau BP). 250

Pigmenții (sau coloranții) utili în formulările din invenție includ, de exemplu FD & C roșu 28, FD & C roșu 40, FD & C roșu 3, FD & C albastru 1, FD & C albastru 2, FD & C galben 6 și FD & C verde 3.

Suspensii orale cu doză mare

Suspensiile cu doză mare, din prezenta invenție, au următoarea compoziție generală: 255

Ingredient	mg/ml
Micofenolat de mofetil sau acid	7,5-30,0
Agent de suspendare/viscozitate	0,1-3,0
Agent de umectare	0-0,5
Îndulcitori	30,0-70,0

260

RO 115412 B1

Tabel (continuare)

	Ingredient	mg/ml
265	Aromă	0,1-2,0
	Intensificator de aromă/mascator de amar	0-1,0
	Tampon	0,5-1,5
	Agent antimicrobian	0-10,0
	Colorant	0-0,01
270	Apă purificată	q.s. la 100

În particular, atunci când agentul activ este acidul micofenolic, pH-ul trebuie menținut sub 7,0, pentru a evita dizolvarea.

Suspensiile orale preferate în cele de față în invenție au următoarea compoziție:

	Ingredient	& g/vol
275	Micofenolat de mofetil	20
	Hidroxiopropil metilceluloză	0,25
	Celuloză microcristalină	0,25
280	Gumă de xantan	0,1
	Sorbitol, soluție 70%	30-50
	Lycasin ^R (sirop de maltitol)	10-30
	Sucroză	0-10
	Fructoză	0-10
285	Aspartam	0-0,5
	Lecitină	0,01
	Acid citric	0,02-0,25
	Fosfat dibazic de sodiu	0,19-0,67
	Metil paraben	0-0,18
290	Propil paraben	0-0,02
	Aromă	0,3-1,0
	Magnasweet ^R	0,1
	Colorant	0,005
295	Apă purificată	q.s. la 100

O suspensie orală mai preferată în prezenta invenție are următoarea compoziție:

RO 115412 B1

Ingredient	& g/vol	
Micofenolat de mofetil	20	
Celuloză microcristalină	0,2	300
Gumă de xantan	0,1	
Sorbitol, soluție 70%	30-50	
Lycasin ^R (sirop de maltitol)	10-30	
Sucroză	0-10	
Fructoză	0,10	305
Aspartam	0-0,5	
Lecitină	0-0,5	
Acid citric	0,02-0,25	
Fosfat dibazic de sodiu	0,19-0,8	
Metil paraben	0-0,18	310
Propil paraben	0-0,02	
Aromă	0,1-1,0	
Magnasweet ^R	0,1	
Colorant	0,005	
Apă purificată	q.s. la 100	315

Modul de preparare este următorul:

1. La apă încălzită la circa 70°C se adaugă agentul antimicrobian și se dispersează urmat de agenții de suspendare și/sau viscozitate (preferabil celuloză microcristalină, urmată de gumă de xantan). 320

2. Cu amestecare, se dizolvă tamponul (tampoanele) (preferabil acid citric urmat de fosfat dibazic de sodiu) urmat de îndulcitori, agenți de umectare, coloranți, intensificatori de aromă și aromatizanți.

3. Se adaugă compusul activ (micofenolat de mofetil sau acid micofenolic) la amestecul din etapa 2; lichidul se amestecă bine pentru a forma o suspensie. 325

Compoziție granulară uscată

Formulările granulare uscate, din prezenta invenție, au următoarea compoziție generală.

Ingredient	mg/ml	
Micofenolat de mofetil sau acid	75-300	330
Agent de suspendare/viscozitate	10-30	
Agent de umectare	3-10	
Îndulcitori	200-1200	335

RO 115412 B1

Tabel (continuare)

	Ingredient	mg/ml
	Aromă	3-100
	Intensificator de aromă/mascator de amar	0-50
340	Agent antimicrobian	0-10
	Colorant	0-2

(* concentrație după constituire cu apă).

345 O formulare granulară uscată preferată în cele de față are următoarea compoziție:

	Ingredient	mg/ml*
	Micofenolat de mofetil	200
	Sodiu carboximetilceluloză	20
	Sucroză	0-700
350	Fructoză	0-700
	Xilitol	0-700
	Manitol	0-1200
	Sorbitol	0-1080
	Maltitol	0-740
355	Pluronic F68	4-8
	Aromă	10
	Sorbat de potasiu	0-1
	Colorant	0-1
	(+ concentrație după constituire cu apă).	

360 O formulare granulară uscată preferată în cele de față are următoarea compoziție:

	Ingredient	mg/ml
	Micofenolat de mofetil	200
365	Gumă de xantan	1-1,5
	Dioxid de siliciu coloidal	5-10
	Sucroză	0-700
	Fructoză	0-700
	Xilitol	0-700
370	Manitol	0-1200

RO 115412 B1

Tabel (continuare)

Ingredient	mg/ml
Maltitol	0-1080
Lecitină de soia	1-2
Aromă	0-10
Sodiu metil paraben	0-10
Colorant	0-1

375

(+ concentrație după constituire cu apă).

380

Modul de obținere este următorul.

1. Micofenolatul de mofetil, îndulcitorii, agenții de umectare și agenții de suspendare și/sau viscozitate se cântăresc și se combină într-un amestecător.

2. Coloranții și tamponalele se dizolvă în apă.

3. Soluția din etapa (2) se adaugă în vasul amestecătorului din etapa (1), până ce se obține dimensiunea dorită de granulare.

385

4. Granularea se usucă și apoi se macină pentru a reduce dimensiunea particulei.

5. Utilizând un amestecător, se adaugă agenții de suspendare și/sau de mărire a viscozității, aromele și agenții antimicrobieni.

390

Atunci când este utilizată ca formulare farmaceutică pentru a administra micofenolat de mofetil sau acid micofenolic, de exemplu, formularea granulară uscată se adaugă peste apă într-un container adecvat. Containerul este apoi închis, agitat pentru a se obține o suspensie și administrarea se face oral.

Alternativ, granularea este introdusă într-un container, astfel încât, atunci când este constituită cu un volum potrivit de apă, se obține o doză de medicament în suspensie, pentru o perioadă îndelungată de timp (de exemplu 90 g de micofenolat de mofetil într-o sticlă marcată pentru a fi umplută cu apă purificată până la un volum final de 450 ml asigură doza pentru 30 zile).

395

Formulări preferate

400

În cele de față sunt preferate următoarele formulări:

Ingredient	g/vol
Micofenolat de mofetil	20
Hidroxipropil metilceluloză	0,25
Celuloză microcristalină	0,25
Gumă de xantan	0,1
Soluție de sorbitol	50
Sucroză	10
Lycasin ^R	10
Lecitină	0,1
Metil paraben	0,036

405

410

RO 115412 B1

Tabel (continuare)

	Ingredient	mg/ml
415	Propil paraben	0,004
	Aromă de strugure	1,0
	Aromă de anason	0,01
	Colorant (roșu 28:albastru 1(90:10)	0,005
	Acid citric	0,0542
420	Fosfat dibazic de sodiu	0,673
	Apă purificată q.s. la 100	

ajustat la pH = 7, ca suspensie lichidă adecvată pentru administrare orală.

	Ingredient	& g/vol
	Micofenolat de mofetil	20
425	Celuloză microcristalină	0,2
	Gumă de xantan	0,1
	Soluție de sorbitol	50
	Sucroză	10
	Lycasin ^R (sirop de maltitol)	10
430	Lecitină de soia	0,1
	Metil paraben	0,04-0,1
	Aromă de fructe amestecate	<0,3
	Colorant (pentru a completa aroma)	0,005
	Acid citric	0,06
435	Fosfat dibazic de sodiu	0,7
	Apă purificată q.s. la 100	

ajustat la pH = 7, ca suspensie lichidă adecvată pentru administrare.

	Ingredient	mg
	Micofenolat de mofetil	90,000
440	Sodiu carboximetilceluloză	9,000
	Manitol	180,000
	Aspartam	1,575
	Pluronic F 68	1,800
	Sorbat de potasiu	225
445	Colorant (roșu 40: albastru 1,90:10)	4,5
	Aromă de cireșe	4,50

RO 115412 B1

într-un container marcat pentru a fi umplut cu apă purificată până la un volum final predeterminat de 450 ml.

Ingredient	mg	450
Micofenolat de mofetil	90,000	
Gumă de xantan	450	
Dioxid de sodiu coloidal	2,250	
Lecitină de soia	450	
Sorbitol	247,500	455
Aspartam	225	
Aromă de boabe	1,350	
Colorant (FD & C roșu # 3 FD & C albastru # 1)	13,5 2,7	460

într-un container marcat pentru a fi umplut cu apă purificată până la un volum final predeterminat de 450 ml.

Ingredient	mg	
Micofenolat de mofetil	90,000	
Gumă de xantan	450	465
Dioxid de sodiu coloidal	2,250	
Lecitină de soia	450	
Sorbitol	135,000	
Aspartam	450	
Acid citric	225	470
Citrat de sodiu	4,500	
Sodiu butil paraben	900	
Aromă de boabe	1,350	
Colorant (FD & C roșu # 3 FD & C albastru # 1)	13,5 2,7	475

XX

Ingredient	& g/vol	
Micofenolat de mofetil	90,000	
Gumă de xantan	450	480
Dioxid de siliciu coloidal	2,250	
Lecitină de soia	450	

RO 115412 B1

Tabel (continuare)

	Ingredient	mg/ml
485	Sorbitol	247,500
	Aspartam	225
	Acid citric	225
	Citrat de sodiu	4,500
490	Sodiu metil paraben	1,035
	Aromă de fructe amestecate	900
	Colorant (FD&C roșu # 3 FD&C galben # 6)	2,79
		0,675

495 într-un container marcat pentru a fi umplut cu apă purificată până la un volum final predeterminat de 450 ml.

	Ingredient	mg
	Micofenolat de mofetil	90,000
	Gumă de xantan	450
500	Dioxid de siliciu coloidal	2,250
	Lecitină de soia	450
	Sorbitol	247,500
	Aspartam	225
	Acid citric	225
505	Citrat de sodiu	4,500
	Sodiu metil paraben	1,035
	Aromă de fructe amestecate	900
	Colorant (FD & C roșu # 3 FD & C galben # 6)	2,79
		0,675

510

într-un container marcat pentru a fi umplut cu apă purificată, până la un volum final predeterminat de 450 ml.

	Ingredient	mg
	Micofenolat de mofetil	90,000
515	Gumă de xantan	675
	Dioxid de siliciu coloidal	4,500
	Lecitină de soia	900
	Aspartam	900

RO 115412 B1

Tabel (continuare) 520

Ingredient	mg/ml
Acid citric	225
Citrat de sodiu	4,500
Sodiu metil paraben	450
Aromă de portocală	450
Colorant (FD & C galben & 6)	45

Într-un container marcat pentru a fi umplut cu apă purificată până la un volum final predeterminat de 450 ml.

Se dau mai jos exemplele de realizare ale compoziției farmaceutice.

Exemplul 1

Ingredient	g/vol %
Micofenolat de mofetil	20
Hidroxiopropil metilceluloză	0,25
Celuloză microcristalină	0,25
Gumă de xantan	0,1
Sorbitol, soluție 70%	50
Sucroză	10
Lycasin ^R (sirop de maltitol)	10
Lecitină	0,1
Metil paraben	0,036
Propil paraben	0,004
Aromă de strugure	1,0
Aromă de anason	0,01
Colorant (roșu 28:albastru 1(90:10))	0,005
Tampon:	
Acid citric	0,241
Fosfat dibazic de sodiu	0,547
Apă purificată q.s. 100 pH = 7	

Exemplul 2

Ingredient	g/vol %
Micofenolat de mofetil	20
Hidroxiopropil metilceluloză	0,25

RO 115412 B1

Tabel (continuare)

	Ingredient	mg/ml
	Celuloză microcristalină	0,25
560	Gumă de xantan	0,1
	Sorbitol, soluție 70%	50
	Lycasin ^R (sirop de maltitol)	10
	Lecitină	0,1
	Metil paraben	0,036
565	Propil paraben	0,004
	Aromă de strugure	1,0
	Aromă de anason	0,01
	Colorant (roșu 28:albastru 1,(90:10)	0,005
	Tampon:	
570	Acid citric	0,0542
	Fosfat dibazic de sodiu	0,673
	Apă purificată q.s. la 100 pH = 7	

575

Exemplul 3

	Ingredient	g/vol %
	Micofenolat de mofetil	20
	Hidroxiopropil metilceluloză	0,25
	Celuloză microcristalină	0,25
580	Gumă de xantan	0,1
	Sorbitol, soluție 70%	10
	Sucroză	10
	Lycasin ^R (sirop de maltitol)	10
	Aromă de strugure	1,0
585	Aromă de anason	0,01
	Colorant (roșu 28:albastru 1(90:10)	0,005
	Acid citric	0,0542
	Fosfat dibazic de sodiu	0,673
590	Apă purificată q.s. la 100 pH = 7	

RO 115412 B1

Exemplul 4

Ingredient	g/vol %	
Micofenolat de mofetil	20	
Hidroxiopropil metilceluloză	0,2	
Celuloză microcristalină	0,2	595
Gumă de xantan	0,075	
Sorbitol, soluție 70%	50	
Sucroză	10	
Lycasin ^R (sirop de maltitol)	10	
Lecitină	0,1	600
Aromă de strugure	1,0	
Aromă de anason	0,01	
Colorant (roșu 28:albastru 1,(90:10)	0,005	
Tampon:		
Acid citric	0,0962	605
Fosfat dibazic de sodiu	0,219	
Apă purificată	q.s. la 100	pH = 7

Exemplul 5

Ingredient	g/vol %	
Micofenolat de mofetil	20	610
Hidroxiopropil metilceluloză	0,25	
Celuloză microcristalină	0,25	
Gumă de xantan	0,1	
Sorbitol, soluție 70%	50	
Sucroză	10	615
Lycasin ^R (sirop de maltitol)	10	
Lecitină	0,1	
Aromă de strugure	1,0	
Aromă de anason	0,01	
Colorant (roșu 28:albastru 1,(90:10)	0,005	620
Tampon:		
Acid citric	0,0217	
Fosfat dibazic de sodiu	0,269	
Apă purificată	q.s. la 100	pH = 7

RO 115412 B1

Exemplul 6

	Ingredient	g/vol %
	Micofenolat de mofetil	20
	Hidroxiopropil metilceluloză	0,35
630	Celuloză microcristalină	0,3
	Gumă de xantan	0,125
	Sorbitol, soluție 70%	30
	Sucroză	10
	Lycasin ^R (sirop de maltitol)	30
635	Aromă de strugure	0,75
	Aromă de anason	0,01
	Colorant (roșu 28:albastru 1,(90:10)	0,005
	Tampon:	
	Acid citric	0,0217
640	Fosfat dibazic de sodiu	0,269
	Apă purificată q.s. la 100 pH = 7	

Exemplul 7

	Ingredient	g/vol %
	Micofenolat de mofetil	20
645	Hidroxiopropil metilceluloză	0,25
	Celuloză microcristalină	0,25
	Gumă de xantan	0,1
	Sorbitol, soluție 70%	30
	Sucroză	10
650	Lycasin ^R (sirop de maltitol)	30
	Lecitină	0,1
	Aromă de strugure	1,0
	Aromă de anason	0,01
	Magnasweet*	0,2
655	Colorant (roșu 28:albastru 1,(90:10)	0,005
	Tampon:	
	Acid citric	0,142
	Fosfat dibazic de sodiu	0,438
660	Apă purificată q.s. la 100 pH = 6	

RO 115412 B1

Exemplul 8

Ingredient	g/vol %	
Micofenolat de mofetil	20	
Hidroxiopropil metilceluloză	0,25	
Celuloză microcristalină	0,25	665
Gumă de xantan	0,1	
Sorbitol, soluție 70%	30	
Lycasin ^R (sirop de maltitol)	10	
Aspartam	0,5	
Lecitină	0,1	670
Aromă de strugure	1,0	
Aromă de anason	1,0	
Colorant (roșu 28:albastru 1,(90:10)	0,005	
Tampon:		
Acid citric	0,0217	675
Fosfat dibazic de sodiu	0,269	
Apă purificată	q.s. la 100	pH = 7

Exemplul 9

Ingredient	g/vol %	
Micofenolat de mofetil	20	680
Hidroxiopropil metilceluloză	0,25	
Celuloză microcristalină	0,25	
Gumă de xantan	0,1	
Sorbitol, soluție 70%	30	
Sucroză	10	685
Lycasin ^R (sirop de maltitol)	30	
Lecitină	0,1	
Aromă de strugure	1,0	
Aromă de anason	0,01	
Colorant (roșu 28:albastru 1,(90:10)	0,005	690
Tampon:		
Acid citric	0,136	
Fosfat dibazic de sodiu	0,192	
Apă purificată	q.s. la 100	pH = 5

RO 115412 B1

Exemplul 10

	Ingredient	g/vol %
	Micofenolat de mofetil	20
	Hidroxipropil metilceluloză	1
700	Celuloză microcristalină	0,25
	Sorbitol, soluție 70%	50
	Sucroză	10
	Lycasin ^R (sirop de maltitol)	10
	Lecitină	0,1
705	Aromă de strugure	1,0
	Aromă de anason	0,01
	Magnasweet	1
	Colorant (roșu 28:albastru 1,(90:10)	0,005
	Tampon:	
710	Acid citric	0,0217
	Fosfat dibazic de sodiu	0,192
	Apă purificată q.s. la 100 pH = 7	

715

Exemplul 11

	Ingredient	% g/vol
	Micofenolat de mofetil	20
	Celuloză microcristalină	0,2
	Gumă de xantan	0,1
720	Sorbitol, (soluție 70%)	50
	Sucroză	10
	Lycasin ^R (sirop de maltitol)	10
	Lecitină	0,1
	Acid citric	0,06
725	Fosfat dibazic de sodiu	0,7
	Metil paraben	0,04-0,1
	Aromă	0,3
	Colorant (pentru a completa aroma)	0,005
730	Apă purificată q.s. la 100 pH=7	

RO 115412 B1

Exemplul 12. Acest exemplu ilustrează prepararea unui granulat uscat, conform invenției.

Ingredient	mg
Micofenolat de mofetil	3000
Sodiu carboximetilceluloză	300
Sorbitol, pulbere	3000
Xilitol	2000
Maltitol	2000
Pluronic F68	60
Mentă	150
FD&C verde 3	0,1

735

740

Ingredientele de mai sus sunt combinate și amestecate până ce se obține un amestec omogen, cu adăugarea adecvată de apă purificată, pentru a da o dimensiune dorită a granulei. Amestecul este granulat și apoi uscat, pentru a da o granulare uscată, adecvată pentru utilizare ca formulare farmaceutică, prin adăugarea a 15 ml apă purificată, urmată de agitare, pentru a forma o suspensie având 3,0 g de micofenolat de mofetil în 15 ml.

745

Exemplul 13. Acest exemplu ilustrează un granulat uscat, conform invenției.

Ingredient	mg
Micofenolat de mofetil	2000
Sodiu carboximetilceluloză	200
Manitol	4000
Aspartam	35
Pluronic F68	40
Aromă de cireașă	100
FD&C roșu 40	0,1
FD&C albastru 1	0,01

750

755

Exemplul 14. Acest exemplu ilustrează un granulat uscat, conform invenției.

Ingredient	mg
Micofenolat de mofetil	2000
Sodiu carboximetilceluloză	200
Sorbitol, pulbere	10000
Pluronic F68	40
Aromă de cireșe	100
FD&C roșu 40	0,1
FD&C albastru 1	0,01

760

765

RO 115412 B1

Exemplul 15. Acest exemplu ilustrează un granulat uscat, conform invenției.

770	Ingredient	mg
	Micofenolat de mofetil	2000
	Sodiu carboximetilceluloză	200
	Manitol	4000
	Aspartam	35
775	Sorbat de potasiu	5
	Pluronic F68	40
	Aromă de cireșe	100
	FD&C roșu 40	0,1
	FD&C albastru 1	0,001

780

Exemplul 16. Acest exemplu ilustrează un granulat uscat, conform invenției,

	Ingredient	mg
	Micofenolat de mofetil	3000
	Gumă de xantan	15
785	Dioxid de siliciu coloidal	75
	Lecitină de soia	15
	Sorbitol	8250
	Aspartam	7,5
	Sodiu de metil paraben	30
790	Aromă de zmeură	45
	Colorant (FD&C roșu # 3 FD&C albastru # 1)	0,45
		0,09

795 într-un container marcat pentru a fi umplut cu apă purificată până la un volum final predeterminat, de 15 ml.

Exemplul 17

	Ingredient	mg
	Micofenolat de mofetil	3000
	Gumă de xantan	15
800	Dioxid de siliciu coloidal	75
	Lecitină de soia	15
	Sorbitol	4500
	Aspartam	15

RO 115412 B1

Tabel (continuare)

Ingredient	mg/ml	
Acid citric	67,5	805
Citrat de sodiu	150	
Sodiu metil paraben	30	
Aromă de zmeură	45	
Colorant (FD&C roșu # 3 FD&C albastru # 1)	0,45	810
	0,09	

Într-un container marcat pentru a fi umplut cu apă purificată până la un volum predeterminat, de 15 ml.

Exemplul 18

Ingredient	mg	
Micofenolat de mofetil	3000	815
Gumă de xantan	15	
Dioxid de siliciu coloidal	75	
Lecitină de soia	15	820
Sorbitol	8250	
Aspartam	7,5	
Acid citric	7,5	
Citrat de sodiu	150	
Sodiu metil paraben	34,5	825
Aromă de fructe amestecate	30	
Colorant (FD&C roșu # 3 FD&C albastru # 1)	0,093	
	0,0225	

Într-un container marcat pentru a fi umplut cu apă purificată până la un volum final predeterminat, de 15 ml.

Exemplul 19

Ingredient	mg	
Micofenolat de mofetil	2000	
Sodiu carboximetilceluloză	200	835
Manitol	4000	
Aspartam	35	
Sorbat de potasiu	5	

RO 115412 B1

840

Tabel (continuare)

Ingredient	mg/ml
Pluronic F68	40
Aromă de cireșe	100
FD&C roșu 40	0,1
FD&C albastru 1	0,01

845

Exemplul 20. Acest exemplu ilustrează un granulat uscat, conform invenției, într-un container marcat pentru a fi umplut cu apă purificată până la un volum final predeterminat, de 450 ml.

850

Ingredient	mg
Micofenolat de mofetil	90000
Sodiu carboximetilceluloză	9000
Manitol	180000
Aspartam	1575
Pluronic F68	1800
Sorbat de potasiu	225
Aromă de cireșe	4500
Colorant (roșu 40:albastru 1, 90:10)	4,5

855

860

Exemplul 21. Acest exemplu ilustrează prepararea unui granulat uscat, conform invenției.

Ingredient	mg/ml*
Micofenolat de mofetil	200,0
Gumă de xantan	1,0
Dioxid de siliciu coloidal	5,0
Lecitină de soia	1,0
Sorbitol	300,0
Aspartam	1,0
Acid citric	0,5
Citrat de sodiu	10,0
Sodiu metil paraben	2,0
Aromă de zmeură	3,0
colorant (FD&C roșu # 3 FD&C albastru # 1)	0,034
	0,006

875

(* concentrație după constituire cu apă).

RO 115412 B1

Pentru a prepara granulatul uscat, micofenolatul de mofetil, sorbitolul, aspartamul, lecitina de soia și guma de xantan se combină într-un amestecător timp de 5 min. Pigmentul se dizolvă cu citrat de sodiu și acid citric în apă purificată, la aproximativ 45...55°C. Soluția se răcește apoi la temperatura camerei. Această soluție pigment/tampon se adaugă la amestecul cu micofenolat de mofetil, într-un vas de amestecare răcit cu o viteză de aproximativ 60 ml/min, cu amestecare. Dacă temperatura de granulare depășește 30°C, amestecarea se oprește și se lasă să se răcească la 20...24°C. Odată atinsă temperatura de granulare de 20...24°C, se mai amestecă încă 2...8 min și apoi se usucă. Dacă este necesar, granulatul se mai macină, pentru a reduce dimensiunea particulei. Utilizând un amestecător, se adaugă apoi dioxid de siliciu coloidal, aromă și sodiu metil paraben.

Exemplul 22. Acest exemplu ilustrează prepararea unei formulări granulare uscate, conform invenției.

Ingredient	mg/ml*
Micofenolat de mofetil	200,0
Gumă de xantan	1,5
Dioxid de siliciu coloidal	10,0
Lecitină de soia	2,0
Aspartam	2,0
Acid citric	0,5
Citrat de sodiu	10,0
Sodiu de metil paraben	1,0
Aromă de portocală	1,0
Colorant (FD&C galben # 6)	0,1

(* concentrate după constituire cu apă).

Exemplul 23. Acest exemplu ilustrează prepararea unei formulări granulare uscate, conform invenției.

Ingredient	mg/ml*
Micofenolat de mofetil	200,0
Gumă de xantan	1,0
Dioxid de siliciu coloidal	5,0
Lecitină de soia	1,0
Sorbitol	550,0
Aspartam	0,5
Sodiu de metil paraben	2,0
Aromă de zmeură	3,0
Colorant (FD&C roșu # 3 FD&C albastru # 1)	0,034
	0,006

(* concentrație după constituire cu apă)

RO 115412 B1

Exemplul 24. Acest exemplu ilustrează prepararea unei formulări granulare uscate, conform invenției.

	Ingredient	mg/,ș*
	Micofenolat de mofetil	200,0
920	Gumă de xantan	1,5
	Dioxid de siliciu coloidal	10,0
	Lecitină de soia	2,0
	Aspartam	2,0
	Sodiu de metil paraben	2,3
925	Aromă de fructe amestecate	2,0
	Colorant (FD&C galben # 3 FD&C galben # 6)	0,008
		0,002

(* concentrație după constituire cu apă).

930 **Exemplul 25.** Acest exemplu ilustrează prepararea unei formulări granulare uscate, conform invenției.

	Ingredient	mg
	Micofenolat de mofetil	200,0
	Gumă de xantan	1,0
935	Dioxid de siliciu coloidal	5,0
	Lecitină de soia	1,0
	Sorbitol	550,0
	Aspartam	0,5
	Acid citric	0,5
940	Citrat de sodiu	10,0
	Sodiu de metil paraben	2,3
	Aromă de fructe amestecate	2,0
	Colorant (FD&C roșu # 3 FD&C galben # 6)	0,0062
		0,0015

945 (* concentrație după constituire cu apă).

Exemplele 26...50. Urmând procedurile din exemplele 1...25 și substituind micofenolatul de mofetil cu acid micofenolic, se obțin suspensiile și granulatele uscate corespunzătoare.

950 Modul de obținere a compozițiilor din exemplele 1...24 este următorul:

- A. 1. La apa încălzită se adaugă hidroxipropil metilceluloză și se dispersează.
2. La dispersia de la 1 se adaugă celuloză microcristalină și se dispersează.
3. La amestecul din 2 se adaugă gumă de xantan și se dispersează.

RO 115412 B1

4. La amestecul din 3 se adaugă individual, cu amestecare, îndulcitori, arome, pigmeți de colorare și lecitină. 955
5. Într-un alicot mic, separat de apă, se dizolvă acid citric și fosfat dibazic de sodiu, apoi se adaugă la amestecul din etapa 4, ajustând pH-ul după cum este indicat.
6. Într-un alicot mic, separat de apă, (încălzită la 80°C), se dizolvă metil paraben și propil paraben, apoi se adaugă la amestecul din etapa 5.
7. La amestecul din etapa 6 se adaugă micofenolat de mofetil și se amestecă bine, pentru a forma o suspensie adecvată pentru administrare orală. 960
- B. 1. Apa încălzită (70...75°C) și sodiu metil paraben se dizolvă cu amestecare.
2. La dispersia din 1 se adaugă celuloză microcristalină și se dispersează.
3. Se adaugă soluția de sorbitol și se amestecă în dispersia din 2. La amestec se adaugă gumă de xantan și se dispersează. Aceasta este urmată de adăugarea la soluție a maltitolului cu amestecare. 965
4. Într-un vas separat, conținând apă purificată, se adaugă acid citric și se dizolvă, urmat de adăugarea și dizolvarea fosfatului dibazic de sodiu anhidru. Acesta este urmat de dizolvarea sucrozei și adăugarea și dispersarea lecitinei de soia. Se adaugă micofenolat de mofetil și se dispersează. 970
5. Dispersiile din etapele 3 și 4 sunt combinate și amestecate.
6. Se prepară o soluție de pigment. Pigmentul și aroma se adaugă la dispersia din etapa 5, cu amestecare.
7. Dispersia din etapa 6 se aduce la volum cu apă purificată după cum este necesar. 975
- Testare, administrare și utilitate*
- Testare*
- Următoarele teste sunt realizate pentru a evalua combinațiile de formulări obținute conform prezentei invenții. Procedurile de testare sunt cunoscute specialiștilor în domeniu. 980
1. Timp de constituire (pentru o granulare uscată)
2. Ușurință de resuspendare a solidelor
3. Aspect
4. Cantitate de medicament dizolvată în faza apoasă continuă
5. Stabilitate chimică (procent de concentrație marcată a substanței medicamentoase) 985
6. % de produși de degradare formați (de exemplu acid mocoferolic dintr-o suspensie de micofenolat de mofetil)
7. Viscositate
8. Densitate 990
9. Congelare/topire (formare de agregat)
10. Viteză de sedimentare
11. Volum sedimentat
12. Omogenitatea substanței medicamentoase
13. Dimensiunea particulei 995
14. Eficacitate antimicrobiană (Test USP/BP)
15. Stresuri gravitaționale și vibraționale (transport simulat)
- Următoarele teste sunt realizate pentru a evalua acceptabilitatea formulărilor obținute conform prezentei invenții. Procedurile de testare sunt cunoscute specialiștilor în domeniu. 1000

RO 115412 B1

1. Ușurința resuspendării solidelor
 2. Aspect
 3. Stabilitate chimică (procent de concentrație marcată a substanței medicamentoase)
- 1005 4. % produse de degradare formate în timp
5. Viscositate
6. Densitate
7. Omogenitatea substanței medicamentoase
8. Dimensiunea particulei
- 1010 9. Eficacitate antimicrobiană (Teste USP/BP)
- Criteriile de acceptabilitate le includ pe cele expuse mai jos.
- Ușurința resuspendării* - Sedimentarea suspensiei trebuie să fie împrăștiată cu ușurință, astfel încât, după agitare minimă, sedimentul să se redisperseze și să reformuleze suspensia inițială. Din punct de vedere practic, orice sediment trebuie să se redisperseze în 10 s de agitare minimă, cu mâna.
- 1015 *Aspectul* - Într-o suspensie proaspăt preparată, toate solidele trebuie să fie bine și omogen dispersate în faza lichidă. În timp, va apărea sedimentarea și, ideal, volumul de sediment trebuie să cuprindă volumul de suspensie. Dacă volumul de sediment este mai mic decât volumul suspensiei, supernatantul care se formează trebuie să fie limpede (indicând un sistem flocculat).
- 1020 *Stabilitatea chimică* - Cantitatea de substanță medicamentoasă trebuie să rămână între 90 și 110% din concentrația marcată intenționată.
- % produși de degradare formați în timp* - Formarea a nu mai mult de 5% produși de degradare de-a lungul unei perioade de 2 ani este considerată acceptabilă.
- 1025 *Viscozitatea* - Viscositatea trebuie să fie suficientă pentru a împiedica sedimentarea rapidă. Totuși, o viscositate prea mare nu este acceptabilă din punct de vedere al utilizatorului. Un interval acceptabil este de circa 200...1000 cP, cu un interval preferat de 250...500 cP.
- 1030 *Densitatea* - În mod ideal, densitatea purtătorului va fi egală cu densitatea solidelor dispersate (substanță medicamentoasă); potrivirea densităților vehiculului și medicamentului va împiedica sedimentarea. Un interval acceptabil pentru formulările din prezenta invenție este 1,10...1,25 g/ml.
- 1035 *Omogenitatea* - După o agitare minimă, cu mâna, a suspensiei conținând depunere, cantitatea de medicament prezentă sus, la mijloc și la fundul suspensiei depuse trebuie să fie echivalentă, de 10%.
- 1040 *Dimensiunea particulei* - În timp, dimensiunea medie a particulei din suspensie va rămâne de 20% din dimensiunea medie a particulei din suspensia proaspăt preparată.
- Activitatea antimicrobiană* - Suspensia va fi testată pentru determinarea eficacității microbiene prin metodele date în USP și BP. Pentru a fi acceptabilă, suspensia trebuie să treacă aceste teste conform descrierilor respective.
- 1045 Formulările din invenție sunt satisfăcătoare atunci când trec toate testele precedente. După cum vor deduce din prezenta descriere, specialiștii în domeniu, alegerea unor ingrediente particulari și concentrațiile lor relative vor modifica caracteristicile de echilibru ale formulărilor rezultate. De exemplu, 200 mg/ml micofenolat de mofetil se pot suspenda în Ora-Plus™, dar caracteristica la echilibru a formulării rezultate este inacceptabil de vâscoasă și se așteaptă să existe prea mult medicament dizolvat în faza apoasă continuă, ceea ce dă naștere la formarea mărită de produși de degradare și pierdere a stabilității chimice (având în vedere pH-ul purtătorului adică

RO 115412 B1

sub 5,0, cel mai mic pH acceptabil pentru micofenolat de mofetil în prezenta formulare). 1050

Administrarea - Formulările din prezenta invenție sunt utile pentru administrarea orală în orice regim oral de tratament cu micofenolat de mofetil sau acid micofenolic. Deși nivelurile de doză la oameni mai trebuie finalizate, în general, o doză zilnică de micofenolat de mofetil sau acid micofenolic este de la circa 2,0 la 5,0 g, preferabil circa 2,0 la 3,5 g. Cantitatea de compus activ administrat va depinde, desigur, de subiect și de starea bolii tratate, de severitatea și gradul de afectare, de maniera și schema de administrare și de judecata medicului care prescrie. De exemplu, un regim de tratament pentru administrarea a 3, 0 g de micofenolat de mofetil pe zi, care înainte implica luarea a 12 capsule (250 mg) (de exemplu, șase, de două ori pe zi), atunci când se face administrarea cu o formulare din prezenta invenție, implică luarea a unei doze de 7,5 ml (de exemplu o lingură) de două ori pe zi. Formulările din prezenta invenție sunt, de asemenea, nimerite, în particular pentru administrare prin spălătură gastrică. 1055 1060

Utilitatea - Formulările din prezenta invenție sunt utile pentru administrarea de micofenolat de mofetil sau acid micofenolic ("compușii") ca agenți imunosupresori, agenți antiinflamatori, agenți antitumorali, agenți antiproliferativi, agenți antivirali și agenți antipsoriazici (după cum se discută mai detaliat mai jos) la mamifer, fie domestice (vite, porci, oi, capre, cai), animale de casă (pisici, câini), fie, preferabil, la oameni. Compușii sunt inhibitori ai inosin monofosfat dehidrogenazei (IMPDH) și astfel inhibă sinteza de novo a purinelor; aceștia au efecte antiproliferative (de exemplu contra celulelor de mușchi neted și a limfocitelor B și T) și inhibă formarea de anticorpi și glicosilarea moleculelor de aderență celulară în limfocite și celule endoteliale. 1065 1070

Ca agenți imunosupresivi, compușii sunt utili pentru tratarea afecțiunilor legate de auto-imunitate, de exemplu: Diabetele melitice de Tip I; Boala Inflamatorie a Intestinului (de exemplu boala lui Crohn și Colita ulcerativă); Lupus eritematos sistemic; Hepatita cronică activă; Scleroza multiplă; boala lui Grave; Tiroidita lui Hashimoto; Sindromul lui Behet; Miastemia gravă; Sindromul lui Sjogsen; Anemia pernicioasă; Insuficiența renală idiopatică și Sindroamele autoimune de tip I și II. 1075

Compușii sunt utili, de asemenea, ca agenți terapeutici imunosupresivi pentru tratamentul astmului, al anemiei imunohemolitice, al aglomerulonefritei și al hepatitei. Utilizările preventive ale compușilor agenți imunosupresivi includ tratamentul respingerii grefei, de exemplu a grefelor cardiace, de plămân, pancreas, rinichi, ficat, piele și cornee și prevenirea bolii gazdă contra grefă. 1080

Compușii sunt utili pentru inhibarea răspunsurilor proliferative la vătămările vasculare, de exemplu stenoza care urmează vătămării unui vas de sânge în restenoza postangioplastică, și restenoza în chirurgia de by-pass post-cardiac. 1085

Compușii sunt utili ca agenți antiinflamatorii, de exemplu pentru tratarea artritei reumatoide, artritei reumatoide juvenile și a uveitei. 1090

Compușii agenți anti-tumorali sunt utili pentru tratarea tumorilor solide și a malignităților de origine limforeticulară. De exemplu utilitatea compușilor pentru tratamentul tumorilor solide include: cancere la cap și gât, incluzând carcinomul celular scuamos; cancer la plămân, incluzând carcinomul de plămân cu celule mici și fără celule mici; tumori mediastinale; cancer de esofag, incluzând carcinomul celular scuamos și adenocarcinomul); cancer pancreatic; cancer al sistemului hepatobiliar, incluzând carcinomul hepatocelular, colangiocarcinomul, carcinomul vezicii biliare și carcinomul de tract biliar; carcinom al intestinului subțire, incluzând adenocarcinomul, limfomul și carcinoidul; cancer colorectal, incluzând carcinomul de colon și carcinomul 1095

RO 115412 B1

- 1100 rectal; carcinom metastazic; cancere ale sistemului genitourinar, incluzând cancerul ovarian, sarcomul uterin și carcinomul celulelor renale, ureterale, de vezică urinară, prostată, uretrale, de penis, testiculare, vulvare, vaginale, cervicale, endometriale, și de tub falopian; cancer de sân; cancer al sistemului endocrin; sarcoame ale țesutului moale; mesotelioame maligne; cancer de piele, incluzând carcinomul celular scuamos, carcinomul celulelor bazale și melanomul; cancer al sistemului nervos central; tumori
- 1105 maligne ale osului; și neoplasme ale plasmei celulare.
- Ca agenți anti-tumoralii pentru tratamentul malignităților de origine limforeticulară, compușii sunt utili pentru tratarea, de exemplu: a limfoamelor și leucemiilor, incluzând malignitățile liniilor celulare B, T și promonocite, Micoze fungloide, Limfomul Ne-Hodgkins, Malignitățile celulelor de limfon Burkitt, și altor limfocite-B transformate de EBV, limfoamele rezultând din infecțiile virale Epstein-Barr la primitorii de greafă, Leucemia limfocitară cronică, Leucemia limfocitară acută și Leucemia de celulă-păroasă.
- 1110 Ca agenți anti-virali, compușii sunt utili pentru tratarea, de exemplu a: retrovirusurilor, incluzând Virusurile leucemiei-T Umane, Tipurile I și II (HTLV-1 și HTLV-2), Virusurile Imunodeficienței umane, tipurile I și II (HIV-1 și HIV-2) și Virusul carcinomului nasofaringean uman (NPCV) și pentru tratarea Virusurilor herpetice, incluzând limfocite-B infectate cu EBV, infectarea CMV, Virusul herpetic Tip 6, Herpes simplex, Tipurile 1 și 2 (HSV-1 și HSV-2) și herpes Zoster.
- 1115 Ca agenți antipsoriazici, compușii sunt utili pentru tratarea, de exemplu, a psoriazisului și a artritei psoriazice.
- 1120

Revendicări

- 1125 1. Compoziție farmaceutică **caracterizată prin aceea că**, în scopul obținerii unei compoziții având o cantitate ridicată de agent activ, aceasta cuprinde 7,5 până la 30% greutate/volum micofenolat de mofetil sau acid micofenolic, 0,1 până la 3% greutate/volum agent de suspendare sau viscozitate, opțional până la 1% greutate/volum agent de umectare, 0,1 până la 120% greutate/volum îndulcitori, 0,01 până la 10% greutate/volum aromă, opțional până la 5% greutate/volum intensificator de aromă, opțional până la 1% greutate/volum agent antimicrobian, opțional până la 0,2% greutate/volum agent de culoare, 0,5 până la 1,5% greutate/volum agent de tamponare la un pH 5,0...7,0 și apă purificată până la 100 volume, ca suspensie lichidă pentru administrare orală.
- 1130 2. Compoziție farmaceutică conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** este constituită din 20% greutate/volum micofenolat de mofetil, 0,25% greutate/volum hidroxipropilmetil celuloză, 0,25% greutate/volum celuloză microcristalină, 0,1% greutate/volum gumă de xantan, 30...50% greutate/volum soluție de sorbitol 70%, 10...30% greutate/volum sirop de maltitol, 0,02...0,25% greutate/volum acid citric, 0,19...0,67% greutate/volum fosfat dibazic de sodiu, 0,3...1% greutate/volum aromă, 0,005% greutate/volum colorant, cu sau fără până la 10% greutate/volum sucroză, până la 10% greutate/volum fructoză, până la 0,5% greutate/volum aspartam, până la 0,1% greutate/volum lecitină, până la 0,18% greutate/volum metilparaben, până la 0,02% greutate/volum propilparaben, până la 1% greutate/volum magnasweer și până la 100 volume apă purificată.
- 1135 3. Compoziție farmaceutică conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că**, conține 20% greutate/volum micofenolat de mofetil.
- 1140 4. Compoziție farmaceutică conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că**, în scopul obținerii unei suspensii orale, conține 20% greutate/volum micofenolat
- 1145

RO 115412 B1

de mofetil, 0,2% greutate/volum celuloză microcristalină, 0,1% greutate/volum gumă de xantan, 30...50% greutate/volum soluție de sorbitol 70%, 10 până la 30% 1150
greutate/volum sirop de maltitol, 0,02...0,25% greutate/volum acid citric, 0,19...0,8% greutate/volum fosfat dibazic de sodiu, 0,1...1% greutate/volum aromă, 0,005% greutate/volum colorant, cu sau fără până la 10% greutate/volum sucroză, până la 10% greutate/volum fructoză, până la 0,5% greutate/volum 1155
aspartam, până la 0,5% greutate/volum lecitină, până la 0,18% greutate volum metilparaben sodic, până la 0,02% greutate/volum propilparaben, până la 1% greutate/volum magnasweet și până la 100 volume apă purificată.

5. Compoziție farmaceutică conform revendicării 4, **caracterizată prin aceea că**, în scopul obținerii unei suspensii orale, conține 20% greutate/volum micofenolat 1160
de mofetil, 0,2% greutate/volum celuloză microcristalină, 0,1% greutate/volum gumă de xantan, 50% greutate/volum soluție de sorbitol 70%; 10% greutate/volum sirop de maltitol, 0,06% greutate/volum acid citric, 0,7% greutate/volum fosfat dibazic de sodiu, mai puțin de 0,3% greutate/volum aromă, 0,005% greutate/volum colorant, 10% greutate/volum sucroză, 0,1% greutate/volum lecitină de soia, 0,04% 1165
greutate/volum metilparaben sodic și până la 100 volume apă purificată.

6. Compoziție farmaceutică conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că**, în scopul obținerii unui granulat uscat pentru suspensie, conține 200 mg/ml micofenolat de mofetil.

7. Compoziție farmaceutică conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că**, în scopul obținerii unui granulat uscat pentru suspensie, este constituită din 200 1170
mg/ml micofenolat de mofetil, 20 mg/ml carboximetilceluloză solidă, 400 mg/ml manitol, 3,5 mg/ml aspartam, 4 mg/ml pluronic F68, 0,5 mg/ml sorbat de potasiu, 10 mg/ml aromă de cireșe, 0,01 mg/ml colorant.

8. Compoziție farmaceutică conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că**, în scopul obținerii unui granulat uscat pentru suspensie, este constituită din 200 1175
mg/ml micofenolat de mofetil, 1...1,5 mg/ml gumă de xantan, 5...10 mg/ml dioxid de siliciu coloidal, 1...2 mg/ml lecitină de soia, 0,5...2,5 mg/ml metilparaben sodic, 1...3 mg/ml aromă, 1...3 mg/ml colorant cu sau fără până la 550 mg/ml sorbitol, până la 3 mg/ml aspartam.

9. Compoziție farmaceutică conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că**, în scopul obținerii unui granulat uscat pentru suspensie, este constituită din 1180
90.000 mg micofenolat de mofetil, 9.000 mg carboximetilceluloză sodică, 180.000 mg manitol, 1.575 mg aspartam, 1.800 mg pluronic F68, 225 mg sorbat de potasiu, 4500 mg aromă de cireșe, 4,5 mg colorant, condiționată într-un container marcat pentru a fi umplut cu apă purificată până la un volum final de 450 ml. 1185

10. Compoziție farmaceutică conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că**, în scopul obținerii unui granulat uscat pentru suspensie, este constituită din 1190
90.000 mg micofenolat de mofetil, 450 mg gumă de xantan, 2.250 mg dioxid de siliciu coloidal, 450 mg lecitină, 247.500 mg sorbitol, 225 mg aspartam, 900 mg metilparaben sodic, 1.350 mg aromă de zmeură, colorant constituit din 13,5 mg FD%*C* roșu #3 și 2,7 mg FD&C albastru #1, condiționată într-un container marcat pentru a fi umplut cu apă purificată până la un volum final de 450 ml.

11. Compoziție farmaceutică conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că**, în scopul obținerii unui granulat uscat pentru suspensie, este constituită din 1195
90.000 mg micofenolat de mofetil, 450 mg gumă de xantan, 2.250 mg dioxid de siliciu coloidal, 450 mg lecitină de soia, 135.000 mg sorbitol, 450 mg aspartam, 900 mg metilparaben sodic, 1.350 mg aromă de fructe, colorant constituit din 13,5

RO 115412 B1

mg FD&C roșu #3 și 2,7 mg FD&C albastru #1, condiționată într-un container marcat pentru a fi umplut cu apă purificată până la un volum final de 450 ml.

1200 12. Compoziție farmaceutică conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că**, în scopul obținerii unui granulat uscat pentru suspensie, este constituită din 90.000 mg micofenolat de mofetil, 675 mg gumă de xantan, 4500 mg dioxid de siliciu coloidal, 900 mg lecitină de soia, 900 mg aspartam, 1,035 mg metilparaben sodic, 900 mg aromă de fructe, colorant constituit din 3,6 mg FD&C roșu #3 și 0,9 mg FD&C galben #6, condiționată într-un container marcat pentru a fi umplut cu apă purificată până la un volum final de 450 ml.

1205 13. Compoziție farmaceutică conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că**, în scopul obținerii unui granulat uscat pentru suspensie, este constituită din 90.000 mg micofenolat de mofetil, 450 mg gumă de xantan, 2.250 mg dioxid de siliciu coloidal, 450 mg lecitină de soia, 247.500 mg sorbitol, 225 mg aspartam, 225 mg acid citric, 4.500 mg citrat de sodiu, 1.035 mg metilparaben sodic, 900 mg aromă de fructe, colorant constituit din 2,79 mg FD&C roșu #3 și 0,675 mg FD&C galben #6, condiționată într-un container marcat pentru a fi umplut cu apă purificată până la un volum final de 450 ml.

1210 14. Compoziție farmaceutică conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că**, în scopul obținerii unui granulat uscat pentru suspensie, este constituită din 90.000 mg micofenolat de mofetil, 675 mg gumă de xantan, 4.500 mg dioxid de siliciu coloidal, 900 mg lecitină de soia, 900 mg aspartam, 225 mg acid citric, 4.500 mg citrat de sodiu, 450 mg metilparaben sodic, 450 mg aromă de portocală, 45 mg colorant constituit din FD&C galben #6, condiționată într-un container marcat pentru a fi umplut cu apă purificată până la un volum final de 450 ml.

1215 15. Compoziție farmaceutică conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că**, în scopul obținerii unui granulat uscat pentru suspensie, poate fi condiționată într-un container marcat pentru a fi umplut cu apă purificată până la un volum determinat.

1220 16. Compoziție farmaceutică conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că**, în scopul obținerii unei suspensii lichide pentru administrare orală, cu pH 7, este constituită din 20% greutate/volum micofenolat de mofetil, 0,25% greutate/volum hidroxipropilmetil celuloză, 0,25% greutate/volum celuloză microcristalină, 0,1% greutate/volum gumă de xantan, 50% greutate/volum soluție de sorbitol, 10% greutate/volum sucroză, 10% greutate/volum Lycasin, 0,1% greutate/volum lecitină, 0,036% greutate/volum metilparaben, 0,004% greutate/volum propilparaben, 1% greutate/volum aromă de strugure, 0,01% greutate/volum anason, 0,005% greutate/volum colorant, 0,0542% greutate/volum acid citric, 0,673% greutate/volum fosfat dibazic de sodiu și apă purificată până la 100 volume.

1230 17. Compoziție farmaceutică conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că**, în scopul obținerii unei suspensii lichide pentru administrare orală, cu pH 7, este constituită din 20% greutate/volum micofenolat de mofetil, 0,2% greutate/volum celuloză microcristalină, 0,1% greutate/volum gumă de xantan, 50% greutate/volum soluție de sorbitol, 10% greutate/volum sucroză, 10% greutate/volum Lycasin, 0,1% greutate/volum lecitină, 0,06% greutate/volum acid citric, 0,7% greutate/volum fosfat dibazic de sodiu, 0,04% greutate/volum metilparaben sodic, mai puțin de 0,3% greutate/volum aromă, 0,005% greutate/volum colorant și apă purificată până la 100 volume.

1240

RO 115412 B1

18. Compoziție farmaceutică conform revendicării 1, **caracterizată prin** 1245
aceea că tratează bolile imunosupresive, bolile inflamatorii, tumorile, bolile prolifera-
tive, bolile virale și psoriazisul.

19. Procedeu de obținere a compoziției farmaceutice **caracterizat prin aceea**
că, în scopul obținerii unei suspensii pentru administrare orală, se adaugă și se disper-
sează agentul antimicrobian cu apă încălzită la 70°C, se adaugă agenții de suspendare 1250
și/sau viscozitate, se dizolvă cu amestecarea agentului de tamponare, agentului de
umectare, pigmentii și aromele, se adaugă micofenolatul de mofetil sau acidul
micofenolic și se amestecă lichidul pentru a forma suspensia, iar în cazul obținerii
granulatului uscat, se combină micofenolatul de mofetil, îndulcitorii, agenții de umec-
tare, agenții de suspendare și/sau de mărire a viscozității într-un amestecător, se 1255
dizolvă pigmentii și agenții de tamponare în apă, se amestecă cele două soluții și se
continuă amestecarea până se obține o granulare dorită, se usucă granulatul și se
macină pentru reducerea particulei.

Președintele comisiei de examinare: **biochim. Crețu Adina**

Examinator: **farm. Anghel Doina**

