

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

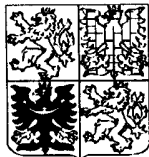
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

771-98

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **13. 03. 98**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **14.03.97**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **97/815015**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16. 09. 98**
(Věstník č. 9/98)

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:
A 61 K 35/74

(71) Přihlášovatel:

AMERICAN HOME PRODUCTS
CORPORATION, Madison, NJ, US;

(72) Původce:

Nagi Arwinder Singh, Thiells, NY, US;

(74) Zástupce:

Korejzová Zdeňka JUDr., Břehová 1, Praha
1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Pevná dávkovací jednotka rapamycinu a
způsob výroby tablety pro orální podávání**

(57) Anotace:

Toto řešení poskytuje pevnou dávkovací jednotku rapamycinu, která zahrnuje jádro a cukerný potah, přičemž uvedený cukerný potah obsahuje rapamycin, jedno nebo více činidel modifikujících povrch, jeden nebo více cukrů a volitelně jedno nebo více pojiv.

CZ 771-98 A3

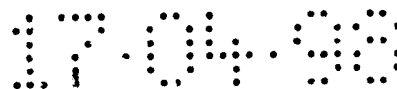
Pevná dávkovací jednotka rapamycinu a způsob výroby tablety pro orální podávání

Oblast vynálezu

Vynález se týká prostředků s obsahem rapamycinu nebo jeho farmaceuticky přijatelných solí, které se hodí při orálním podání pro indukci imunosuprese a pro léčbu odmítnutí transplantátu, reakce hostitele vůči štěpu, autoimunitních onemocnění, zánětlivých onemocnění, pevných tumorů, infekcí působených houbami, T-buněčných leukemií či lymfomů dospělých a hyperproliferativních cévních poruch.

Dosavadní stav techniky

Rapamycin je makrolidové antibiotikum, produkované mikroorganismem *Streptomyces hygroscopicus*, které bylo objeveno nejprve pro svou schopnost působit jako činidlo vůči houbám, neboť nepříznivě ovlivňuje růst hub jako *Candida albicans* a *Microsporum gypseum*. Rapamycin, jeho příprava a aktivita jako antibiotika, byly popsány v patentu US č. 3 929 992, zveřejněném 30.12. 1975 (Surendra Seghal a spoluautoři). V roce 1977 popsal R.R. Martel se spoluautory imunosupresivní působení rapamycinu vůči experimentální alergické encefalitidě a adjuvantní arthritidě v *Canadian Journal of Physiological Pharmacology* 55, 48-51, 1977. V roce 1989 R. Y. Calne se spoluautory v *Lancet* 2, 227, 1989, a R. E. Morris a B. M. Meiser v *Medicinal Science Research* 17, 609-10, 1989, nezávisle popsali účinnost rapamycinu při inhibování odvržení *in vivo* u transplantace aloimplantátu. Následovaly mnohé články, popisující imunosupresivní účinky rapamycinu i jeho schopnost inhibování odvržení štěpu a započalo klinické

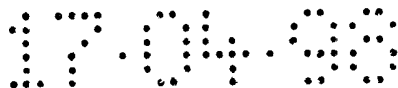


testování použití rapamycinu pro inhibici odvržení transplantátu u člověka.

U rapamycinu samotného (patent US 4 885 171), nebo v kombinaci s picibanilem (patent US 4 401 653), byla prokázána protinádorová aktivita. R. Martel se spolupracovníky (Can. J. Physiol. Pharmacol. 55, 48, 1977) zjistil, že rapamycin je účinný u modelu experimentální alergické encefalitidy, u modelu roztroušené sklerózy, u modelu adjuvantní arthritidy, u modelu revmatoidní arthritidy a účinně inhibuje tvorbu protilátek odpovídajících IgE.

Imunosupresivní účinek rapamycinu byl uveden ve FASEB 3, 3411, 1989. Bylo prokázáno, že cyklosporin A a FK-506, další makrolidové molekuly, jsou rovněž účinnými imunosupresivními činidly a hodí se tedy k prevenci odvržení transplantátu (FASEB 3, 3411, 1989; FASEB 3, 5256, 1989; R. Y. Calne sa spoluautory, a Lancet 1183, 1978).

Bylo prokázáno, že rapamycin inhibuje odvržení transplantátu u savců (patent US 5 100 899). Rovněž bylo prokázáno, že rapamycin, jeho deriváty a prekursory jsou vhodné pro léčbu zánětu plic (patent US 5 080 899), systemového lupus erythematoses (patent US 5 078 899) imunitních zánětlivých kožních poruch jako lupenky (patent US 5 286 730) imunitních zánětlivých střevních poruch (patent US 5 286 731), očních infekcí (patent US 5 387 589), hyperproliferativních cévních poruch jako restenozy (patenty US 5 512 781 a 5 288 711), rakovinných nádorů (patenty US 5 206 018 a 4 885 171) a srdečních zánětlivých onemocnění (patent US 5 496 832); a k prevenci vypuknutí na insulinu závislé úplavice cukrové, tj. cukrovky (patent US 5 321 009).

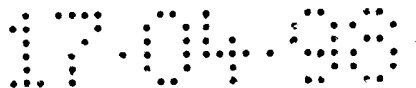


Kromě toho bylo prokázáno, že se rapamycin hodí k léčbě T-buněčné leukemie/lymfomu dospělých (Evropská patentová přihláška 525 960A1) a k léčbě očních zánětů (patent US 5 387 589).

Vzhledem ke špatné rozpustnosti v oleji a ve vodě se ukázalo být vyhovujícími jen málo rapamycinových prostředků. Patenty US 5- 516 770 a 5 530 006 předkládají intravenosní rapamycinové prostředky a patenty US 5 536 729 a 5 559 121 předkládají tekuté orální rapamycinové prostředky.

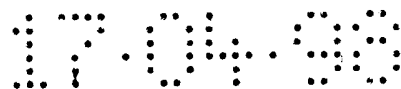
Bylo prokázáno, že mono- a diacylované deriváty rapamycinu (esterifikované v poloze 28 a 43) jsou vhodné jako činidla působící proti houbám (patent US 4 316 885) a byly použity k výrobě vodou rozpustných prekursorů rapamycinu (patent US 4 650 803). Nedávno byla změněna konvence číslování rapamycinu; proto by se podle nomenklatury Chemical Abstracts měly výše uvedené estery nalézat v polohách 31 a 42. Patent US 5 118 678 předkládá karbamáty rapamycinu, které jsou vhodné jako imunosupresivní, protizánětlivá, protinádorová činidla a činidla působící proti houbám. Patent US 5 100 883 předkládá fluorované estery rapamycinu. Patent US 5 118 677 předkládá amidové estery rapamycinu. Patent US 5 130 307 předkládá aminoestery rapamycinu. Patent US 5 117 203 předkládá sulfonáty a sulfamáty rapamycinu. Patent US 5 194 447 předkládá sulfonylkarbamáty rapamycinu.

Primárním imunosupresivním činidlem, používaným nyní k inhibici odvržení při aloimplantátové transplantaci orgánů u člověka, je přípravek SANDIMMUNE (cyklosporin). Cyklosporin je cyklický polypeptid, složený z 11 aminokyselin. Intravenosně (do žíly) injikovaný prostředek SANDIMMUNE (IV)



tvoří sterilní ampule, obsahující na 1 ml a v dusíkové atmosféře 50 mg cyklosporinu, 650 mg složky Cremophor® EL a alkohol Ph Helv. (32,9 objemových %). Pro aplikaci se tato směs před použitím dále ředí 0,9 % chloridem sodným pro injekce nebo 5% dextrosou pro injekce (Physicians' Desk Reference, 45. vydání, str. 1962-64, 1991, Medical Economics Company, Inc.). Makrolidová molekula, nazvaná FK506, vykazující určité strukturní podobnosti s rapamycinem, je rovněž často podrobována klinickému zkoušení, zda inhibuje odvržení při orgánové transplantaci aloimplantátu u člověka. FK506 se izoluje ze *Streptomyces tsuskubaensis* a je popsána v patentu US 4 894 366 (Okuhara se spoluautory), zveřejněném 16. 1. 1990. R. Venkataramanan se spoluautory uvádí v *Transplantation Proceedings* 22, č. 1, dopl. 1, str. 52-56 (únor 1990), že intravenosně injikovatelný prostředek FK506 je poskytován jako roztok FK506 o koncentraci 10 mg/ml v polyoxyethylovaném ricinovém oleji (HCO-60, povrchově aktivní látka) a alkoholu. Intravenosní preparát musí být naředěn fyziologickým roztokem nebo dextrosou a podáván jako infuze po dobu 1 až 2 hodin.

Physicians' Desk Reference (45. vydání, str. 2119, 1991, Medical Economics Company, Inc.) uvádí SANDIMMUNE (cyklosporin) jako dostupný v 25 mg a 100 mg kapslích a jako orálně používaný roztok v 50 ml lahvičkách. 25 mg kapsle obsahují 25 mg cyklosporinu (podle US lékopisu) a alkohol (podle US lékopisu, dehydratovaný) v maximálním množství 12,7 objemového %. 100 mg kapsle obsahují 100 mg cyklosporinu (podle US lékopisu) a alkohol (podle US lékopisu, dehydratovaný) v maximálním množství 12,7 objemového %. Neaktivními složkami jsou v orálně podávaných kapslích kukuřičný (klíčkový) olej, želatina, glycerol, Labrafil M



2125 CS (polyoxyetylované glykolysované glyceridy), železitá červeň, sorbit, oxid titaničitý a další přísady. Orálně podávaný roztok je k dispozici v 50 ml lahvičkách, které obsahují 100 mg cyklosporinu podle US lékopisu, 12,5% (objem. procenta) alkohol Ph. Helv., rozpuštěný v olivovém oleji, a vehikulum tvořené Ph. Helv./Labrafil M 1944 CS (polyoxyetylované glyceridy kys. olejové). Před orálním podáním je -obsah lahvičky nutno dále naředit mlékem, čokoládovým mlékem nebo pomerančovou šťávou.

Jiným orálně podávaným imunosupresivním činidlem, předepisovaným buď samostatně, nebo ve spojení s jinými imunosupresivními činidly, je IMURAN (azathioprin, dostupný od firmy Burroughs Wellcome Co., Research Triangle Park, N.C.). Physicians' Desk Reference (45. vydání, str. 785-787, 1991, Medical Economics Company, Inc.) uvádí azathioprin jako 6-[1-methyl-4-nitroimidazol-5-yl]thio]purin, který je poskytován pro orální podávání v rýhovaných tabletách, obsahujících 50 mg azathioprinu a neaktivní přísady laktosu, stearát hořečnatý, bramborový škrob, povidon (polyvinylpyrrolidon, PVP) a kyselinu stearovou.

Podstata vynálezu

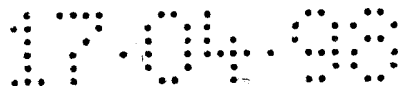
Metody dávkování léčiv jsou navrženy pro podání přijatelného množství léčiva pacientovi. V případě orálně podávaných prostředků je vysoce žádoucí poskytnout takovou formu dávkování, která splňuje toto kritérium a která může být účinně podávána, s výhodou samotným příjemcem, buď v klinických, anebo v jiných situacích.

Předkládaný vynález se týká prostředků, vhodných k

orálnímu podávání rapamycinu. U rapamycinu byly prokázány imunosupresivní účinky, účinky působící proti odvržení (u implantátů), účinky působící proti houbám a protizánětlivé účinky *in vivo* a v podmínkách *in vitro* schopnost inhibovat proliferaci trombocytů. Takové prostředky se tedy hodí k léčbě nebo inhibování transplantačního odvržení aloimplantátů jako levin, srdce, jater, plic, kostní dřeně, slinivky (buněk ostrůvků), rohovky, tenkého střeva a kůže a xenoimplantátů srdečních chlopní; k léčbě nebo inhibování reakce příjemce vůči štěpu; k léčbě nebo inhibování autoimunitních onemocnění jako je lupus (zžíravý vřed), revmatoidní artritida, úplavice cukrová (diabetes mellitus), těžká svalová ochablost (myastenie) a roztroušená skleróza; a zánětlivých onemocnění jako je lupenka, dermatitida, ekzém, mazotok (seborea), zánětlivé onemocnění střev, plicní zánět (včetně astmatu, chronického obstruktivního plicního onemocnění, rozedmy, syndromu akutní respirační tísně, bronchitidy a podobně), a oční uveitida.

Rovněž bylo prokázáno, že rapamycin má účinky protinádorové a účinky působící proti houbám a proti proliferaci. Z toho důvodu jsou prostředky podle tohoto vynálezu rovněž vhodné k léčbě pevných nádorů, včetně sarkomů a karcinomů, jako jsou astrocytomy, karcinom prostaty, karcinom prsu, plicní karcinom malých buněk a karcinom vaječníku; T-buněčné leukemie či lymfomu dospělých; houbových infekcí; a hyperproliferativních žilních onemocnění, jako je restenosa a ateroskleróza.

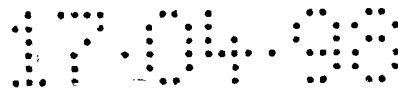
Předkládaný vynález také poskytuje prostředky, použitelné k indukci imunosuprese u savců, pokud je to potřebné.



Obecně prostředky podle tohoto vynálezu poskytují dávkovací formu rapamycinu jako orálně podávanou tabletu, obsahující jádro, které je pokryté rapamycinem a cukerným potahem, obsahující jedno nebo více činidel upravujících povrch a jeden nebo více cukrů. Přednost se dává tomu, aby cukerný potah rovněž obsahoval jedno nebo více pojiv. Takové dávkovací tablety s výhodou obsahují 0,05 až 20 mg rapamycinu, přičemž větší přednost bude dávana tomu, aby tableta obsahovala 0,5 až 10 mg rapamycinu.

Při přípravě rapamycinových tablet k orálnímu dávkování podle tohoto vynálezu se k vytvoření disperze s rapamycinem, která se používá v obalu, hodí množství činidel, pozměňujících (modifikujících) povrch. Mohou být zvolena ze známých farmaceutických pomocných látek včetně různých polymerů, oligomerů s nízkou molekulární hmotností, přírodních produktů a činidel modifikujících povrch. Reprezentativní příklady činidel modifikujících povrch zahrnují, aniž by se na ně omezovaly, Pluronic F68, chlorid benzalkonia, stearát vápenatý, cetostearylalkohol, cetomakrogolový emulsifikační vosk, sorbitanové estery, koloidní oxid křemičitý, fosfáty, dodecylsulfát sodný, křemičitan hořečnatohlinový a triethanolamin. Přednost se dává použití přípravku Pluronic F68 (dostupného od firmy BASF Corp.) jako činidla modifikujícího povrch.

Cukr, používaný při výrobě cukerného potahu popsaného v tomto vynálezu, je cukerný produkt, jako sacharóza, získaná ze zdrojů řepy nebo třtiny, nebo zdrojů konvertovaného škrobu, sacharidu či polysacharidu, které jsou považovány za vhodné k přípravě cukerného potahu. Při použití v přípravě pevné dávkovací formy podle tohoto vynálezu se dává přednost



tomu, aby cukrem byla sacharóza.

Pokud jsou při přípravě rapamycinových tablet k orálnímu dávkování použita pojiva, mohou zahrnovat arabskou gumu, cholesterol, tragakant, kyselinu stearovou, želatinu, kasein, lecitin (fosfatidy), vápenatou karboxymethylcelulosu, sodnou karboxymethylcelulosu, methylcelulosu, hydroxyethylcelulosu, hydroxypropylcelulosu, ftalát hydroxypropylmethylcelulosy, mikrokristalickou celulosu, nekrytalickou celulosu, polyvinylpyrrolidon (povidon , PVP), cetostearylalkohol, cetylalkohol, cetylesterový vosk, dextráty, dextrin, laktózu, dextrózu, glycerylmonooleát, glycerylmonostearát, glycerylpalmitostearát, polyoxyethylenové alkylestery, polyethylen-glykoly, polyoxyethylenové deriváty ricinového oleje, polyoxyethylenové stearáty a polyvinylalkohol.

Zde popsané dávkovací tablety poskytují rapamycin, obsažený v cukerném potahu, kterým bylo potaženo jádro. Jádro může být buď farmaceuticky inertní, nebo může obsahovat farmaceuticky aktivní činidlo. Tak jak je používán při popisu tohoto vynálezu, výraz "cukerný potah" se týká rapamycinu, činidla modifikujícího povrch a cukru, které pokrývají jádro. Pokud jsou v prostředku zahrnuty jedno či více poživ, jsou rovněž považovány za část cukerného potahu.

Následující popis poskytuje upřednostňované složení cukerného potahu pevné dávkovací tablety, obsahující 0,05 až 20 mg rapamycinu.

- a) rapamycin v množství od asi 0,05 do 20 mg
- b) Pluronic F68 v množství od asi 0,008 do 10 mg
- c) sacharóza v rozmezí od asi 40 do 99 % hmotnosti cukerného potahu

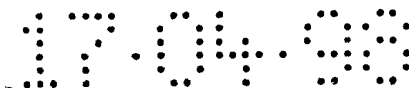


V prostředcích, popsaných v tomto vynálezu, se budou množství přísad, uvedených jako procentní údaj, lišit podle hmotnosti cukerného potahu. Cukerný potah, popsáný v tomto vynálezu, bude mít typicky hmotnost asi 50 až 200 mg. Ve výše uvedeném prostředku by tedy množství sacharózy mělo činit asi 20 mg (asi 40 % hmotnosti cukerného potahu) pro cukerný potah o hmotnosti 50 mg, obsahující 20 mg rapamycinu a 10 mg Pluronic F68.- Podobně, pokud cukerný potah o hmotnosti 200 mg obsahuje 0,05 mg rapamycinu a 0,008 mg Pluronic F68, mohou hmotnostní procenta sacharózy v cukerném potahu představovat více než 99 % cukerného potahu.

Následující popis poskytuje upřednostňovanější složení cukerného potahu pevné dávkovací tablety s obsahem 0,05 až 20 mg rapamycinu, kde cukerný potah obsahuje povidon a mikrokrystalickou celulosu.

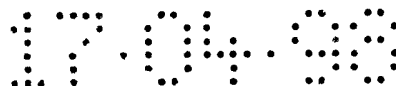
- a) rapamycin v množství od asi 0,05 do 20 mg
- b) Pluronic F68 v množství od asi 0,008 do 10 mg
- b) sacharóza v rozmezí od asi 35 do 99 % hmotnosti konečného potahu
- c) povidon v rozmezí od asi 0,2 do 1,0 % hmotnosti konečného potahu
- d) mikrokrystalická celulosa v rozmezí od asi 0,1 do 3,0 % hmotnosti konečného potahu

Rapamycin obsahující tableta pro orální dávkování, která obsahuje výše uvedené složky, může být připravena následujícím postupem. Stručně řečeno, disperze rapamycinu v činidle modifikujícím povrch, jako je Pluronic F68, se připraví podle patentu US 5 145 684, který je zde uveden jako reference. Disperze bude typicky vykazovat účinnou průměrnou



velikost částice menší než asi 400 nm. Typicky je žádoucí, aby poměr rapamycinu a Pluronic F68 ležel v rozmezí od 6:1 do 2:1, přičemž přednost se dává poměru 2:1. Pokud je použit poměr 2:1, je připravena disperze o typické koncentraci 150 mg/ml a použita k přípravě orálně podávaných pevných dávkovacích tablet s obsahem 0,05 až 20 mg rapamycinu. Pro silnější tablety (tj. s 15 až 20 mg rapamycinu) může být žádoucí zvýšit koncentraci disperze, např. až do přibližně 300 mg/ml. Sacharóza se přidává k disperzi rapamycinu a činidla Pluronic F68 a směs se míchá až do rozpuštění sacharózy. Poté se přidá povidon a promíchá se až k úplnému provlhčení. Směs se důkladně míchá až do rozpuštění. Poté se přidá mikrokristalická celulóza a dobře se promíchá až do úplného provlhčení. Přidá se voda (asi 2 až 55 mg) a dobře se promíchá. Směs se na farmaceuticky inertní jádro nástřikové (sprejově) nanáší v malých dávkách a mezi jednotlivými dávkami se suší vzduchem, dokud není dosaženo požadované síly tablety. Během výrobního postupu se odstraní většina vody, takže jí v každé tabletě zbývá méně než přibližně 5 %. Typicky jsou v každé tabletě přítomny méně než 2 % zbytkové vody. Rapamycin obsahující tablety pro orální dávkování mohou být volitelně potahovány barevným potahem a následně leštěným potahem, je-li to žádoucí. Barevný potah typicky obsahuje cukr jako je sacharóza a barvivo jako oxid titaničitý, a leštěný potah obsahuje karnubový vosk, který může být nanášen jako disperze v rozpouštědle, jako je minerální líh.

Pokud je jádrem farmaceuticky inertní jádro, je to typicky placebové jádro, které může obsahovat laktózu, mikrokristalickou celulosu, PEG-6000 a další pojiva a plniva. Jádro může být utěsněno šelakem k prevenci jeho rozpadnutí při postupu potahování potahem. Sacharózový potah může být



umístěn na povrch šelakového potahu rovněž už před průběhem potahování.

Potahování cukrem, popsané v tomto vynálezu, může být prováděno do typické hmotnosti asi 50 až 200 mg. Za použití zde popsaného postupumůže být cukerný potah o hmotnosti 100 mg, obsahující 0,05 až 20 mg rapamycinu, vytvořen podle postupu, popsaného výše, z následujících přísad:

- a) rapamycin v množství přibližně od 0,05 do 20 mg
- b) Pluronic F68 v množství přibližně od 0,008 do 10 mg
- b) sacharóza v množství přibližně od 35 do 99 mg
- c) povidon v množství přibližně od 0,2 do 1,0 mg
- d) mikrokrytalická celulosa v množství přibližně od 0,1 do 3,0 mg
- e) vo-da v množství od 2 do 55 mg (většina je odstraněna během zpracování)

Očekává se, že pokud budou prostředky podle tohoto vynálezu používány jako imunosupresivní nebo protizánětlivé činidlo, bude možné je podávat ve spojení s jedním nebo více imunoregulačními činidly. Taková další chemoterapeutická činidla, působící proti odvržení transplantátu, zahrnují, aniž by se na tyto látky omezovala, azathioprin, kortikosteroidy jako je prednison a methylprednisolon, cyklofosfamid, cyklosporin A, FK-506, OKT-3 a ATG. Kombinováním jednoho nebo více prostředků podle předkládaného vynálezu s takovými dalšími léčivy nebo činidly pro indukování imunosuprese či léčbu zánětlivých stavů mohou být k dosažení požadovaného účinku vyžadována menší množství každého z činidel. Základ pro takovou kombinovanou léčbu byl stanoven Stepkowskim, jehož výsledky ukázaly, že použití

kombinace rapamycinu a cyklosporinu A při nižších než léčebných (subterapeutických) dávkách významně prodloužilo dobu přežití srdečního aloimplantátu (Transplantation Proc. 23, 507, 1991).

Požadované dávky se mohou lišit podle závažnosti projevovaných příznaků a konkrétního subjektu, který má být léčen. Plánované denní orálně podávané dávky rapamycinu by měly být 0,05 až 25 mg, s upřednostněním plánovaných denních dávek v hodnotách 0,5 až 10 mg pokud je rapamycin použit v kombinační léčbě a v hodnotách 1 až 25 mg, pokud je rapamycin použit jako jediná léčba. Ještě výhodnější jsou plánované denní dávky 2 až 5 mg, pokud je rapamycin použit v kombinační léčbě a 5 až 15 mg, pokud je rapamycin použit jako jediná léčba.

Léčba bude obecně zahájena malými dávkami, nižšími než je optimální dávka sloučeniny. Poté se dávkování zvyšuje, až do dosažení optimálního účinku za daných okolností. Přesné dávkování bude stanoveno ošetřujícím lékařem v závislosti na zkušenostech s jednotlivým léčeným subjektem. Obecně jsou prostředky podle tohoto vynálezu nejlépe podávány v takové koncentraci, která bude obecně poskytovat účinné výsledky, aniž by vyvolávala jakékoli škodlivé nebo zhoubné vedlejší účinky.

Tabletový prostředek k orálnímu dávkování podle tohoto vynálezu může být také použit k vytvoření tablet pro orální dávkování, obsahujících deriváty rapamycinu, včetně, ne však pouze, rapamycinových esterů, karbamátů, sulfátů, etherů, oximů, karbonátů, týchž, z nichž všechny jsou dobře popsány v patentové literatuře.

Následující údaje popisují přípravu a zhodnocení representativních příkladů rapamycinových pevných dávkovacích tablet.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Následující údaje ukazují přípravu a zhodnocení 1 mg rapamycinových tablet pro orální dávkování, obsahujících cukerný potah o hmotnosti 100 mg.

Předpis:

<u>přísady*</u>	<u>množství (mg)</u>
rapamycin	1,000
Pluronic F68	0,500
sacharóza	98,940
povidon	0,510
mikrokrytalická celulóza	1,020
voda	49,653

*) V těchto množstvích je zahrnut 2% přebytek na vrub výrobních ztrát.

Výrobní postup:

1. Disperze o velikosti částic menší než přibližně 400 nm, tvořená rapamycinem a látkou Pluronic F68, byla připravena podle patentu US 5 145 684 za použití poměru rapamycinu a Pluronic F68 v hodnotě 2:1. Použitá koncentrace disperze činila 150 mg rapamycinu/ml.

2. Byla přidána sacharóza a míchána, dokud se nerozpustila.
3. Byl přidán povidon a míchán až do té doby, dokud nebyl dobře provlhčen. Důkladné míchání pak pokračovalo až do rozpuštění povidonu.
4. Byla přidána mikrokrystalická celulóza a důkladně míchána až do provlhčení.
5. Byla přidána voda a důkladně promíchána.
6. Výsledný roztok byl rozprašováním po částech, za vysoušení vzduchem mezi jednotlivými částmi, nanesen na farmaceuticky inertní jádro.

Zhodnocení

Šesti opicím rodu *Cynomolgus*, uváděným níže jako A až F, byl podán výše zmíněný prostředek v dávce 3 mg rapamycinu na 1 zvíře a v uvedených časových intervalech po jeho podání byly stanoveny následující koncentrace rapamycinu v séru.

čas (hod.)	koncentrace rapamycinu (ng/ml) /označení opice					
	A	B	C	D	E	F
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,25	0,00	0,27	0,00	0,26	0,00	0,00
0,5	0,31	0,28	0,00	0,00	0,54	0,00
1,0	0,41	3,39	4,08	3,43	1,68	0,39
2	1,31	5,26	11,51	9,86	3,31	2,96
4	9,04	4,08	20,23	31,37	3,12	2,36
8	11,24	8,40	26,57	40,01	16,58	8,90
12	11,20	7,83	22,95	42,64	11,33	8,27
16	9,74	6,59	19,50	30,58	10,10	8,15
24	7,92	5,62	14,37	18,34	6,48	7,19

Získané výsledky prokazují, že sérové koncentrace rapamycinu byly sledovány následně po podání reprezentativní tablety pro orální dávkování podle tohoto vynálezu.

Příklad 2

Rapamycinové tablety pro orální dávkování, obsahující 0,5 mg rapamycinu a cukerný potah o hmotnosti 100 mg, byly připraveny postupem popsáním v Příkladu 1. Disperse obsahovala rapamycin a Pluronic F68 v poměru 2:1 a byla použita v koncentraci 150 mg rapamycinu/ml. Následující předpis udává množství použitých přísad.

Předpis:

<u>přísady*</u>	<u>množství (mg)</u>
rapamycin	0,500
Pluronic F68	0,250
sacharóza	99,705
povidon	0,510
mikrokrystalická celulóza	1,020
voda	52,288

*) V těchto množstvích je zahrnut 2% přebytek na vrub výrobních ztrát.

Příklad 3

Rapamycinové tablety pro orální dávkování, obsahující 3,0 mg rapamycinu a cukerný potah o hmotnosti 100 mg, byly připraveny postupem popsáním v Příkladu 1. Disperse obsahovala rapamycin a Pluronic F68 v poměru 2:1 a byla použita v koncentraci 150 mg rapamycinu/ml. Následující

17.04.99

předpis udává množství použitých přísad.

Předpis:

<u>přísady*</u>	<u>množství</u> (mg)
rapamycin	3,000
Pluronic F68	1,500
sacharóza	95,880
povidon	0,510
mikrokrystalická celulosa	1,020
voda	39,113

*) V těchto množstvích je zahrnut 2% přebytek na vrub výrobních ztrát.

Příklad 4

Rapamycinové tablety pro orální dávkování, obsahující 5,0 mg rapamycinu a cukerný potah o hmotnosti 100 mg, byly připraveny postupem popsáním v Příkladu 1. Disperse obsahovala rapamycin a Pluronic F68 v poměru 2:1 a byla použita v koncentraci 150 mg rapamycinu/ml. Následující předpis udává množství použitých přísad.

Předpis:

<u>přísady*</u>	<u>množství</u> (mg)
rapamycin	5,000
Pluronic F68	2,500
sacharóza	92,820
povidon	0,510
mikrokrystalická celulosa	1,020
voda	28,573

*) V těchto množstvích je zahrnut 2% přebytek na vrub výrobních ztrát.

Příklad 5

Rapamycinové tablety pro orální dávkování, obsahující 7,5 mg rapamycinu a cukerný potah o hmotnosti 100 mg, byly připraveny postupem popsaným v Příkladu 1. Disperse obsahovala rapamycin a Pluronic F68 v poměru 2:1 a byla použita v koncentraci 150 mg rapamycinu/ml. Následující předpis udává množství použitých přísad.

Předpis:

<u>přísady*</u>	<u>množství (mg)</u>
rapamycin	7,500
Pluronic F68	3,750
sacharóza	88,995
povidon	0,510
mikrokryсталická celulósa	1,020
voda	15,398

*) V těchto množstvích je zahrnut 2% přebytek na vrub výrobních ztrát.

Příklad 6

Rapamycinové tablety pro orální dávkování, obsahující 10,0 mg rapamycinu a cukerný potah o hmotnosti 100 mg, byly připraveny postupem popsaným v Příkladu 1. Disperse obsahovala rapamycin a Pluronic F68 v poměru 2:1 a byla použita v koncentraci 150 mg rapamycinu/ml. Následující předpis udává množství použitých přísad.

17.04.99

Předpis:

<u>přísady*</u>	<u>množství</u> (mg)
rapamycin	10,000
Pluronic F68	5,000
sacharóza	85,170
povidon	0,510
mikrokryсталická celulosa	1,020
voda	2,223

*) V těchto množstvích je zahrnut 2% přebytek na vrub výrobních ztrát.

Zastupuje:

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Pevná dávkovací jednotka rapamycinu, zahrnující jádro a cukerný potah, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedený cukerný potah obsahuje:

- (a) rapamycin,
- (b) jedno nebo více činidel, modifikujících povrch, a
- (c) jeden nebo více cukrů.

2. Pevná dávkovací jednotka rapamycinu podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že dále obsahuje jedno nebo více pojiv.

3. Pevná dávkovací jednotka rapamycinu, zahrnující jádro a cukerný potah, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedený cukerný potah obsahuje:

- (a) rapamycin v množství přibližně od 0,05 do 20 mg,
- (b) Pluronic F68 v množství přibližně od 0,008 do 10 mg, a
- (c) sacharosu v množství, tvořícím nejvýše asi 99 % hmotnosti cukerného potahu.

4. Pevná dávkovací jednotka rapamycinu podle nároku 3, v y z n a č u j í c í s e t í m, že množství sacharózy je v rozmezí přibližně od 40 do 99 % hmotnosti cukerného potahu.

5. Pevná dávkovací jednotka rapamycinu, zahrnující jádro a cukerný potah, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedený cukerný potah obsahuje:

- (a) rapamycin v množství přibližně od 0,05 do 20 mg,

- (b) Pluronic F68 v množství přibližně od 0,008 do 10 mg,
- (c) povidon v rozmezí přibližně od 0,2 do 1,0 % hmotnosti uvedeného cukerného potahu,
- (d) mikrokrystalickou celulosu v rozmezí přibližně od 0,1 do 3 % hmotnosti uvedeného cukerného potahu, a
- (e) sacharosu v rozmezí přibližně od 35 do 99 % hmotnosti uvedeného cukerného potahu.

6. Pevná dávkovací jednotka rapamycinu podle nároku 5, v y z n a č u j í c í s e t í m, že Pluronic F68 je obsažen v množství přibližně od 0,25 do 10 mg.

7. Pevná dávkovací jednotka rapamycinu podle nároku 6, v y z n a č u j í c í s e t í m, že povidon je obsažen jako přibližně 0,5 % hmotnosti uvedeného cukerného potahu.

8. Pevná dávkovací jednotka rapamycinu podle nároku 7, v y z n a č u j í c í s e t í m, že mikrokrystalická celuloza je obsažena jako přibližně 1 % hmotnosti uvedeného cukerného potahu.

9. Pevná dávkovací jednotka rapamycinu podle nároku 5, v y z n a č u j í c í s e t í m, že

- (a) rapamycin je obsažen v množství přibližně 1 mg,
- (b) Pluronic F68 je obsažen v množství přibližně 0,5 mg,
- (c) povidon je obsažen jako přibližně 0,5 % hmotnosti uvedeného cukerného potahu,
- (d) mikrokrystalická celuloza je obsažena jako přibližně 1 % hmotnosti uvedeného cukerného potahu, a

- (e) sacharosa je obsažena v rozmezí přibližně od 95 do 99 % hmotnosti uvedeného cukerného potahu.

10. Pevná dávkovací jednotka rapamycinu podle nároku 5, v y z n a č u j í c í s e t í m, že

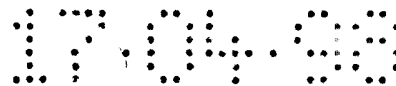
- (a) rapamycin je obsažen v množství přibližně 0,5 mg,
- (b) Pluronic F68 je obsažen v množství přibližně 0,25 mg,
- (c) povidon je obsažen jako přibližně 0,5 % hmotnosti uvedeného cukerného potahu,
- (d) mikrokrystalická celulóza je obsažena jako přibližně 1 % hmotnosti uvedeného cukerného potahu, a
- (e) sacharosa je obsažena v rozmezí přibližně od 96 do 99 % hmotnosti uvedeného cukerného potahu.

11. Pevná dávkovací jednotka rapamycinu podle nároku 5, v y z n a č u j í c í s e t í m, že

- (a) rapamycin je obsažen v množství přibližně 3 mg,
- (b) Pluronic F68 je obsažen v množství přibližně 1,5 mg,
- (c) povidon je obsažen jako přibližně 0,5 % hmotnosti uvedeného cukerného potahu,
- (d) mikrokrystalická celulóza je obsažena jako přibližně 1 % hmotnosti uvedeného cukerného potahu, a
- (e) sacharosa je obsažena v rozmezí přibližně od 90 do 96 % hmotnosti uvedeného cukerného potahu.

12. Pevná dávkovací jednotka rapamycinu podle nároku 5, v y z n a č u j í c í s e t í m, že

- (a) rapamycin je obsažen v množství přibližně 5 mg,



- (b) Pluronic F68 je obsažen v množství přibližně 2,5 mg,
- (c) povidon je obsažen jako přibližně 0,5 % hmotnosti uvedeného cukerného potahu,
- (d) mikrokrytalická celuloza je obsažena jako přibližně 1 % hmotnosti uvedeného cukerného potahu, a
- (e) sacharosa je obsažena v rozmezí přibližně od 80 do 96 % hmotnosti uvedeného cukerného potahu.

13. Pevná dávkovací jednotka rapamycinu podle nároku 5, v y z n a č u j í c í s e t í m, že

- (a) rapamycin je obsažen v množství přibližně 7,5 mg,
- (b) Pluronic F68 je obsažen v množství přibližně 3,75 mg,
- (c) povidon je obsažen jako přibližně 0,5 % hmotnosti uvedeného cukerného potahu,
- (d) mikrokrytalická celuloza je obsažena jako přibližně 1 % hmotnosti uvedeného cukerného potahu, a
- (e) sacharosa je obsažena v rozmezí přibližně od 75 do 90 % hmotnosti uvedeného cukerného potahu.

14. Pevná dávkovací jednotka rapamycinu podle nároku 5, v y z n a č u j í c í s e t í m, že

- (a) rapamycin je obsažen v množství přibližně 10 mg,
- (b) Pluronic F68 je obsažen v množství přibližně 5 mg,
- (c) povidon je obsažen jako přibližně 0,5 % hmotnosti uvedeného cukerného potahu,
- (d) mikrokrytalická celuloza je obsažena jako přibližně 1 % hmotnosti uvedeného cukerného potahu, a



- (e) sacharosa je obsažena v rozmezí přibližně od 65 do 90 % hmotnosti uvedeného cukerného potahu.

15. Způsob výroby tablety rapamycinu pro orální dávkování, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje výrobu cukerného potahu použitím následujících kroků

- (a) přípravy disperse rapamycinu v jednom nebo více činidlech modifikujících povrch,
- (b) přidání jednoho nebo více cukrů k dispersi a míchání až do rozpuštění,
- (c) přidání vody do směsi a míchání až do rozpuštění, a sprejového nástřiku potahu na jádro a sušení až do sprejového nanesení požadovaného množství rapamycinu na jádro.

16. Způsob výroby podle nároku 15, v y z n a č u j í c í s e t í m, že dále zahrnuje přidání jednoho nebo více pojiv k dispersi, ať už před přidáním cukru k dispersi, nebo následně po něm.

17. Způsob výroby podle nároku 16, v y z n a č u j í c í s e t í m, že činidlem modifikujícím povrch je Pluronic F68.

18. Způsob výroby podle nároku 17, v y z n a č u j í c í s e t í m, že poměr rapamycinu a Pluronic F68 je vzhledem k hmotnosti přibližně mezi hodnotami 2:1 a 6:1.

19. Způsob výroby podle nároku 18, v y z n a č u j í c í s e t í m, že poměr rapamycinu a Pluronic F68 je vzhledem k hmotnosti přibližně 2:1.

20. Způsob výroby podle nároku 19, v y z n a č u j í c í

s e t í m, že cukrem je sacharóza.

21. Způsob výroby podle nároku 20, v y z n a č u j í c í s e t í m, že pojivy jsou povidon a mikrokrystalická celulóza.

22. Způsob výroby podle nároku 21, v y z n a č u j í c í s e t í m, že množství sacharózy činí přibližně 35 až 99 % hmotnosti vysušeného potahu.

23. Způsob výroby podle nároku 22, v y z n a č u j í c í s e t í m, že množství povidonu činí přibližně 0,2 až 1 % hmotnosti vysušeného potahu.

24. Způsob výroby podle nároku 23, v y z n a č u j í c í s e t í m, že množství mikrokrystalické celulózy činí přibližně 0,1 až 3 % hmotnosti vysušeného potahu.

Zastupuje: