

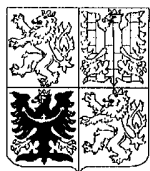
PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2000 -3290

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **05.03.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **11.03.1998 11.03.1998**
11.03.1998

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/077527 1998/9805192**
1998/077480

(33) Země priority: **US GB US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **11.04.2001**
(Věstník č. 4/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/EP99/01557**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/45924**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/4353

A 61 K 9/22

A 61 K 9/48

A 61 P 25/28

(71) Přihlašovatel:

SMITHKLINE BEECHAM PLC, Brentford, GB;
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION,
Philadelphia, PA, US;

(72) Původce:

Glinecke Robert, King of Prussia, PA, US;
Milosovich Susan Marie, Collegeville, PA, US;
Muldoon William, King of Prussia, PA, US;
Rousseau Laurence, Harlow, GB;
Sauer Joseph, King of Prussia, PA, US;

(74) Zástupce:

Zelený Pavel JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Přípravek

(57) Anotace:

Dávkové formy s řízeným uvolňováním použitelné při léčení
a/nebo prevenci demence včetně Alzheimerovy choroby u
savců a pro zvýšení zpracování amyloidového prekurzorového
proteinu neamyloidogenní cestou u pacientů, kteří trpí
Alzheimerovou chorobou nebo u pacientů s rizikem rozvoje
této choroby.

Přípravek

Oblast techniky

Tento vynález se týká přípravků a jejich použití při léčení a/nebo prevenci určitých poruch.

Dosavadní stav techniky

[R-(Z)]- α -(methoxyimino)- α -(1-azabicyklo[2,2,2]okt-3-yl)acetonitrilmonohydrochlorid (sloučenina X) a způsoby její přípravy se uveřejňují v EP-A-0392803, WO95/31456 a WO93/17018. Tato sloučenina zvyšuje acetylcholinovou funkci působením na muskarinové receptory v centrální nervové soustavě a proto představuje možnost použití při léčení a/nebo prevenci demence u savců.

WO96/12486 uveřejňuje použití sloučeniny X při přípravě léku pro zvyšování zpracování proteinu amyloidového prekursoru na neamyloidogenní dráze u pacientů s Alzheimerovou chorobou nebo s rizikem rozvojem této choroby.

Tablety pro polknutí a perorální prostředky sloučeniny X v roztoku s rychlým uvolňováním poskytují rychlou absorpci této sloučeniny do krevního oběhu a vyžadují pro dosažení optimální účinnosti dávkování dvakrát denně.

Nyní se překvapivě zjišťuje, že lze připravit prostředek se sloučeninou X, který má velmi vysokou rozpustnost ve vodě a je účinný při mimořádně nízkých dávkách takovým způsobem, že je uvolňování řízené tak, že nastává v průběhu několika hodin. To by pravděpodobně zlepšilo dodržování režimu léčby u skupiny pacientů, kteří trpí špatnou pamětí.

Také by to mohlo snižovat vedlejší účinky v případě náhodného předávkování.

Podstata vynálezu

V souladu s tím, co bylo řečeno výše, poskytuje první aspekt tohoto vynálezu perorální dávkovou formu s řízeným uvolňováním obsahující 0,04 hmotnostních % čisté volné báze sloučeniny X a 98,5 až 99,5 hmotnostních % sumy mono-, di- a triglyceridů a mono- a diesterů polyethylenglykolu sestavené z přípravků Gelucire 50/13 (Evropský lékopis) a Gelucire 50/02 (Francouzský lékopis) v poměru větším než 0,02 Gelucire 50/13 (Evropský lékopis) ke Gelucire 50/02 (Francouzský lékopis) v tvrdé želatinové tobolce obsahující 0,10 mg čisté volné báze sloučeniny X na tobolku, takže profil uvolňování tobolky v 1 mM roztoku kyseliny chlorovodíkové je 20 až 60 % po 8 h.

Přednostně je tento profil uvolňování po 8 h 20 až 40 % nebo 30 až 60 %.

Gelucire 50/13 (Evropský lékopis) je směsí mono-, di- a triglyceridů a mono- a diesterů polyethylenglykolu specifikovanou v Evropském lékopisu "Stearoyl Macroglycerides" (Dodatek 1998) jako: specifické směsi monoesterů, diesterů a triesterů glycerolu a monoesterů a diesterů makrogolů se střední relativní molekulovou hmotností mezi 300 a 4000 obsahující:

volný glycerol: <3 %

kyselinu laurovou (C12): <5 %

kyselinu myristovou (C14): <5 %

a různá nominální množství kyseliny stearové (C18) a kyseliny palmitové (C16).

Celkové množství kyseliny stearové a kyseliny palmitové je alespoň 90 %.

Gelucire 50/02 (Francouzský lékopis) je směsí mono-, di- a triglyceridů a mono- a diesterů polyethylenglykolu specifikovanou ve Francouzském lékopisu "Glycerides Polyglycolyses Satures" (1990) jako:

specifické směsi mono-, di- a triglyceridů a mono- a diesterů polyethylenglykolu obdržené buď parciální alkoholýzou hydrogenovaných rostlinných olejů s použitím polyethylenglykolu relativní molekulové hmotnosti v rozmezí od 200 do 2000 nebo esterifikací nasycených mastných kyselin s použitím polyethylenglykolu o relativní molekulové hmotnosti v rozmezí od 200 do 2000 obsahující :

volný glycerol: <3 %
kyselinu kaprylovou (C8): <15 %
kyselinu kaprinovou (C10): <15 %
kyselinu laurovou (C12): <50 %
kyselinu myristovou (C14): <25 %
kyselinu palmitovou (C16): <55 %
kyselinu stearovou (C18): <97 %.

Mono-, di- a triglyceridy a mono- a diestery polyethylenglykolu přednostně představují až 99,41 % dávkové formy. Poměr přípravků Gelucire 50/13 (Evropský lékopis) k Gelucire 50/02 (Francouzský lékopis) je přednostně <0,055 nebo ještě lépe $\leq 0,053$.

V preferovaném aspektu obsahuje směs mono-, di- a triglyceridů a mono- a diesterů polyethylenglykolu přípravky Gelucire 50/13 (Gattefosse) a Gelucire 50/02 (Gattefosse). V nejvhodnějších případech prostředek obsahuje 97,41 % Gelucire 50/13 (Gattefosse) a 2,00 % Gelucire 50/02 (Gattefosse) nebo 94,41 % Gelucire 50/13 (Gattefosse) a 5,00 % Gelucire 50/02 (Gattefosse).

Tento přípravek přednostně obsahuje též propylenglykol, přednostně v množství 0,45 hmotnostních % (1,13 mg/tobolka).

Přípravek dále přednostně obsahuje propylester kyseliny 3,4,5-trihydroxybenzoové, přednostně v množství 0,10 hmotnostních % (0,25 mg/tobolka).

V preferovaném ztělesnění prvního aspektu tohoto vynálezu se složení přípravku zvolí z následujících případů:

Složka	hmotnostních %	mg/tobolka
Sloučenina X	0,04 pfb	0,10 pfb
Gelucire 50/02 (Evropský lékopis)	94,41	236,00
Gelucire 50/13 (Francouzský lékopis)	5,00	12,50
propylenglykol	0,45	1,13
propylester kyseliny 3,4,5-trihydroxybenzoové	0,10	0,25

pfb = čistá volná báze

a

Složka	hmotnostních %	mg/tobolka
Sloučenina X	0,04 pfb	0,10 pfb
Gelucire 50/02 (Evropský lékopis)	97,41	243,52
Gelucire 50/13 (Francouzský lékopis)	2,00	5,00
propylenglykol	0,45	1,13
propylester kyseliny 3,4,5-trihydroxybenzoové	0,10	0,25

pfb = čistá volná báze

v tvrdé želatinové tobolce.

V druhém aspektu tento vynález poskytuje perorální dávkovou formu s řízeným uvolňováním obsahující sloučeninu X následujícího složení:

Složka	mg/tableta	%/tableta
Sloučenina X	0,005-0,1 pfb	
hydroxypropylmethylelulosa	37,5 - 45	25 - 30
dihydrát dibazického fosforečnanu vápenatého	45 - 52,5	30 - 35
mikrokrystalická celulosa (nominální střední rozměr částice 50 μ m)	19,5	13,0
mikrokrystalická celulosa (nominální střední rozměr částice 100 μ m)	37,76	25,2

pfb = čistá volná báze

granulovanou, stlačenou do tablet potažených do hmotnostního přírůstku 3 % vrstvou potahu obdrženu z roztoku hydroxypropylmethylcelulosity ve vodné disperzi s plastifikačním prostředkem v čištěné vodě při obsahu tuhých látek 10 % s následujícím potažením z ethylcelulosové vodné disperze kyseliny olejové, hydroxidu amonného a plastifikačního prostředku nebo směsi vodné disperze ethylcelulosity s kyselinou olejovou, hydroxidem amonným a plastifikačním prostředkem a hydroxypropylmethylcelulosové disperze s polyethylenglykolovým plastifikačním prostředkem, takže se ve vodě uvolňuje 40 až 65 % léku v průběhu 8 h.

Tento přípravek přednostně dále obsahuje: dihydrogen-citrat sodný, přednostně v množství 1,50 mg/tableta (1,0 %) a/nebo stearat hořečnatý, přednostně v množství 1,125 mg/tableta (0,75 %).

V preferovaných ztělesněních druhého aspektu je

hydroxypropylmethylcelulosa přípravek Methocel E4M CR,

mikrokrystalická celulosa (nominální střední velikost částice 50 μm) je přípravek Avicel PH101,

mikrokrystalická celulosa (nominální střední velikost částice 100 μm) je přípravek Avicel PH102,

vodná disperze hydroxypropylmethylcelulosity obsahuje polyethylenglykolový plastifikátor a je přednostně přípravkem Opadry White nebo Opadry Clear (YS-1-9025A) a/nebo

vodná disperze ethylcelulosity obsahuje frakcionovaný plastifikátor z kosového oleje a je přednostně přípravkem Surelease Clear (E-7-19010).

Ve třetím aspektu tento vynález poskytuje perorální dávkovou formu s řízeným uvolňováním obsahující sloučeninu X o následujícím složení:

Složka	mg/tableta	%/tableta
Sloučenina X	0,005-0,1 pfb	
ethylcelulosa	22,5 - 37,5	15 - 25
dihydrát dibazického fosforečnanu vápenatého	63,3 - 78,3	42,2 - 52,2
mikrokrystalická celulosa	30,0 - 40,0	19,8 - 26,7

pfb = čistá volná báze

stlačenou do tablet potažených do hmotnostního přírůstku 3 % těsnicí potahovou vrstvou z vodné disperze hydroxymethylcelulosity s plastifikačním prostředkem v čištěné vodě při koncentraci tuhých složek 10 % s následujícím potažením z vodné disperze ethylcelulosity s kyselinou olejovou, hydroxidem amonným a plastifikačním prostředkem nebo ze směsi vodné disperze ethylcelulosity s kyselinou olejovou, hydroxidem amonným a vodné disperze hydroxypropylmethylcelulosity s plastifikačním prostředkem.

V jednom z preferovaných ztělesnění třetího aspektu tento přípravek dále obsahuje dihydrogencitrat sodný, přednostně v množství 3,00 mg/tableta (2,0 %) a/nebo koloidní oxid křemičitý, přednostně v množství 0,75 mg/tableta (0,50 %) a/nebo stearat hořečnatý, přednostně v množství 1,125

mg/tableta (0,75 %) a/nebo mikrokrytalickou celulosu o střední velikosti částice 100 μm , přednostně v množství 32,5 mg/tableta (21,7 %) a je potažený do hmotnostního přírůstku 3 % těsnicí potahovou vrstvou z vodné disperze hydroxypropylmethylcelulosy s plastifikačním prostředkem v čištěné vodě při koncentraci tuhých složek 10 % a poté potahem z vodné disperze ethylcelulosy s kyselinou olejovou, hydroxidem amonným a plastifikačním prostředkem nebo ze směsi vodné disperze ethylcelulosy s kyselinou olejovou, hydroxidem amonným a plastifikačním prostředkem a vodné disperze hydroxypropylmethylcelulosy s polyethylenglykolovým plastifikačním prostředkem, takže se ve vodě uvolňuje 35 až 50 % léku v průběhu 8 h.

Ve druhém preferovaném ztělesnění třetího aspektu se tento přípravek před stlačováním granuluje za vlhka s použitím vodné disperze ethylcelulosy obsahující kyselinu olejovou, hydroxid amonný a plastifikační prostředek, přednostně v množství 7,5 až 15,0 mg/tableta (5,0 až 10,0 %). Při granulaci přípravku za vlhka je navíc přítomen dihydrogencitrát sodný, přednostně v množství 1,50 mg/tableta (1,0 %) a/nebo stearat hořečnatý, přednostně v množství 1,125 mg/tableta (0,75 %) a/nebo mikrokrytalická celulosa se střední velikostí částice 50 μm , přednostně v množství 37,5 mg/tableta (25 %) a potahuje se do hmotnostního přírůstku 3 % z roztoku obsahujícího vodnou disperzi hydroxymethylcelulosy s plastifikačním prostředkem v čištěné vodě při koncentraci tuhých složek 10 % s následným potažením z vodné disperze ethylcelulosy s kyselinou olejovou, hydroxidem amonným a plastifikačním prostředkem nebo ze směsi vodné disperze ethylcelulosy s kyselinou olejovou, hydroxidem amonným a plastifikačním prostředkem a vodné disperze hydroxypropylmethylcelulosy s plastifikačním prostředkem, takže se ve vodě uvolňuje 60

až 75 % léku v průběhu 8 h.

V preferovaných ztělesněních třetího aspektu

je ethylcelulosa přípravek Ethocel Std 7,

mikrokrystalická celulosa (nominální velikost částice 50 μm) je přípravek Avicel PH101,

mikrokrystalická celulosa (nominální velikost částice 100 μm) je přípravek Avicel PH102,

vodná disperze hydroxypropylmethylelulosity obsahuje polyethylenglykolový plastifikační prostředek a je přednostně přípravkem Opadry Clear (YS-1-9025A) a/nebo

vodná disperze ethylelulosity obsahuje frakcionovaný plastifikační prostředek z kokosového oleje a je přednostně přípravkem Surelease Clear (E-7-19010).

Pojem řízené uvolňování znamená, že se uvolňování účinné složky z dávkové formy modifikuje tak, aby bylo pomalejší než v případě přípravku s okamžitým uvolňováním, jako je konvenční tableta či tobolka pro polykání.

Dávkovou formu podle tohoto vynálezu lze použít při léčení a/nebo prevenci demence včetně Alzheimerovy choroby u savců a/nebo pro zvýšení zpracování amyloidového prekurzorového proteinu neamyloidogenní cestou u pacientů s Alzheimerovou chorobou nebo s rizikem jejího rozvoje. Tyto poruchy se dále popisují jako "Poruchy".

Tento vynález poskytuje způsob léčení "Poruch"

podáváním účinného množství perorální dávkové formy s řízeným uvolňováním podle tohoto vynálezu tomu, kdo toto podávání potřebuje.

Tento vynález dále poskytuje použití perorální dávkové formy s řízeným uvolňováním podle tohoto vynálezu při výrobě léku pro léčení "Poruch".

Tento vynález též poskytuje farmaceutický přípravek pro použití při léčení "Poruch", který obsahuje perorální dávkovou formu s řízeným uvolňováním podle tohoto vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Následující příklady ilustrují tento vynález. Udaná hmotnost znamená hmotnost volné báze (pfb = čistá volná báze). Hodnoty mesh odpovídají normě USA.

Příklad 1

Složka	hmotnostních %	mg/tobolka	funkce
Sloučenina X	0,04 pfb	0,10 pbf	účinná složka
Gelucire 50/02*	94,41	236,00	vosková matrice
Gelucire 50/13*	5,00	12,50	vosková matrice
propylenglykol	0,45	1,13	rozpouštědlo
propylgalat**	0,10	0,25	antioxidační prostředek

pfb = čistá volná báze

Příklad 2

Složka	hmotnostních %	mg/tobolka	funkce
Sloučenina X	0,04 pfb	0,10 pbf	účinná složka
Gelucire 50/02*	97,41	243,52	vosková matrice
Gelucire 50/13*	2,00	5,00	vosková matrice
propylenglykol	0,45	1,13	rozpouštědlo
propylgalat**	0,10	0,25	antioxidační prostředek

*konkrétní směs monoglyceridů, diglyceridů a triglyceridů a monoesterů a diesterů polyethylenglykolu s následujícím složením:

Gelucire 50/13 (Gattefosse, osvědčení o analýze):

obsah volného glycerolu: <3 %
 kyselina kaprylová: <3 %
 kyselina kaprinová: <3 %
 kyselina laurová: <5 %
 kyselina myristová: <5 %
 kyselina palmitová: 40 až 50 %
 kyselina stearová: 48 až 58 %

Gelucire 50/02 (Gattefosse, osvědčení o analýze):

obsah volného glycerolu: <3 %
 kyselina kaprylová: <3 %
 kyselina kaprinová: <3 %
 kyselina laurová: 4 až 14 %
 kyselina myristová: 2 až 12 %
 kyselina palmitová: 32 až 42 %
 kyselina stearová: 37 až 47 %

**propylester kyseliny 3,4,5-trihydroxybenzoové

Způsob provedení příkladů 1 a 2

Vosky se spolu taví při zhruba 60 °C a mísí s propylgalatem. Sloučenina X se rozpustí v propylenglykolu a mísí s vosky. Směs se plní do tvrdých tobolkových patron velikosti 3.

Profily uvolňování

Zařízení pro sledování rozpouštění odpovídá přístroji č. 2 Lékopisu USA.

Prostředí: 1 mM roztok kyseliny chlorovodíkové.

Objem: 500 ml.

Teplota: 37 °C.

Frekvence otáčení míchadla: 50 min⁻¹.

Tabulka 1

Profil uvolňování z tobolek plněných voskem z příkladu 1

Čas (h)	% uvolněné látky
2	17
4	27
8	46
15	70
23	86

Tabulka 2

Profil uvolňování z tobolek plněných voskem z příkladu 2

Čas (h)	% uvolněné látky
2	10
4	18
8	29
15	44
23	56

Příklad 3

Složka	mg/tableta	funkce
Sloučenina X	0,005 až 0,1 pfb	účinná složka
Methocel E4M CR	37,5	hydrogelová matrice
dihydrogencitrát sodný	1,50	stabilizační prostředek
dihydrát dibazického		hydrofobní
fosforečnanu vápenatého	52,5	zředovací prostředek
Avicel PH101	19,5	hydrofobní zředovací prostředek
Avicel PH102	37,76	hydrofobní zředovací prostředek
stearat hořečnatý	1,125	mazivo
čištěná voda	q.s.	

pfb = čistá volné báze

q.s. = v potřebném množství

Tablety se připraví následujícím způsobem:

1. Lék se předběžně smísí s malým množstvím pomocných látek
2. Provede se vlhká granulace za podmínek vysokého smyku
3. Granulát se vysuší s použitím fluidní vrstvy nebo sušárny
4. Granulát se proseje rozmělnovacím mlýnem
5. Granulát léku se smísí se zbývajících pomocnými látkami
6. Přidá se stearat hořečnatý jako mazivo
7. Provede se stlačení do tablet
8. Tablety se potáhnou polymerem

Roztok pro těsnicí potah

Roztok prostředku Opadry Clear (YS-1-9025A) v čištěné vodě při koncentraci tuhých látek 10 % se připraví rozpuštěním 100 g prostředku Opadry Clear v 900 g čištěné vody.

Polymerní potah

Disperze polymerního potahu obsahující ethylcelulosu [(Surelease Clear (E-7-19010)) a Opadry Clear (YS-1-9025A) o následujícím složení se připraví a použije pro potažení kuliček s těsnicím potahem při hmotnostním přírůstku 4 až 5 %.

Složka	hmotnostních %	funkce
Surelease Clear (E-7-19010)	4,5 (25 % ve formě tuhých látek	polymerní potah pro řízení uvolňování plastifikačním prostředkem
Opadry Clear (YS-1-19025A)	0,5	polymerní potah pro řízení uvolňování

Čištěná voda	q.s.
Celkem	100

q.s. = v potřebném množství

700 g tabletových jader se potahuje s použitím pánve Vector LDCS do hmotnostního přírůstku 3 % roztokem těsnícího potahu Opadry Clear (YS-1-9025A). Tablety s těsnícím potahem se poté potahují polymerem do hmotnostního přírůstku 4 až 5 % s použitím potahovací disperze Surelease/Opadry.

Tabulka 3

Profil uvolňování z tablety příkladu 3 sloučeniny X ve vodě

Čas (h)	% rozpuštěného podílu	
	4% potah	5% potah
1	0,14	0,17
2	0,61	0,35
4	19,9	6,6
8	62	52
12	87	92

Příklad 4

Složka	mg/tableta	funkce
Sloučenina X	0,005 až 0,1 pfb	účinná složka
Ethocel Std 7	30,0	hydrogelová matrice
dihydrogencitrat sodný	1,50	stabilizační prostředek

dihydrát dibazického		hydrofobní
fosforečnanu vápenatého	70,76	zředovací prostředek
Avicel PH101	37,5	hydrofobní zředovací
		prostředek
Surelease Clear (E-7-19010)	9,0	hydrogelová matrice
stearat hořečnatý	1,125	mazivo

pfb = čistá volná báze

Tablety se připraví následujícím způsobem:

1. Lék se předem smísí s malým množstvím pomocných látek
2. Směs se granuluje s disperzí prostředku Surelease s použitím vysokosmykové granulace a se získáním granulátu prosetého za vlhka
3. Granulát se vysuší sušením ve fluidní vrstvě
4. Granulát se proseje třídícím mlýnem
5. Zbývající pomocné látky se smísí s granulátem léku
6. Přidá se stearat hořečnatý jako mazivo
7. Granulát se stlačí do tablet
8. Tablety se potahují polymerem

Roztok těsnícího potahu

Roztok prostředku Opadry Clear (YS-1-9025A) v čištěné vodě při koncentraci tuhých látek 10 % se připraví rozpuštěním 100 g prostředku Opadry Clear v 900 g čištěné vody.

Polymerní potah

Disperze polymerního potahu obsahující ethylcelulosu [Surelease (E-7-19010)] a Opadry Clear (YS-1-9025A) o následujícím složení se připraví a použije pro polymerní

potážení tablet s těsnícím potahem při hmotnostním přírůstku 4 až 5 %.

Složka	hmotnostních %	funkce
Surelease Clear (E-7-19010)	4,25 (25 % ve formě tuhých látek)	Polymerní potah pro řízení uvol- ňování s plasti- fikačním pro- středkem
Opadry Clear (YS-1-9025A)	0,75	Polymerní potah pro řízení uvol- ňování
čištěná voda	q.s.	
celkově	100	

q.s. = v potřebném množství

700 g tabletových jader se potahuje s použitím pánve Vector LDCS do hmotnostního přírůstku 3 % z roztoku pro těsnící potahování Opadry Clear. Tablety s těsnícím potahem se poté potahují polymerem do hmotnostního přírůstku 4 až 5 % potahovací disperzí Surelease/Opadry.

Tabulka 4

Profil uvolňování z tablety podle příkladu 4 sloučeniny X ve vodě

Čas (h)	% rozpuštěného podílu	
	4% potah	5% potah

1	2,1	0,57
2	7,4	3,1
4	35	26
8	73	71
12	90	88

Příklad 5

Složka	mg/tableta	funkce
Sloučenina X	0,005-0,1 pfb	účinná složka
Ethocel Std 7	37,5	hydrogelová matrice
dihydrogencitrat sodný	3,00	stabilizační prostředek
dihydrát dibazického fosforečnanu vápenatého	75,0	hydrofobní zředovací prostředek
Avicel PH102	32,5	hydrofobní zředovací prostředek
koloidní oxid křemičitý	0,75	kluzný prostředek
stearat hořečnatý	1,125	mazivo

pfb = čistá volná báze

Tablety se připraví následujícím způsobem:

1. Lék se předem smísí s malým množstvím pomocných látek
2. Zbývající pomocné látky se smísí s předchozí směsí
3. Přidá se stearat hořečnatý jako mazivo
4. Proveďte se stlačení do tablet
5. Tablety se potáhnou polymerem

Roztok těsnícího potahu

Roztok prostředku Opadry Clear (YS-1-9025A) v čištěné vodě při koncentraci tuhých látek 10 % se připraví rozpuštěním 100 g prostředku Opadry Clear v 900 g čištěné vody.

Polymerní potah

Disperze polymerního potahu obsahující ethylcelulosu [Surelease (E-7-19010)] a Opadry Clear (YS-1-9025A) následujícího složení se připraví a použije pro polymerní potah tablet opatřených těsnícím potahem při hmotnostním přírůstku 4 %.

Složka	hmotnostních %	funkce
Surelease Clear (E-7-19010)	3,4 (25 % ve formě tuhých látek)	Polymerní potah pro řízení uvolňování s plastifikačním prostředkem
Opadry Clear (YS-1-9025A)	0,6	Polymerní potah pro řízení uvolňování
čištěná voda	q.s.	
celkem	100	

q.s. = v potřebném množství

700 g tabletových jader se potahuje s použitím pánve Vector LDCS do hmotnostního přírůstku 3 % roztokem pro těsnící potah Opadry Clear. Tablety potažené těsnícím potahem se poté potahují polymerem do hmotnostního přírůstku 4 % s použitím potahovací disperze Surelease/Opadry.

Tabulka 5

Profil uvolňování pro tabletu příkladu 5 sloučeniny X ve vodě

Čas (h)	% rozpuštěného podílu
2	6,2
4	14
8	38
12	66
16	90

27.11.00

Obchodní název	Generický popis	Dodavatel
Ethocel Std 7	ethylcelulosa (viskozita 5% roztoku, hm/obj, 6,4 mPa střední velikost částice 210 μ m)	Dow
Methocel E4M CR	hydroxypropylmethoxycelulosa (nominální viskozita 2% roztoku ve vodě 4000) % methoxyderivátu = 28-30, 95%<150 μ m (100 mesh)	Dow
Avicel PH101	mikrokrystalická celulosa (nominální střední velikost částice 50 μ m)	FMC Corp
Avicel PH102	mikrokrystalická celulosa (nominální střední velikost částice 100 μ m)	FMC Corp
Opadry Clear (YS-1-9025A)	vodná disperze hydroxymethylcelulosity s polyethylenglykolovým plastifikačním prostředkem	Colorcon
Surelease Clear (E-7-19010)	vodná disperze ethylcelulosity kyseliny olejové hydroxidu amonného frakcionovaného plastifikačního prostředku z kokosového oleje	Colorcon

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Perorální dávková forma s řízeným uvolňováním, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje [R-(Z)]-
- α -(methoxyimino)- α -(1-azabicyklo[2,2,2]okt-3-yl)aceto-
nitrilmonohydrochlorid (sloučenina X) v následujícím slože-
ní:

Složka	mg/tableta	%/tableta
Sloučenina X	0,005-0,1 pfb	
ethylcelulosa	22,5 - 37,5	15 - 25
dihydrát dibazického fosforečnanu vápenaté- ho	63,3 - 78,3	42,2 - 52,2
mikrokrystalická celulosa	30,0 - 40,0	19,8 - 26,7

pfb = čistá volná báze

stlačená do tablet a potažená do 3% hmotnostního přírůstku z těsnícího potahovacího roztoku obsahujícího vodnou disperzi hydroxymethylcelulosity s plastifikačním prostředkem v čištěné vodě při koncentraci tuhých složek 10 % s následným potažením z vodné disperze ethylcelulosity s kyselinou olejovou, hydroxidem amonným a plastifikačním prostředkem nebo ze směsi vodné disperze ethylcelulosity s kyselinou olejovou, hydroxidem amonným a vodné disperze hydroxypropylmethylcelulosity s plastifikačním prostředkem.

2. Dávková forma podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že dále obsahuje dihydrogencitrat sodný a/nebo koloidní oxid křemičitý a/nebo stearat hořečnatý

a/nebo mikrokrytalickou celulosu o střední velikosti částice 100 μm , potažená do 3% hmotnostního přírůstku z těsnícího potahovacího roztoku obsahujícího vodnou disperzi hydroxymethylcelulosy s plastifikačním prostředkem v čištěné vodě při koncentraci tuhých složek 10 % s následným potažením z vodné disperze ethylcelulosy s kyselinou olejovou, hydroxidem amonným a plastifikačním prostředkem nebo ze směsi vodné disperze ethylcelulosy s kyselinou olejovou, hydroxidem amonným a plastifikačním prostředkem a vodné disperze hydroxypropylmethylcelulosy s polyethylenglykolovým plastifikačním prostředkem, takže se ve vodě uvolňuje 35 až 50 % léku v průběhu 8 h.

3. Dávková forma podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje dihydrogencitrat sodný v množství 3,00 mg/tableta (2,0 %) a/nebo koloidní oxid křemičitý v množství 0,75 mg/tableta (0,50 %) a/nebo stearat hořečnatý v množství 1,125 mg/tableta (0,75 %) a/nebo mikrokrytalickou celulosu v množství 32,5 mg/tableta (21,7 %).

4. Dávková forma podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se přípravek před stlačováním granulace s použitím vodné disperze ethylcelulosy obsahující kyselinu olejovou, hydroxid amonný a plastifikační prostředek.

5. Dávková forma podle nároku 4, v y z n a č u j í c í s e t í m, že množství disperze ethylcelulosy je 7,5 až 15,0 mg/tableta (5,0 až 10,0 %).

6. Dávková forma podle nároku 4 nebo 5, v y z n a č u j í c í s e t í m, že dále obsahuje dihydrogencitrat sodný a/nebo stearat hořečnatý a/nebo mikrokrytalickou celulosu o střední velikosti částice 50 μm potažený do 3%

hmotnostního přírůstku z těsnícího potahovacího roztoku obsahujícího vodnou disperzi hydroxymethylcelulosity s plastifikačním prostředkem v čištěné vodě při obsahu tuhých složek 10 % s následným potažením z vodné disperze ethylcelulosity s kyselinou olejovou, hydroxidem amonným a plastifikátorem nebo ze směsi vodné disperze ethylcelulosity s kyselinou olejovou, hydroxidem amonným a plastifikačním prostředkem a vodné disperze hydroxypropylmethylcelulosity s plastifikačním prostředkem, takže se ve vodě uvolňuje 60 až 75 % léku v průběhu 8 h.

7. Dávková forma podle nároku 6, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje dihydrogencitrat sodný v množství 1,50 mg/tableta (1,0 %) a/nebo stearat hořečnatý v množství 1,125 mg/tableta (0,75 %) a/nebo mikrokrystalic-kou celulosu v množství 37,5 mg/tableta (25 %).

8. Dávková forma podle kteréhokoliv z nároků 1 až 7, v y z n a č u j í c í s e t í m, že vodná disperze hydroxypropylmethylcelulosity obsahuje polyethylenglykolový plastifikační prostředek a/nebo vodná disperze ethylcelulosity obsahuje frakcionovaný plastifikační prostředek z kokosového oleje.

9. Perorální dávková forma s řízeným uvolňováním podle nároku 1 o následujícím složení:

Složka	mg/tableta
Sloučenina X	0,005-0,1 pfb
Ethocel Std 7	30,0
dihydrogencitrat sodný	1,50
dihydrát dibazického	

fosforečnanu vápenatého	70,76
Avicel PH101	37,5
Surelease Clear (E-7-19010)	9,0
stearat hořečnatý	1,125

pfb = čistá volná báze

Složení těsnícího roztoku: roztok Opadry Clear (YS-1-9025A) v čištěné vodě při koncentraci tuhých složek 10 % připravený rozpuštěním 100 g přípravku Opadry Clear v 900 g čištěné vody (do hmotnostního přírůstku 3 %).

Polymerní potah (do hmotnostního přírůstku 4 až 5 %):

Složka	hmotnostních %
Surelease Clear (E-7-19010)	4,25 (25 % ve formě tuhých látek)
Opadry Clear (YS-1-9025A)	0,75
čištěná voda	q.s.
Celkem	100

q.s. = v potřebném množství

10. Perorální dávková forma s řízeným uvolňováním podle nároku 1 o následujícím složení:

Složka	mg/tableta	Funkce
Sloučenina X	0,005-0,1 pfb	účinná složka
Ethocel Std 7	37,5	hydrogelová matrice
dihydrogencitrat sodný 3,00		stabilizační prostředek

dihydrát dibazického fosforečnanu vápena- tého	75,0	hydrofobní zředovací prostředek
Avicel PH102	32,5	hydrofobní zředovací prostředek
koloidní oxid křemi- čitý	0,75	kluzný prostředek
stearat hořečnatý	1,125	mazivo

pfb = čistá volná báze

Těsnicí potahovací roztok: roztok prostředku Opadry Clear (YS-1-9025A) v čištěné vodě při koncentraci tuhých složek 10 % připravený rozpuštěním 100 g Opadry Clear v 900 g čištěné vody (do hmotnostního přírůstku 3 %).

Polymerní potah (do hmotnostního přírůstku 4 %):

Složka	hmotnostních %
Surelease Clear (E-7-19010)	3,4 (25 % ve formě tuhých látek)
Opadry Clear (YS-1-9025A)	0,6
čištěná voda	q.s.
Celkem	100

q.s. = v potřebném množství

11. Perorální dávková forma s řízeným uvolňováním,
v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje [R-(Z)]-
- α -(methoxyimino)- α -(1-azabicyklo[2,2,2]okt-3-yl)aceto-
nitrilmonohydrochlorid (sloučenina X), o následujícím
složení:

Složka	mg/tableta	%/tableta
Sloučenina X	0,005-0,1 pfb	
hydroxypropylmethylcelulosa	37,5 - 45	25 - 30
dihydrát dibazického fosforečnanu vápenatého	45 - 52,5	30 - 35
mikrokryсталická celulóza (nominální velikost částice 50 μm)	19,5	13,0
mikrokryсталická celulóza (nominální velikost částice 100 μm)	37,76	25,2

pfb = čistá volná báze

granulovaná, stlačená do tablet a potažená do 3% hmotnostního přírůstku těsnícím potahem z roztoku vodné disperze hydroxypropylmethylcelulosity s plastifikačním prostředkem v čištěné vodě při obsahu 10 % tuhých látek s následným potažením z vodné disperze ethylcelulosity s kyselinou olejovou, hydroxidem amonným a plastifikačním prostředkem nebo ze směsi vodné disperze ethylcelulosity s kyselinou olejovou, hydroxidem amonným a plastifikačním prostředkem a vodné disperze hydroxypropylmethylcelulosity s polyethylenglykolovým plastifikačním prostředkem, takže se ve vodě uvolňuje 40 až 65 % léku v průběhu 8 h.

12. Dávková forma podle nároku 11, v y z n a č u-
j í c í s e t í m, že dále obsahuje dihydrogencitrat
sodný a/nebo stearat hořečnatý.

13. Dávková forma podle nároku 12, v y z n a č u-

j í c í s e t í m, že obsahuje dihydrogencitrat sodný v množství 1,50 mg/tableta (1,0 %) a/nebo stearat hořečnatý v množství 1,125 mg/tableta (0,75 %).

14. Dávková forma podle kteréhokoliv z nároků 11 až 13, v y z n a č u j í c í s e t í m, že vodná disperze hydroxypropylmethylelulosy obsahuje polyethylenglykolový plastifikační prostředek a/nebo vodná disperze ethylelulosy obsahuje frakcionovaný plastifikační prostředek z kokosového oleje.

15. Perorální dávková forma s řízeným uvolňováním podle nároku 11 o následujícím složení:

Složka	mg/tableta
Sloučenina X	0,005-0,1 pfb
Methocel E4M CR	37,5
dihydrogencitrat sodný	1,50
dihydrát dibazického fosforečnanu vápenatého	52,5
Avicel PH101	19,5
Avicel PH102	37,76
stearat hořečnatý	1,125
čištěná voda	q.s.

q.s. = v potřebném množství

Těsnicí potahovací roztok: roztok prostředku Opadry Clear (YS-1-9025A) v čištěné vodě při koncentraci tuhých složek 10 % připravený rozpuštěním 100 g Opadry Clear v 900 g čištěné vody.

Polymerní potah (hmotnostní přírůstek 4 až 5 %):

Složka	hmotnostních %
Surelease Clear (E-7-19010)	4,5 (25 % ve formě tuhých látek)
Opadry Clear (YS-1-9025A)	0,5
čištěná voda	q.s.
Celkem	100

q.s. = v potřebném množství

16. Dávková forma s řízeným uvolňováním, v y z n a -
č u j í c í s e t í m, že obsahuje 0,04 hmotnostních
% čisté volné báze [R-(Z)]- α -(methoxyimino)- α -(1-
-azabicyklo[2,2,2]okt-3-yl)acetonitrilmonohydrochloridu
(sloučenina X) a 98,5 až 99,5 hmotnostních % celkového
množství monoglyceridů, diglyceridů a triglyceridů a mono-
esterů a diesterů polyethylenglykolu sestávajících z pří-
pravku Gelucire 50/13 (Evropský lékopis) a Gelucire 50/02
(Francouzský lékopis) v poměru >0,02 Gelucire 50/13 (Evrops-
ký lékopis) ke Gelucire 50/02 (Francouzský lékopis) v tvrdé
želatinové tobolce obsahující 0,10 mg/tobolka sloučeniny
X (vztaženo na čistou volnou bázi), takže profil uvolňování
z tobolky v 1 mM roztoku kyseliny chlorovodíkové je 20 až
60 % po 8 h.

17. Dávková forma podle nároku 16, v y z n a -
č u j í c í s e t í m, že profil uvolňování je 20 až 40
% nebo 30 až 60 % po 8 h.

18. Dávková forma podle nároku 16 nebo 17, v y z n a -
č u j í c í s e t í m, že obsahuje 97,41 % prostředku

Gelucire 50/13 a 2,00 % prostředku Gelucire 50/02 nebo 94,41 % prostředku Gelucire 50/13 a 5,00 % prostředku Gelucire 50/02.

19. Dávková forma podle kteréhokoliv z nároků 16 až 18, v y z n a č u j í c í s e t í m, že dále obsahuje propylenglykol.

20. Dávková forma podle nároku 19, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje propylenglykol v množství 0,45 hmotnostních %.

21. Dávková forma podle kteréhokoliv z nároků 16 až 20, v y z n a č u j í c í s e t í m, že dále obsahuje propylester kyseliny 3,4,5-trihydroxybenzoové.

22. Dávková forma podle nároku 21, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje propylester kyseliny 3,4,5-trihydroxybenzoové v množství 0,10 hmotnostních %.

23. Dávková forma podle kteréhokoliv z nároků 16 až 22, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje 0,04 hmotnostních % (vztažených na čistou volnou bázi) sloučeniny X.

24. Dávková forma podle nároku 16, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se volí z případů:

Složka	hmotnostních %	mg/tobolka
Sloučenina X	0,04 pfb	0,10 pfb
Gelucire 50/02		
(Evropský lékopis)	94,41	236,00

Gelucire 50/13

(Francouzský lékopis)	5,00	12,50
propylenglykol	0,45	1,13
propylester kyseliny		
3,4,5-trihydroxy-		
benzoové	0,10	0,25

pfb = čistá volná báze

a

Složka	hmotnostních %	mg/tobolka
Sloučenina X	0,04 pfb	0,10 pfb
Gelucire 50/02		
(Evropský lékopis)	97,41	243,52
Gelucire 50/13		
(Francouzský lékopis)	2,00	5,00
propylenglykol	0,45	1,13
propylester kyseliny		
3,4,5-trihydroxy-		
benzoové	0,10	0,25

pfb = čistá volná báze

v tvrdé želatinové tobolce.

25. Způsob přípravy dávkové formy definovaný podle kteréhokoliv z nároků 1 až 24, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje přimísení přísad.

26. Způsob léčení a/nebo prevence demence včetně Alzheimerovy choroby u savců a/nebo způsob zvýšení zpracová-

ní amyloidního bílkovinného prekursoru neamyloidogenní cestou u pacientů trpících Alzheimerovou chorobou nebo u pacientů s rizikem rozvoje Alzheimerovy choroby, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se podává účinné množství dávkové formy podle kteréhokoliv z nároků 1 až 24 tomu, kdo toto podávání potřebuje.

27. Použití dávkové formy podle kteréhokoliv z nároků 1 až 24 při výrobě léku pro léčení a/nebo prevenci demence včetně Alzheimerovy choroby u savců a/nebo pro zvýšení zpracování amyloidového prekursorového proteinu neamyloidogenní cestou u pacientů, kteří trpí Alzheimerovou chorobou nebo u pacientů s rizikem rozvoje této choroby.

28. Farmaceutický přípravek pro použití při léčení a/nebo prevenci demence včetně Alzheimerovy choroby u savců a/nebo pro zvýšení zpracování amyloidního prekursorového proteinu neamyloidogenní cestou u pacientů, kteří trpí Alzheimerovou chorobou nebo u pacientů s rizikem rozvoje této choroby, v y z n a č u j í c í s e t í m, že představuje dávkovou formu podle kteréhokoliv z nároků 1 až 24.