

# PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

## 295 276

(13) Druh dokumentu:

**B6**

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1999-4502**  
(22) Přihlášeno: **11.06.1998**  
(30) Právo přednosti: **13.06.1997 US 1997/874965**  
(40) Zveřejněno: **16.08.2000**  
(**Věstník č. 08/2000**)  
(47) Uděleno: **27.04.05**  
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **15.06.2005**  
(**Věstník č. 6/2005**)  
(86) PCT číslo: **PCT/US1998/012142**  
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 1998/056358**

(51) Int. Cl. :<sup>7</sup>

**A 61 K 9/20**  
**A 61 K 31/445**  
**A 61 P 31/00**  
**A 61 P 37/00**

(73) Majitel patentu:

WYETH, Madison, NJ, US

(72) Původce:

Nagi Arwinder Singh, Thiells, NY, US

(74) Zástupce:

JUDr. Zdeňka Korejzová, Spálená 29, Praha 1, 11000

(54) Název vynálezu:

**Pevná léková forma s obsahem rapamycinu a způsob výroby**

(57) Anotace:

Podstatu řešení tvoří pevná léková forma s obsahem rapamycinu, která sestává z jádra a cukerného obalu, který je tvořen A) rapamycinem, B) jedním nebo více cukry, C) jedním nebo více pojiv. Součástí řešení tvoří rovněž způsob výroby pevné lékové formy s obsahem rapamycinu pro orální podávání, který spočívá v tom, že se jádro postříkuje suspenzí rapamycinu ve vodném roztoku, který obsahuje jeden nebo více cukrů a jedno nebo více pojiv, a pak se suší až do dosažení požadovaného množství rapamycinu, který má být na jádro nanesen.

**CZ 295276 B6**

**Pevná léková forma s obsahem rapamycinu a způsob výroby**Oblast techniky

5

Vynález se týká prostředků, které obsahují rapamycin nebo farmaceuticky přijatelné soli rapamycinu, které jsou užívány při orálním podávání indukci imunosuprese a při léčení rejekce transplantátu, reakce mezi transplantátem a hostitelem, autoimunitních onemocnění, zánětlivých onemocnění, solidních tumorů, injekcí způsobených plísněmi adultní T leukemie/lymfomatosy a hyperproliferativních vaskulárních nemocí.

10

Dosavadní stav techniky

Rapamycin je makrolidové antibiotikum, produkované *Streptomyces hygroscopicum*, které bylo nejprve odhaleno pro svoje schopnosti jako prostředek proti plísním. Nepříznivé ovlivňuje růst plísní, jako je *Candida albicans* a *Microsporum gypseum*. Rapamycin, jeho příprava a jeho antibiotická účinnost jsou spojeny v patentu US 3 929 992, z 30. prosince 1975, Suendra Sehgal et al. V roce 1977 Martel, R. R. et al. pojednávají v *Canadian Journal of Physiological Pharmacology*, 55, 48–51 (1977) o imunosupresivních schopnostech rapamycinu vůči experimentální alergické encefalitidě a adjuvantní artritidě. Zvláště pojednáno o účinnosti rapamycinu při inhibici rejekce in vivo při allotransplantaci je v r. 1989, Calne, R.Y. et al. in *Lancet*, 1989, no. 2, p. 227 and Morris, R. E. and Meiser, B. M. in *Medicinal Science Research*, 1989, No. 17, P. 609–10. Množství článků, popisuje imunosupresivní vlastnosti a inhibici rejekce u rapamycinu a byly zahájeny klinické výzkumy pro užití rapamycinu při inhibici rejekce při transplantaci u člověka.

20

Rapamycin samotný (patentu US 4 885 171) nebo v kombinaci s picibanilem (patent US 4 401 653) vykazuje protinádorovou aktivitu. R. Martel et al. [*Can. J. Physiol. Pharmacol.* 55, 48 (1977)] odhalili, že rapamycin účinný v modelu experimentální alergické encefalomyelitidy, v modelu sklerózy multiplex, v modelu adjuvantní artritidy, v modelu revmatoidní artritidy, a že účinně inhibuje tvorbu protilátek podobných IgE.

30

Imunosupresivní účinek rapamycinu je popsán v *FASEB* 3, 3411 (1989). Cyklosporin A a FK-506, jiné makrocyclické molekuly, také vykazují účinek jako imunosupresivní prostředky, tudíž, jsou výhodné při předcházení rejekce transplantátu [*FASEB* 3, 3411 (1989); R. Y. Calne et al., and *Lancet* 1183 (1978)].

35

Rapamycin vykazuje inhibici rejekce transplantátu u savců (patent US 5 100 899). Rapamycin, jeho deriváty a prekurzory, jsou také výhodné při léčení plicních zánětů (patent US 5 080 899), systémového lupus erythematosus (patent US 5 078 899), imunožánětlivých onemocnění kůže, jako je psoriáza (patent u S 5 286 730), imunožánětlivých onemocnění střev (patent US 5 286 731), očních zánětů (patent US 5 387 589), hyperproliferativních vaskulárních onemocnění jako je restenóza (patent US 5 512 781 a 5 288 711), karcinomů (patent US 5 206 018 a 4 885 171), zánětlivých onemocnění srdce (patent US 5 496 832) a při prevenci začátků insulin dependentního diabetes mellitus (patent US 5 321 009). Mimoto je rapamycin také výhodný při léčení adultní TR leukemie/lymfomu (European Patent Application 525 960 A 1) a při léčení očních zánětů (patent US 5 387 589).

45

Jelikož má rapamycin špatnou rozpustnost v oleji a vodě vyhovuje pouze několik jeho směsí. Patent US 5 516 770 a 5 530 006 popisuje intravenosní směsi rapamycinu a patent US 5 536 729 a 5 559 121 popisuje orální kapalné směsi rapamycinu.

50

Monoacylové a diacylové deriváty rapamycinu (esterifikované v poloze 28 a 43) se ukazují výhodné jako protiplísňové prostředky (patent US 4 316 885) a jsou užívány k přípravě ve vodě rozpustných prekurzorů rapamycin (patent US 4 650 803). Dohoda o číslování rapamycinu byla

55

nedávno změněna, tudíž podle Chemical Abstracts nomenclature, estery výše popsané budou v poloze 31 a 42. Patent US 5 118 678 popisuje karbamáty rapamycinu, které jsou výhodné jako imunosupresiva, protizánětlivé, protiplísňové a protinádorové prostředky. Patentu US 5 100 883 popisuje fluorované estery rapamycinu. Patent US 5 118 677 popisuje amidové estery rapamycinu. Patent US 5 130 307 popisuje aminoestery rapamycinu. Patent US 5 117 203 popisuje sulfonany a sulfamáty rapamycinu. Patent US 5 194 447 popisuje sulfonylkarbamáty rapamycinu.

SANDIMMUN (cyklosporin) je původní imunosupresivní prostředek záhy užívaný pro inhibici rejekce u allotransplantace orgánů u člověka. Cyklosporin je cyklický polypeptid, sestávající z 11 aminokyselin. Intravenosní injekční směs SANDIMMUNU(IV) je sterilní ampule, na 1 ml obsahující 50 mg cyklosporinu, 650 mg Cremophoru<sup>®</sup> EL a alkohol Ph Helv (32,9% objemových) (pod dusíkem). Pro podávání je před použitím tato směs dále zředěna 0,9% chloridem sodným pro injekční použití nebo 5% dextrózou. (Physicians' Deck Reference, 45<sup>th</sup> ed., 1991, pp. 1962–64, Medical Economics Company, Inc.). Makrolidová molekula je označována FK 506, má pravidelnou strukturu podobnou rapamycinu, v současné době také podstupuje klinické zkoumání pro inhibici rejekce orgánových allotransplantátů u člověka. FK 506 je izolována ze *Straptomyces tsuskubaensis* a je popsána v patentu US 4 894 366, Okuhara et al., ze 16. ledna 1990 R. Venkantaramanan et al., v. *Transplantation Proceedings*, 22, No. 1, Suppl. 1 pp 52–56 (únor 1990), informuje, že intravenosní injekční směs FK 506 je připravována jako roztok 10 mg/ml (FK 506 v polyoxyetylovaném ricinovém oleji (HCO–60, smáčedlo) a alkoholu. Intravenosní přípravek musí být rozpuštěn v solném roztoku nebo dextróze a podáván jako infuze po dobu 1–2 hodiny.

The Physicians' Deck Reference (45<sup>th</sup> ed., 1991, p. 2119, Medical Economics Company, Inc.) popisuje SANDIMMUN (cyklosporin) jako výhodný orální roztok v 50 ml lahvích. 25 mg kapsle obsahují 25 mg cyklosporinu, USP a alkohol, USP dehydrovaný, nejvýše 12,7 % objemových. 100 mg kapsle obsahují 100 mg cyklosporinu, USP a alkoholu, USP dehydrovaného, nejvýše 12,7 % objemových. Neaktivní složky orálních kapslí jsou kukuřičný olej, želatina, glycerol, Labrafil M 2125 CS (polyoxyetylované glykosylované glyceridy), železitá červec, sorbitol, oxid titaničitý a jiné složky. Orální roztok je výhodný v 50 ml lahvích, které obsahují 100 mg cyklosporinu, USP a Ph. Helv. alkoholu v 12,5 % objemových, rozpouštěný v olivovém oleji, Ph.Helv./Labrafil M 1994 CS/polyoxyetylované olejové glyceridy) jako vehikulum, které musí být před orálním podáním dále ředěno mlékem, čokoládovým mlékem nebo pomerančovým džusem.

IMURAN (azathioprin, dostupný z Burroughs Wellcome Co., Research Triangle Park, N.C.) je jiný orálně podávaný imunosupresivní prostředek, předepisovaný samotný nebo spolu s dalšími imunosupresivními prostředky. The Physicians' Desc Reference (45<sup>th</sup> ed., 1991, pp. 785–787, Medical Economics Company, Inc.) popisuje azathioprin jako 6–(1–methyl–4–nitroimidazol–5–yl)thio)purin, který je připravován pro orální podávání v tabletách s vyznačeným zářezem, které obsahují 50 mg azathioprinu a neaktivní složky jako laktózu, stearat hořečnatý, bramborový škrob, polyvinylpyrrolidon a kyselinu stearovou.

#### Podstata vynálezu

Podstata vynálezu tvoří pevná léková forma s obsahem rapamycinu, která sestává z jádra a cukerného obalu, který je tvořen A) rapamycinem, B) jedním nebo více cukry, C) jedním nebo více pojivky.

Předkládaný vynález se týká prostředků výhodných pro orální podávání rapamycinu. Rapamycin má imunosupresivní, protirejekční, protiplísňovou a protizánětlivou aktivitu in vivo a inhibuje růst tymocytů in vitro. Tudíž tyto prostředky jsou prospěšné při léčení nebo inhibici rejekce transplantátu jako je ledvina, srdce, játra, plíce, kostní dřev, slinivka/buňky ostrůvků/, rohovka, tenké střevo, allotransplantát kůže, xenotransplantát srdeční chlopně. Dále jsou tyto prostředky prospěšné při léčení nebo inhibici reakce mezi hostitelem a štěpem, při léčení nebo inhibici

5 autoimunitních onemocnění jako je lupus, revmatoidní artritida, diabetes mellitus, myasthenia gravis a skleróza multiplex; a zánětlivých onemocnění jako je psoriáza, zánět kůže, ekzém, seborhea, zánětlivá onemocnění střev, plicní záněty (zahrnující astma, chronickou obstrukční chorobu plicní emfyzém, akutní syndrom respirační tísně, zánět průdušek a další) a zánět uveálního ústrojí oka.

10 Rapamycin také vykazuje protinádorovou, protiplísňovou a protiproliferativní aktivitu. Prostředky, podle vynálezu, jsou tedy také účelné při léčení solidních nádorů, zahrnujících sarkomy a karcinomy jako je astrocytom, rakovina prostaty, rakovina prsu, rakovina plic z malých buněk a rakovina vaječníku; při léčení adultní T leukemie/lymfomu, infekcí způsobených plísněmi a hyperproliferativních vaskulárních nemocí jako je restenóza a ateroskleróza.

15 Předkládaný vynález také připravuje prostředky pro užití při indukci imunosuprese u savců, jak je to potřeba.

15 Prostředky, podle vynálezu, jsou připravované hlavně ve formě tablet s rapamycinem pro orální podávání, které zahrnují jádro po celém povrchu obalené rapamycinem a cukerným povlakem, který obsahuje jeden nebo více cukrů a jedno nebo více pojiv. Je výhodné pokud takové tablety obsahují 0,05 až 20 mg rapamycinu a je více výhodné, když tyto tablety budou obsahovat 0,5 až 20 mg rapamycinu.

25 Tento vynález také určuje způsob přípravy tablet s rapamycinem pro orální podávání. Tento způsob přípravy zahrnuje stříkání suspenze rapamycinu ve vodném roztoku na jádro. Vodný roztok obsahuje jeden nebo více cukrů a jedno nebo více pojiv. Způsob přípravy dále zahrnuje sušení až do žádoucího množství rapamycinu rozprášeného na jádro.

30 Cukr užívaný k výrobě cukerného povlaku popisované ve vynálezu, je cukerný produkt, jako je sacharóza získaná z řepy, cukrové třtiny nebo škrobu, sacharidy nebo polysacharidy, které jsou případně uvažovány pro přípravu cukerného povlaku. Pokud jsou při přípravě užity pevné dávkovací formy, podle vynálezu, je výhodné, aby tímto cukrem byla sacharóza.

35 Pokud jsou při přípravě tablet s rapamycinem pro orální podávání užívána pojiva, tak mohou zahrnovat arabskou gumu, tragant, kyselinu stearovou, želatinu, kasein, lecitin (fosfatidy), vápenatou sůl karboxymethylcelulózy, sodnou sůl karboxymethylcelulózy, hydroxyethylcelulózu, hydroxypropylcelulózu, ftalát hydroxypropylmethylcelulózu, metylakrylát, mikrokrystalickou celulózu, polyvinylpyrrolidon/povidon, PVC), cetostearylalkohol, cetyllový alkohol, cetyllové estery vosku, dextrany, dextrin, laktózu, dextrózu, glycerylmonoleát, glycerylmonostearát, glycerylpalmitostearát, polyoxyetylenalkylethery, polyetylglykoly, polyoxyetylenové deriváty ricinového oleje, polyoxyetylenové stearáty, polyvinylalkohol, estery sorbitanu s mastnými kyselinami.

45 V popsáných tabletách se rapamycin nachází v cukerném povlaku, který byl nanesen na jádro. Jádro může být buď farmaceuticky inertní, nebo může obsahovat farmaceuticky účinnou látku. Při popisování ve vynálezu se „cukerný obal“ týká rapamycinu, cukru a pojiv, která obalují jádro.

Dále se připravuje výhodná směs pro cukerný obal pevných tablet obsahujících 0,05 až 20 mg rapamycinu.

50 A) rapamycin v množství 0,05 až 20 mg

B) sacharóza v rozmezí 50 až 99 % hmotnosti cukerného obalu

C) jedno nebo více pojiv v rozmezí 0,1 až 10 % hmotnosti cukerného obalu

5 Ve směsích, popisovaných ve vynálezu, bude množství složek, uvedených v procentech, kolísat podle hmotnosti cukerného obalu. Cukerný obal, popisovaný ve vynálezu, bude mít hmotnost typicky kolem 50 až 200 mg. Tudíž ve výše uvedené směsi bude množství sacharózy kolem 25 mg (kolem 50 % hmotnosti cukerného obalu) pro 50 mg cukerný obal, který obsahuje 20 mg rapamycinu a 10 % (5 mg) pojiv. Podobně, procento hmotnosti sacharózy v cukerném obalu může obsahovat více než 99 % cukerného obalu, pokud 200 mg cukerného obalu obsahuje 0,05 mg rapamycinu a 0,1 % (0,2 mg) pojiv.

10 Dále se připravuje více výhodná směs pro cukerný obal pevných tablet, které obsahují 0,05 až 20 mg rapamycinu, a ve kterých cukerný obal obsahuje jako pojiva polyvinylpyrrolidon a mikrokrystalickou celulózu.

A) rapamycin v množství 0,05 až 20 mg

15 B) sacharóza v rozmezí 50 až 99 % hmotnosti cukerného obalu

C) polyvinylpyrrolidon v rozmezí 0,1 až 3,0 % hmotnosti cukerného obalu

20 Tablety s rapamycinem pro orální podávání, které obsahují výše uvedené složky, mohou být připraveny podle následujícího postupu. Při přípravě výše uvedené směsi, je při přípravě 100 mg cukerného obalu užito 40 až 60 mg vody; tato voda je během přípravy odstraněna. Stručně, rapamycin je buď drcen při použití běžných postupů drcení, např. v drticím zařízení Fitzově, nebo v kuličkovém mlýně nebo je rapamycin mikronizován za použití běžných postupů mikronizace, např. Trostova mlýnu nebo tryskového mlýnu. Rozdrcený rapamycin má typicky částice o rozměrech 10 až 40 mikrometrů a mikronizovaný rapamycin má typicky částice o rozměrech 0,5 až 10 mikrometr. Požadované množství vody je zahříváno na teplotu 65 až 70 °C, je přidána sacharóza a mícháno až je sacharóza dobře rozpuštěna. Roztok je ochlazen na 30 až 40 °C. Je přidán polyvinylpyrrolidon a energicky míchán až k rozpuštění. Ke směsi se přidá rapamycin a dobře se míchá až je rapamycin rovnoměrně rozptýlen. Přidá se mikrokrystalická celulóza a směs se míchá za vzniku stejnoměrné suspenze. Pokud je to nutné, přidá se další voda a suspenze se dále míchá během obalovacího postupu. Směs je v malých dávkách nanášena stříkáním k jádru a mezi dávkami sušena na vzduchu, až jsou vytvořeny tablety požadované velikosti. Během výrobního postupu je odstraněna většina vody, takže v každé tabletě zůstává méně než 5 % vody. V každé tabletě je přítomno typicky méně než 2 % zbylé vody. Tablety s rapamycinem pro orální podávání 25 30 35 mohou být popřípadě obaleny barevným povlakem, následovaným cukerným povlakem. Barevný povlak typicky obsahuje cukry jako je sacharóza a barvivo je oxid titaničitý. Lesklý povlak obsahuje karnaubský vosk, který může být použit jako disperse v rozpouštědle, jako např. lakový benzín.

40 Pokud je jádro farmaceuticky inertní, je to typicky placebo, které může obsahovat laktózu, mikrokrystalickou celulózu, PEG-6000 a jiná pojiva a plniva. Jádro může být těsně uzavřené se šelakem, jako prevence přídavného roztoku během obalovacího postupu. Cukerný obal může být také v obalovacím procesu umístěn svrchu předchozího šelakového obalu.

45 Cukerný obal, popisovaný ve vynálezu, může být typicky připravován o hmotnosti 50 až 200 mg. Užitím zde výše popsaného postupu, může být zhotoven z následujících složek 100mg cukerný obal, který obsahuje 0,05 až 20 mg rapamycinu.

50 A) rapamycin v množství 0,05 až 20 mg

B) sacharóza v množství 50 až 99 mg

C) polyvinylpyrrolidon v množství 0,2 až 1,0 mg

55 D) mikrokrystalická celulóza v množství 0,1 až 3,0 mg

E) voda v množství 40 až 60 mg (z větší části během postupu odstraněna)

5 Je předpokládáno, že pokud jsou prostředky, podle vynálezu, užity jako imunosupresivní nebo protizánětlivý prostředek. Mohou být podávány spolu s jedním nebo více dalšími imunoregulačními prostředky. Tak jsou zahrnuty, ale nejsou limitovány, další chemoterapeutické prostředky: azathioprin, kortikosteroid jako je prednison a metylprednisolon, cyklofosfamid, cyklosporin A, FK-506, OTK 3 a ATG. Kombinací jednoho nebo více prostředků, podle vynálezu, s takovými dalšími léky nebo prostředky pro indukci imunosuprese nebo léčbu zánětlivých stavů, může  
10 být z těchto prostředků pro dosažení žádoucího účinku potřebné menší množství. Základní pro takovou kombinaci léčby byl zaveden Stepkowskim, který ukazuje výsledky, že užití kombinace rapamycinu a cyklosporinu A v subterapeutických dávkách významně prodlužuje dobu přežití u allotransplantace srdce (Transplantation Proc. 23:507/1991).

15 Potřebné dávkování se může měnit podle závažnosti přítomných symptomů a subjektivních příznaků léčených. Navrhované denní dávky rapamycinu budou 0,05 až 25 mg, pokud je rapamycin užit v terapeutické kombinaci je výhodná navrhovaná denní dávka 0,05 až 10 mg a 1 až 25 mg, pokud je rapamycin užit monoterapii.

20 Léčení bude obvykle začínat malými dávkami, méně než optimální dávka sloučeniny. Poté je dávka zvyšována až, za daných okolností, k optimálnímu účinku. Přesné dávky budou stanoveny podávajícím lékařem, opírajícím se o zkušenosti s individuálními potřebami léčeného. Obecně, prostředky podle vynálezu, jsou většinou žádoucně podávány v koncentraci, která bude hlavně  
25 skýtat účinné výsledky bez způsobení nějakého škodlivého nebo zhoubného vedlejšího účinku.

Prostředek v tabletách pro orální podávání, může být také použit k přípravě tablet pro orální podávání, které obsahují deriváty rapamycinu. Tyto zahrnují, ale nejsou limitovány, estery rapamycinu, karbamáty, sulfáty, ethery, oximy, uhličitany, jako ty, které jsou dobře popsány v patentové literatuře.

30 Vynález bude osvětlen následujícími příklady.

#### Příklady provedení vynálezu

35

##### Příklad 1

40 Dále je popsána příprava a hodnocení 3,0 mg tablet s rapamycinem, které obsahují 100 mg cukerného obalu.

Předpis:

<u>Složky*</u>	<u>Množství</u>
Rapamycin	3,06 mg
Sacharóza	97,41 mg
Polyvinylpyrrolidon	0,510 mg
Mikrokrytalická celulóza	1,020 mg
Voda	54,92 mg

45 \*V tomto množství započítané 2 % přebytku, které jsou považovány za výrobní ztráty.

## Návody k přípravě:

1. Voda byla ohřata na 65 až 70 °C, byla přidána sacharóza a dobře míchaná až do rozpuštění. Roztok byl zchlazen na 30 až 40 °C.
2. Byl přidán polyvinylpyrrolidon a energicky míchán až do rozpuštění.
3. Rozdrcený a mikronizovaný rapamycin byl přidán ke směsi a dobře míchán za vzniku rovnoměrné disperze rapamycinu.
4. Byla přidána mikrokrystalická celulóza a směs byla míchána za vzniku rovnoměrné suspenze.
5. Výsledný roztok byl nanesen po částech a farmaceuticky inertní jádro a mezi dávkami sušen na vzduchu.

## Hodnocení

- 6 opicím rodu *Cynomolgus*, které jsou níže uváděny v seznamu jako A–C, byl podáván výše uvedený prostředek v dávkách 3 mg rapamycinu jedné opici a v udaném čase po podání byly určovány následující koncentrace rapamycinu v séru.

Koncentrace rapamycinu(nanogram/ml)/počet opic

Čas /v h/	A	B	C
0	0.00	0.00	0.00
0.25	4.53	0.00	1,01
0.5	7.85	0.49	2.26
1.0	8.43	1.12	4.02
2	4.51	1.58	4.34
4	3.94	2.68	2.76
8	6.50	5.33	6.67
12	6.01	3.88	5.25
16	5.31	3.69	5.04
24	3.94	3.40	4.96

Získané výsledky ukazují, že sérové koncentrace rapamycinu byly zaznamenány po podání tablet pro orální podávání, zastoupených v tomto vynálezu.

## Příklad 2

0,5 mg tablety s rapamycinem pro orální podávání, které obsahují 100 mg cukerného obalu, byly připraveny podle postupu popsaném v příkladu 1. Následně je uveden seznam množství užitých složek.

Předpis:

<u>Složky*</u>	<u>Množství</u>
Rapamycin	0,510 mg
Sacharóza	99,96 mg
Polyvinylpyrrolidon	0,510 mg
Mikrokrystalická celulóza	1,020 mg
Voda	54,92 mg

5 \*V tomto množství započítané 2 % přebytku, které jsou považované za výrobní ztráty.

Příklad 3

10 1,0mg tablety s rapamycinem pro orální podávání, které obsahují 100 mg cukerného obalu, byly připraveny podle postupu popsáném v příkladu 1. Následně je uveden seznam množství užitých složek.

Předpis

<u>Složky*</u>	<u>Množství</u>
Rapamycin	1,02 mg
Sacharóza	99,45 mg
Polyvinylpyrrolidon	0,510 mg
Mikrokrystalická celulóza	1,020 mg
Voda	54,92 mg

\*V tomto množství započítané 2 % přebytku, které jsou považované za výrobní ztráty.

20 Příklad 4

5,0mg tablety s rapamycinem pro orální podávání, které obsahují 100 mg cukerného obalu, byly připraveny podle postupu popsáném v příkladu 1. Následně je uveden seznam množství užitých složek.

25 Předpis

<u>Složky*</u>	<u>Množství</u>
Rapamycin	5,10 mg
Sacharóza	95,37 mg
Polyvinylpyrrolidon	0,510 mg
Mikrokrystalická celulóza	1,020 mg
Voda	54,92 mg

\*V tomto množství započítané 2 % přebytku, které jsou považované za výrobní ztráty.

30

Příklad 5

35 7,5mg tablety s rapamycinem pro orální podávání, které obsahují 100 mg cukerného obalu, byly připraveny podle postupu popsáném v příkladu 1. Následně je uveden seznam množství užitých složek.

Předpis:

<u>Složky*</u>	<u>Množství</u>
Rapamycin	7,65 mg
Sacharóza	92,82 mg
Polyvinylpyrrolidon	0,510 mg
Mikrokrystalická celulóza	1,020 mg
Voda	54,92 mg

\*V tomto množství započítané 2 % přebytku, které jsou považované za výrobní ztráty.

5

Příklad 6

10 mg tablety s rapamycinem pro orální podávání, které obsahují 100 mg cukerného obalu, byly připraveny podle postupu uvedeném v příkladu 1. Následně je uveden seznam množství užitých složek.

Předpis:

<u>Složky*</u>	<u>Množství</u>
Rapamycin	10,2 mg
Sacharóza	90,27 mg
Polyvinylpyrrolidon	0,510 mg
Mikrokrystalická celulóza	1,020 mg
Voda	54,92 mg

15

\*V tomto množství započítané 2 % přebytku, které jsou považované za výrobní ztráty.

20

## PATENTOVÉ NÁROKY

1. Pevná léková forma s obsahem rapamycinu, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že sestává z jádra a cukerného obalu, který je tvořen

25

- A) rapamycinem,
- B) jedním nebo více cukry,
- C) jedním nebo více pojivy.

30

2. Pevná léková forma podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že průměrná velikost částic rapamycinu je 0,5 až 400 mikrometrů.

3. Pevná léková forma podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že sestává z jádra a cukerného obalu, který je tvořen

35

- A) rapamycinem v množství 0,05 až 20 mg,
- B) sacharózou v množství 50 až 99 % hmotnosti cukerného obalu,
- C) jedním nebo více pojivy v rozmezí 0,1 až 10 % hmotnosti cukerného obalu.

40

4. Pevná léková forma podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že sestává z jádra a cukerného obalu, který je tvořen
- 5 A) rapamycinem v množství 0,05 až 20 mg,  
B) sacharózou v množství 50 až 99 % hmotnosti cukerného obalu,  
C) polyvinylpyrrolidonem v rozmezí 0,2 až 1,0 % hmotnosti cukerného obalu a  
D) mikrokrystalickou celulózu v rozmezí 0,1 až 3,0 % hmotnosti cukerného obalu.
- 10 5. Pevná léková forma podle nároku 4, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že obsahuje polyvinylpyrrolidon v množství 0,5 % hmotnosti cukerného obalu.
6. Pevná léková forma podle nároku 4, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že obsahuje mikrokrystalickou celulózu v množství 1 % hmotnosti cukerného obalu.
- 15 7. Pevná léková forma podle nároku 4, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že obsahuje
- A) rapamycin v množství 0,5 mg,  
B) sacharózu v rozmezí 95 až 99 % hmotnosti cukerného obalu,  
20 C) polyvinylpyrrolidon v množství 0,5 % hmotnosti cukerného obalu a  
D) mikrokrystalickou celulózu v množství 1 % hmotnosti cukerného obalu.
8. Pevná léková forma podle nároku 4, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že obsahuje
- 25 A) rapamycin v množství 1 mg,  
B) sacharózu v rozmezí 94 až 99 % hmotnosti cukerného obalu,  
C) polyvinylpyrrolidon v množství 0,5 % hmotnosti cukerného obalu a  
D) mikrokrystalickou celulózu v množství 1 % hmotnosti cukerného obalu.
- 30 9. Pevná léková forma podle nároku 4, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že obsahuje
- A) rapamycin v množství 3 mg,  
B) sacharózu v rozmezí 90 až 99 % hmotnosti cukerného obalu,  
C) polyvinylpyrrolidon v množství 0,5 % hmotnosti cukerného obalu a  
35 D) mikrokrystalickou celulózu v množství 1 % hmotnosti cukerného obalu.
10. Pevná léková forma podle nároku 4, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že obsahuje
- A) rapamycin v množství 5 mg,  
40 B) sacharózu v rozmezí 85 až 98 % hmotnosti cukerného obalu,  
C) polyvinylpyrrolidon v množství 0,5 % hmotnosti cukerného obalu a  
D) mikrokrystalickou celulózu v množství 1 % hmotnosti cukerného obalu.
11. Pevná léková forma podle nároku 4, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že obsahuje
- 45 A) rapamycin v množství 7,5 mg,  
B) sacharózu v rozmezí 80 až 97 % hmotnosti cukerného obalu,  
C) polyvinylpyrrolidon v množství 0,5 % hmotnosti cukerného obalu a  
50 D) mikrokrystalickou celulózu v množství 1 % hmotnosti cukerného obalu.

12. Pevná léková forma podle nároku 4, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje
- A) rapamycin v množství 10 mg,
  - 5 B) sacharózu v rozmezí 75 až 96 % hmotnosti cukerného obalu,
  - C) polyvinylpyrrolidon v množství 0,5 % hmotnosti cukerného obalu a
  - D) mikrokrystalickou celulózu v množství 1 % hmotnosti cukerného obalu.
13. Způsob výroby pevné lékové formy s obsahem rapamycinu pro orální podávání podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se jádro postříkuje suspenzí rapamycinu ve vodném roztoku, který obsahuje jeden nebo více cukrů a jedno nebo více pojiv a pak se suší až do dosažení požadovaného množství rapamycinu, který má být na jádro nanesen.
14. Způsob podle nároku 13, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se při přípravě cukerného obalu
- 15 A) rapamycin drtí nebo mikronizuje za vzniku rapamycinu s průměrným rozměrem částic 0,5 až 400 mikrometrů,
  - B) jeden nebo více cukrů se přidá do vody s teplotou 65 až 70 °C až do rozpuštění cukrů,
  - C) roztok se ochladí na 30 až 40 °C,
  - 20 D) přidá se první pojivo a roztok se míchá do rozpuštění,
  - E) přidá se drcený rapamycin a vodný roztok se míchá do vzniku homogenní disperze,
  - F) popřípadě se přidá jedno nebo více dalších pojiv a směs se míchá do vzniku homogenní suspenze,
- 25 suspenze se rozprašuje na jádro a suší až do nanesení požadovaného množství rapamycinu na jádro.
15. Způsob podle nároku 13 nebo 14, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se jako první pojivo v cukerném obalu použije polyvinylpyrrolidon a jako druhé pojivo se použije mikrokrystalická celulóza.
- 30 16. Způsob podle některého z nároků 13 až 15, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se jako cukr použije sacharóza.
- 35 17. Způsob podle nároku 16, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že množství sacharózy je 50 až 99 % hmotnosti sušeného cukerného obalu.
- 40 18. Způsob podle některého z nároků 13 až 17, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že množství použitého polyvinylpyrrolidonu jako pojiva je 0,2 až 1 % hmotnosti sušeného cukerného obalu.
- 45 19. Způsob podle nároku 18, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se jako pojivo použije mikrokrystalická celulóza v množství 0,1 až 3 % hmotnosti sušeného cukerného obalu.

---

Konec dokumentu

---