

PŘÍHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **16.05.2001**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **18.05.2000**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/10024451**

(33) Země priority: **DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14.05.2003**
(Věstník č. 5/2003)

(86) PCT číslo: **PCT/EP01/05555**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/087265**

(21) Číslo dokumentu:

2002 - 3969

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 9/08

A 61 K 9/19

A 61 K 47/12

A 61 K 47/26

A 61 K 47/40

(71) Přihlašovatel:

ZENTARIS AG, Frankfurt, DE;

(72) Původce:

Bauer Horst, Hersbruck, DE;

Damm Michael, Rödermark, DE;

Sarlikiotis Werner, Peania, GR;

(74) Zástupce:

Čermák Karel Dr., Národní třída 32, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Farmaceutická forma pro podávání peptidů,
způsoby její výroby a použití**

(57) Anotace:

Řešení se týká farmaceutické formy podávání, vhodné k parenterálnímu použití, která obsahuje v rozpuštěné nebo dispergované formě peptidy se sklonem k agregaci. Peptidy jsou ve formě svých acetátových, glukonátových, glukuronátových, laktátových, citrátových, askorbátových, benzoátových nebo fosfátových solí. Tyto formy podávání navíc obsahují jednu z výše uvedených solí jako volné kyseliny. Způsob výroby a použití této farmaceutické formy podávání.

Farmaceutická forma podávání, způsob její výroby a použití

Oblast techniky

Vynález se týká galenických forem pro parenterální použití peptidů, které mají sklon k agregaci, zejména LHRH analogů, resp. LHRH antagonistů a agonistů, jakož i způsobu jejich výroby a použití. Zejména se vynález týká farmaceutické formy podávání, vhodné k parenterálnímu použití, která obsahuje v rozpuštěné nebo dispergované formě peptidy se sklonem k agregaci, způsobu její výroby a použití.

Dosavadní stav techniky

Z EP 0 299 402 je známo použít farmaceuticky účinné deka-peptidy, jako SB-030, SB-075(cetrorelix) a SB-088 ve formě jejich farmaceuticky přijatelných, netoxických adičních solí kyselin, jako jsou hydrochloridy, hydrobromidy, sírany, fosfáty, fumaráty, glukonáty, tanáty, maleáty, acetáty, citráty benzoáty, sukcináty, algináty pamoáty, askorbáty a tartráty atd.

Z JP 06321800-A je dále znám lyofilizovaný peptidový nebo proteinový přípravek, který obsahuje glukonátové soli jako stabilizátory. V příkladu obsahuje roztok 2,5 % glukonátu hořečnatého, přičemž jako účinná látka jsou popsány vasopressin, LHRH a insulin. Z literatury je mimo jiné z publikací Powell, M.F., Pharmaceutical Research, 1258-1263(8) 1991; Dathe M., Int. J. Peptide Protein Res. 344-349(36) 1990 a Szejtli, J. Pharmaceutical Technology International 16-22, 1991, známo, že oligopeptidy a sice zvláště takové, které mají kyselinoamidovou funkci, mají sklon k tvorbě gelu.

V EP 0 611 572 je popsán způsob výroby lyofilizátu z peptidu s 3-15-aminokyselinami, podle kterého se 100 až 10 000 hmotn. dílů peptidu rozpustí v kyselině octové a zředí se s látkami, jako je manit, jakož i následně se lyofilizuje, aby se získal sterilně filtrovaný lyofilizát peptidu a zabránilo se tvorbě gelu. V DE OS 195 42 873 jsou popsány komplikovaně složené farmaceutické formy podávání ve formě mikročástic, přičemž se používá trojblokový ABA-kopolymer, jehož blok A je polymer z mléka a glykolové kyseliny a jehož polymer B je představuje polyethylenglykolový řetězec, spolu s přísadou ze skupiny sérových proteinů, polyaminokyselin, cyklodextrinů, cyclodextrinových derivátů, sacharidů, aminového cukru, aminových kyselin, detergentů nebo uhlíkatých kyselin, jakož i směsí těchto látek. Popsané mikročástice mají i po uzavření malých resp. na agregaci citlivých polypeptidových množství polypeptid po delší dobu kontinuálně uvolňovat.

V DD 141 996 se popisuje výroba lékových forem nativního LHRH, které jsou stabilní po delší dobu a odpovídají požadavkům na parenterálně aplikovatelný preparát. Přitom je těžištěm zlepšení trvanlivosti těchto preparátů (str. 2, řádky 19 až 23). K filtrovatelnosti roztoků se nic neuvádí. Kromě toho se k zlepšení trvanlivosti používají také pufrové látky (také kyselina octová), aby se nastavila oblast pH 3,5 až 6,5. Problém z vytvořených peptidových solí vyrobit sterilní lyofilizáty se tam neřeší. V EP 0 175 506 se vodný roztok peptidu ošetří 1N kyselinou octovou a poté se lyofilizuje, aby se obdržela acetátová sůl peptidu. Předmětem této přihlášky je tedy syntéza peptidových solí.

Ukázalo se ale, že u známých acetátových solí peptidů, náchylných k agregaci, jako např. LHRH-antagonistů je výroba sterilních roztoků k parenterálnímu použití pomocí filtrace,

speciálně při vysokých koncentracích, sice možná, ale mohou se tvořit agregáty po rozpuštění lyofilizátů krátce před injekcí. Agregáty vedou jen ke koncentračně závislému snížení biodostupnosti od koncentrace peptidu 0,5 mg/ml.

Uvedený problém se nevyskytuje jenom u injekčních roztoků, které se aplikují kvůli rychlému uvolnění účinné látky, nýbrž pozoruje se také u injekčních preparátů, které vykazují zpožděné uvolňování. Tak mohou peptidy zabudované v matricích, které mají řídit uvolňování účinné látky, na základě svého sklonu k agregaci vykazovat nežádoucně nízké uvolňování. Tím také klesá biodostupnost.

Vycházejí ze skutečnosti, že výhodná aplikace farmaceuticky účinných peptidů jako LHRH agonistů a antagonistů, například antarelixu a cetorelixu, je parenterální léková forma, existuje potřeba přípravy stabilních injekčních preparátů s přijatelnou biodostupností, které se dají výhodně vyrábět, sterilně filtrovat a konfekcionovat. To platí zejména o injekčních preparátech ve formě rekonstituovaných lyofilizátů z rozpustných peptidových solí a pro mikročástice, mikrokapsle nebo implantáty.

Má to ještě větší význam z hlediska stále známějších všestranných oblastí použití LHRH antagonistů.

Širší výběr parenterálně, zejména podkožně vstřikovatelných stabilních peptidových roztoků z hlediska rychle rostoucích indikačních oblastí těchto tříd látek je žádoucí.

Podstata vynálezu

Nyní byly vyvinuty farmaceutické, k parenterálnímu použití vhodné formy podávání, které obsahují peptidy se sklonem k agregaci v rozpuštěné nebo dispergované formě, které podle vynálezu spočívají v tom, že peptidy jsou ve formě svých acetátových, glukonátových, glukoronátových, laktátových, citrátových, askorbátových, benzoátových nebo fosfátových solí a že tyto formy podávání navíc mohou obsahovat jednu z výše uvedených kyselin jako volné kyseliny, jakož i popřípadě další přísady a pomocné látky ze třídy kyselin, povrchově aktivních látek, polymerů, lipidů nebo cukrů.

Tyto farmaceutické formy podávání mohou být ve vodě nebo ve vodných směsích rozpouštědel v rozpuštěné nebo dispergované formě.

Podle další formy provedení vynálezu mohou být farmaceutické formy podávání také ve fyziologicky snesitelném oleji, s výhodou v triglyceridech (neutrální oleje, Miglyol®) se střední délkou řetězce, popřípadě v ricinovém oleji, sezamovém oleji, bavlníkovém oleji, kukuřičném oleji, oleji z burských oříšků, olivovém oleji nebo ve směsích těchto olejů v rozpuštěné nebo dispergované formě.

U použitých peptidů se jedná o LHRH antagonisty antidy, A-75998, ganirelix a nal-glu-antagonist, zejména ale o cetorelix, antarelix, jakož i o antagonisty podle patentů US 5 942 493 a DE 19911771.3.

Jako kyseliny ve funkci pomocné látky se použijí glukonová kyselina, glukuronová kyselina, galakturonová kyselina, glukarová kyselina, citrónová kyselina, askorbová kyselina a aminové kyseliny.

Tím je možné potlačit agregaci peptidu a tak splnit požadavky na preparát s dobrou biodostupností, tak obohatit arzenál léčiv a to pomocí účinné galenické technologie.

Dále bylo s překvapením zjištěno, že přísada glukonové, glukuronové, citrónové, mléčné resp. askorbové kyseliny kromě toho podstatně zlepšuje stabilitu různých cetorelixových solí.

Podle vynálezu je tak možná bezproblémová výroba a konfekcionace sterilně filtrovaných, stabilních preparátů.

S výhodou se navíc přidávají vhodné pomocné látky. Tyto pomocné látky mohou být kyseliny, povrchově aktivní látky, polymery, lipidy nebo cukr. Příklady na kyseliny jsou glukonová kyselina, glukuronová kyselina, galakturonová kyselina, glukarová kyselina, mléčná kyselina, citrónová kyselina, askorbová kyselina a aminokyseliny. Jako povrchově aktivní látky se dají použít polyethylenglykol-12-(hydroxy)-stearát (Solutol®), polyoxyethylenricinoleát (Cremophor®), polysorbáty, poloxamery, fosfolipidy, lecithiny nebo benzalkoniumchlorid. Vhodné polymery jsou albuminy, polyethylenglykoly, celulóзовé deriváty, škrobové deriváty nebo polyvinylpyrrolidon. Příklady cukrů jsou cyklodextriny nebo cyklodextrinové deriváty. I tzv. chaotropní látky, jako močovina, mohou sloužit jako přísady resp. pomocné látky.

Oblast použití přípravků podle vynálezu leží zvláště v prevenci a terapii všech na sexuálních hormonech závislých stavů a onemocnění ovlivnitelných LHRH analogy, tj. LHRH agonisty a LHRH antagonisty.

Přitom je nutno vyzdvihnout benigní hyperplasii prostaty, karcinom prostaty, pubertas praecox, hirsutismus, hyperplasie endometria, jakož i jejich doprovodné projevy, karcinomu endometria, in vitro oplodnění (IVF/COS/ART), antikoncepce, premenstruační syndrom (PMS), myomatosa ureteru, karcinom hrudníku, obstrukce vejcovodu (PTO), rakovina vaječníku, karcinom dělohy. Jako LHRH antagonisté se pro složení podle vynálezu zvláště upřednostňují následující látky: cetorelix, antarelix, antidy, A-75998, ganirelix, nal-glu antagonista, jakož i LHRH antagonisté podle patentů US 5 942 493 a DE 19911771.3.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Pomocí polarizační mikroskopie se prováděly agregační pokusy s roztoky různých cetorelixových solí bez, resp. s přísadou pomocných látek. Agregované peptidové roztoky vykazují v polarizačním mikroskopu se zkříženými polarizátory obrazy, které jsou velmi podobné obrazům struktur z kapalných krystalů. Naproti tomu bezagregátové roztoky takové účinky nemají.

Tabulka 1: Vliv přísady glukonové kyseliny na agregační chování cetorelix-acetátových roztoků

Koncentrace cetorelix- acetátu [mg/ml]	Glukonová kyselina v rekonstitučním médiu	Hodnota pH	Dny bez agregace
2,5	0	4,7	1
2,5	0,0071	4,5	2
2,5	0,071	3,7	2
2,5	0,71	3,1	12

Tím způsobí přísada glukonové kyseliny zlepšení stability cetorelix-acetátových roztoků tím, že agregace se zpozdí nebo se jí zabrání.

Další pokusy se koncentrují na cetorelix-glukonát bez resp. s přísadou glukonové kyseliny. Nejdůležitější výsledky jsou shrnuty v tabulce 2.

Tabulka 2: Agregační chování různých roztoků, které byly vyrobeny z volně loženého cetorelix-glukonátu.

Přísada glukonové kyseliny	ano		ne	
Koncentrace cetorelixu [mg/ml]	pH	Dny bez agregace	pH	Dny bez agregace
2,5	3,0	>30		
5	3,6	4	4,8	1
5	3,8	4	4,7	1
7,5	3,4	1	4,7	0
7,5	3,7	1	4,8	0

Cetrorelix-glukonát tím nabízí výhody ve srovnání s acetátovou solí. Přídavek glukonové kyseliny zvyšuje trvanlivost cetrorelix-glukonátových roztoků.

Kromě toho byl testován stabilizující vliv glukuronové kyseliny na cetrorelix-acetátové roztoky a jako další sůl také cetrorelix-glukoronát na své agregační chování. Výsledky jsou shrnuty v tabulce 3.

Tabulka 3: Agregační chování různě koncentrovaných roztoků cetrorelix-acetátu a cetrorelix-glukoronátu bez resp. s přísadou glukuronové kyseliny.

Forma soli	Přídavek glukuronové kyseliny Koncentrace cetrorelixu [mg/ml]	ano		ne	
		pH	Dny bez agregace	pH	Dny bez agregace
Acetát	2,5	3,0	>21	4,7	0
Acetát	5	3,0	0		
Glukoronát	2,5	2,9	>30	4,5	3
glukoronát	5	2,7	>30	4,6	0

I náhradou acetátové soli glukoronátovou solí se dají získat významná zlepšení co se týče agregační stability cetrorelixových roztoků podobně jako s glukonátovou solí. Přísadou glukuronové soli k cetrorelix-glukonátovým roztokům se může ještě dále zlepšit agregační stabilita těchto roztoků.

Tabulka 4: Doba bez agregace ve dnech u cetorelixacetátových roztoků po přidavku 10% α -cyklodextrinu, 20% hydroxypropyl- β -cyklodextrinu resp. 20% γ -cyklodextrinu.

Koncentrace cetorelixacetátu [mg/ml]	α -cyklodextrin	hydroxypropyl- β -cyklodextrin	γ -cyklodextrin
2,5	7	24	98 + (168,182, 189)
5	0	7	31 + (140,147, 182)
7,5	0	10	5 + (20,20,20)
10	0	2	2 + (4,4,4)
15		0	0

Přídavkem hydroxypropyl- β -cyklodextrinu a zejména γ -cyklodextrinu se dá podstatně zlepšit agregační stabilita cetorelixacetátových roztoků.

Tabulka 5: Doba bez agregace ve dnech u 2,5 mg/ml cetorelixglukoátových roztoků po přidavku α -cyklodextrinu, hydroxypropyl- β -cyklodextrinu resp. γ -cyklodextrinu.

Typ cyklodextrinu	Koncentrace cyklodextrinu %	Dny bez agregace
γ -cyklodextrin	20	182
	6,8	126
hydroxypropyl- β - cyklodextrin	20	189
	6,8	91
α -cyklodextrin	10	140
	5	1

Přidáním hydroxypropyl- β -cyklodextrinu, resp. γ -cyklodextrinu se dá také výrazně zlepšit agregační stabilita cetorelixglukonátových roztoků.

Tabulka 6: Doba bez agregace ve dnech u cetorelixacetátových roztoků s přísadou polyvinylpyrrolidonu (Kollidon® 12 PF resp. 17PF).

Koncentrace Cetorelixu [mg/ml]	Koncentrace Kollidonu® [%]	Dny bez agregace s Kollidonem® 12PF	Dny bez agregace s Kollidonem® 17PF
2,5	0	0	0
	5	1	2
	10	1	2
	15	77	63
	20	84	98
5	15	0	1
	20	0	1

I přidáním různých polyvinylpyrrolidonových typů se dá podstatně zlepšit agregační stabilita cetorelixacetátových roztoků.

Tabulka 7: Agregáčnı chování cetorelixacetátových roztoků za přísady různých pomocných látek posuzované pomocí polarizační mikroskopie a podle optického vzhledu

Pomocná látka	Koncentrace pomocné látky	Koncentrace Cetrorefixu	Agregace (mikroskopie)	Vzhled
Solutol® HS 15	5,00 %	2,5 mg/ml	ano po 14 dnech	Čirý roztok
	10,00 %	2,5 mg/ml	≥112 dní bez agregace	Čirý roztok
	20,00 %	2,5 mg/ml	≥112 dní bez agregace	Čirý roztok
Cremophor®EL	5,00 %	2,5 mg/ml	ano po 10 dnech	Čirý roztok
	10,00 %	2,5 mg/ml	≥112 dní bez agregace	Čirý roztok
	20,00 %	5,0 mg/ml	ano po 1 dni	Čiré, viskóznı
L-glutaminová kyselina	0,80 %	2,5 mg/ml	ano po 2 dnech	Čirý roztok pH 3,8
Glukarová kyselina	2,50 %	2,5 mg/ml	≥12 dní bez agregace	Čirý roztok pH 2,5
Galakturonová kyselina	2,50 %	2,5 mg/ml	≥12 dní bez agregace	Čirý roztok pH 2,6

Příklad 2

Volně ložený cetorelix se rozpustı v 30% octové kyselině v koncentraci 10 mg/ml a vodným roztokem přísad se zředı na konečnou koncentraci 1 mg/ml peptidu v 3% octové kyselině. Tento roztok se potom sterilizuje a lyofilizuje (5 mg na ampuli).

Po rekonstrukci těchto lyofilizátů se roztoky (2,5 mg/ml cetorelixu) prošetří na tvorbu agregátu a chování z hlediska uvolňování:

- polarizační mikroskopie (pol. mik.): dny bez agregace,
- filtrovatelnost v %:
Roztoky cetorelixu se vyrobí podle normalizovaného způsobu a filtrují se přes filtr 0,22 μm resp. 0,45 μm pomocí odstředování. Koncentrace cetorelixu ve filtrátu se bude stanovovat pomocí HPLC a bude se uvádět jako procentická hodnota, vztažená na výchozí koncentraci před filtrací (filtrovatelnost v %).
- uvolňování in vitro krátká forma (RRS uvolňování v Ringerově roztoku; procenta uvolněná po 1 h a po 6 h;
Chování z hlediska uvolňování in vitro se stanovuje průtočným způsobem pomocí Ringerova roztoku jako média při 37 °C. měření koncentrace probíhá pomocí HPLC. Cetorelixové vzorky odpovídající 10 mg cetorelixové báze se zváží v průtočné buňce, zředí se 4 ml vody a míchají se 10 min. Po přidání 6 ml Ringerova roztoku ke vzorku se za míchání současně tokem 0,5 ml/min Ringerova roztoku čerpá skrz průtočnou buňku.
- Pokus na krysách: zbylá část cetorelixu ve svalovině v % z aplikované dávky 168 h po injekci.

V tabulce 8a jsou uvedeny některé dávky cetorelix-acetátového lyofilizátu a odpovídající výsledky testu z toho vyrobených cetorelixacetátových roztoků 2,5 mg/ml.

Tabulka 8a:

Dávky lyofilizátu cetorelixacetátu (5 mg	Pol.mik. dní bez agregace	0,22 µm filtro- vatelný	RRS [%] po		Krysa % i.m. po
Pomocné látky		[%]	1 h	6 h	168 h
Jen manit (= kontrola)	0				cca 55
Solutol®/manit	48	100			
Cremophor®/manit	46	101			
Solutol®/alanin	16	98	17	24	
Solutol®/alanin/glukonová kyselina	19	101	57	68	5,7
Solutol®/manit/glukonová kyselina	>45	100	84	88	3,8
Cremophor®/manit/glukonová kyselina	>45	101			
Solutol®/tryptofan/manit	Nemožné				
Solutol®/tryptofan/glukonová kyselina	6				9,6
Cyklodextrin mol. poměr 1:10/manit	2	101	16	27	10
Cyklodextrin mol. poměr 1:10/manit/glukonová kyselina	>45	102	68	74	
Cyklodextrin mol. poměr 1:30/manit	17	100	68	76	
Cyklodextrin mol. poměr 1:10/alanin/glukonová kyselina	5	101	39	52	6,3
Manit/citrónová kyselina	1	102	45	53	
Solutol®/manit/citrónová kyselina	>36	100	84	91	7,4
Solutol®/alanin/citrónová kyselina	1	99	47	54	

Dávky lyofilizátu cetorelixacetátu (5 mg	Pol.mik. dní bez agregace	0,22 μ m filtro- vatelný	RRS [%] po		Krysa % i.m. po
Pomocné látky		[%]	1 h	6 h	168 h
Solutol®/glycin	>36	97	24	31	
Solutol®/močovina	21	100	32	40	
Solutol®/glycin/glukonová kyselina	>36	99	82	89	
Solutol®/močovina/glukonová kyselina	>36	100			
Cremophor®/alanin/glukonová kyselina	(36)				
Cremophor®/močovina/glukonová kyselina	(36)				
Pluronic® F127/manit	1				
5% Tween®80/manit	>16				
Polyethylenglykol 4000/manit	1				
Dextran/manit	1				
Fenylrtuťový acetát/manit	2				

Z uvedených příkladů je patrné, že u mnoha testovaných pomocných látek z různých tříd látek (povrchově aktivní látky, kyseliny, aminokyseliny, polymery, cukry, cukrové alkoholy, cyklodextriny, konzervační prostředky) jednotlivě nebo ve směsích těchto pomocných látek se dají dosáhnout stabilizující účinky in vitro (polarizační mikroskopie, filtrovatelnost, uvolňování in vitro) a in vivo. Tato snížená agregační tendence a tím zlepšené uvolňování účinných látek in vitro vede i u experimentů na krysách k zlepšené biodostupnosti peptidové účinné látky a tím k nižšímu zbytkovému obsahu ve svalovině krys.

Další in vitro a in vivo data o dávkách s různými cetorelixovými solemi bez resp. s přísadou stabilizujících pomocných látek jsou uvedeny v následující tabulce 8b.

Tabulka 8b:

Cetrorelixové soli (rekonstituované s vodou)	Konc. Cetro- relixu Z lyo	Pol.mik. dní bez agregace	RRS [%] po		Krysa % i.m. po
Pomocné látky	Mg/ml		1 h	6 h	168 h
Acetát	2,5	0	12	24,5	cca 55
Acetát	2,5	0	13	35,9	cca 55
Acetát	5	0	10	35	
Acetát s glukonovou kyselinou rekonstituovaný	2,5	18	50	63,2	15,2
Acetát + Kollidon® 12 PF	2,5	84	15	43,4	20,2
Acetát + Kollidon® 17 PF	2,5	98	22	50,6	
Acetát + benzalkoniumchlorid	2,5		6,3	30,3	
Acetát + fosfolipidy	2,5		7,3	23,3	
Acetát+γ-cyklodextrin (1:10)	2,5		22,6	44,5	10
Acetát+γ-cyklodextrin (1:30)	2,5		28	56,7	
Acetát+γ-cyklodextrin (1:50)	2,5		35,1	56,6	
Acetát+γ-cyklodextrin (1:90)	2,5	>168	34,5	60,2	3,6
Acetát+γ-cyklodextrin (1:90)	5	140	19	47,8	
Acetát+γ-cyklodextrin (1:90)	7,5	20			
Acetát+γ-cyklodextrin (1:90)	10	4			45,2
Acetát s glukonovou kyselinou rekonstituovaný	15				49,1
Glukonát	2,5		18	45,3	
Glukonát	2,5		11,3	46	

Cetrorelixové soli (rekonstituované s vodou)	Konc. Cetro- relixu Z lyo	Pol.mik. dní bez agregace	RRS [%] po		Krysa % i.m. po
Pomocné látky	Mg/ml		1 h	6 h	168 h
Glukonát s glukonovou kyselinou rekonstituovaný	2,5		77,5	83,6	
Citrát	15	-	9	20,3	
Laktát	Volně ložený		20	55,2	
Embonát	15	-	13	43	

Příklad 3

Centrorelixové přípravky, které mají menší nebo pomalejší sklon k agregaci (lepší filtrovatelnost či polarizační mikroskopii) a rychlejší uvolňování in-vitro v Ringerově roztoku jsou nápadně svým malým zbytkovým obsahem cetrorelixu po 168 h ve svalovině v experimentu s krysami. U takových přípravků se očekává vyšší biodostupnost.

Některé výsledky experimentů se svalovinou krys jsou již uvedeny v tabulkách 8a a 8b.

U experimentů se svalovinou krys uvedených v tabulce 9 se stanovoval vedle zbytkového obsahu ve svalovině ještě podíl centrorelixu v plasmě. I na těchto datech je zřejmý stabilizující vliv testovaných pomocných látek.

Kromě toho se mohlo dosáhnout náhradou acetátové soli jinými formami soli centrorelixu lepší biodostupností a tím také

redukovaného zbytkového množství v experimentu se svalovinou krys.

Tabulka 9

Látka (centrorelix-)	Dávka (mg/kg)	Centro- relixová koncentrace inj. lsg. (mg/ml)	Centro- relixový podíl ve svalovině (168 h) % dávky	Centro- relixový podíl v plasmě % dávky
Acetát+Solutor®+alanin +glukonová kyselina	1,5	2,5	5,7	
Acetát+Solutor®+ tryptofan+glukonová kyselina	1,5	2,5	9,6	
Acetát+cyklodextrin	1,5	2,5	10,0	83,4
Acetát+cyklodextrin 1:10, alanin, glukonová kyselina	1,5	2,5	6,3	81,8
Acetát+Solutol® + glukonová kyselina	1,5	2,5	3,8	
Acetát+Solutol® + citrónová kyselina	1,5	2,5	7,4	
acetát	1,5	3	55,1	92,2
Acetát v Miglyolu®	1,5	3	22,3	74,2
Acetát+benzalonium- chlorid	1,5	3	76,9	39,8
Acetát + 20% cyklodextrin	1,5	3	3,6	106,2
Acetát + 20% Kollidon®	1,5	3	20,2	88,4
Acetát + glukuronová kyselina	1,5	3	23,6	106,1

Látka (centrorelix-)	Dávka (mg/kg)	Centro- relixová koncentrace inj. lsg. (mg/ml)	Centro- relixový podíl ve svalovině (168 h) % dávky	Centro- relixový podíl v plasmě % dávky
Acetát + glukonová kyselina	1,5	3	15,2	95,5
Acetát + 20% cyklo- dextrin	3,0	10	45,2	60,9
acetát	3,0	15	56,5	28,7
Acetát v Miglyolu®	3,0	15	24,2	57,2
Acetát + 0,025% benzalkon.	3,0	15	10,5	21,4
Acetát + glukuronová kyselina	3,0	15	78,1	43,8
Acetát + glukonová kyselina	3,0	15	49,1	45,5
Glukonát	1,5	15	37,9	46,9
Glukonát v manitu	1,5	3	24,6	58,0
Glukonát v manitu	1,5	3	25,4	75,2
Glukonát v Miglyolu®	1,5	3	28,8	46,3
Glukonát v glukonové kyselině	1,5	3	13,2	120,0
Glukonát v glukonové kyselině	3,0	3	29,2	
Glukonát v glukonové kyselině	3,0	15	43,5	74,2
Glukuronát	1,5	3	16,5	78,6
Glukuronát	3,0	15	18,8	
laktát	3,0	15	33,2	72,1
laktát	1,5	3	30,7	67,1

17.02.03

- 19 -

Látka (centrorelix-)	Dávka (mg/kg)	Centro- relixová koncentrace inj. lsg. (mg/ml)	Centro- relixový podíl ve svalovině (168 h) % dávky	Centro- relixový podíl v plasmě % dávky
Citrát-Lyo/a	1,5	3	22,8	36,6
Citrát v Miglyolu®	1,5	3	14,8	53,1
Báze	1,5	3	27,2	122,2
Báze v Miglyolu®	1,5	3	38,9	55,9
Benzoát v manitu	1,5	3	34,2	32,7
Benzoát v Miglyolu®	1,5	3	33,1	21,1
fosfát	1,5	3	32,9	22,6

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Farmaceutická forma podávání, vhodná k parenterálnímu použití, která obsahuje v rozpuštěné nebo dispergované formě peptidy se sklonem k agregaci, vyznačující se tím, že peptidy jsou ve formě svých acetátových, glukonátových, glukuronátových, laktátových, citrátových, askorbátových, benzoátových nebo fosfátových solí a že tyto formy podávání navíc obsahují jednu z výše uvedených solí jako volné kyseliny, jakož i popřípadě další přídatné a pomocné látky ze třídy kyselin, povrchově aktivních látek, polymerů, lipidů nebo cukrů.
2. Farmaceutická forma podávání vhodná k parenterálnímu použití podle nároku 1, vyznačující se tím, že forma podávání je ve formě rozpuštěné nebo dispergované ve vodě nebo ve vodných směsích rozpouštědel.
3. Farmaceutická forma podávání vhodná k parenterálnímu použití podle nároku 1, vyznačující se tím, že forma podávání je ve formě rozpuštěné nebo dispergované ve fyziologicky snášenlivém oleji, s výhodou v triglyceridech se střední délkou řetězce, s výhodou v neutrálních olejích, Miglyolu®, popřípadě v ricinovém oleji, sezamovém oleji, bavlníkovém oleji, kukuřičném oleji, oleji z burských oříšků, olivovém oleji nebo ve směsích takovýchto olejů.
4. Farmaceutická forma podávání vhodná k parenterálnímu použití podle nároků 1 až 3, vyznačující se tím, že se u peptidů jedná o LHRH antagonisty antidů, A-75998, ganirelix a

nal-glu-antagonistu, zejména o cetrorelix, antarelix, jakož i o antagonisty podle patentů US 5 942 493 a DE 19911771.3.

5. Farmaceutická forma podávání vhodná k parenterálnímu použití podle nároků 1 až 4, vyznačující se tím, že se jako kyseliny v pomocné funkci použijí glukonová kyselina, glukuronová kyselina, galakturonová kyselina, glukarová kyselina, citrónová kyselina, askorbová kyselina a aminové kyseliny.
6. Farmaceutická forma podávání vhodná k parenterálnímu použití podle nároků 1 až 4, vyznačující se tím, že se jako povrchově aktivní látky použijí polyethylenglykol-12-(hydroxy)-stearát (Solutol®), polyoxyethylenricinoleát (Cremophor®), polysorbáty, poloxamery, fosfolipidy, lecitin nebo ve formě konzervačních prostředků, s výhodou benzalkoniumchlorid nebo fenylrtuťový acetát.
7. Farmaceutická forma podávání vhodná k parenterálnímu použití podle nároků 1 až 4, vyznačující se tím, že se jako polymery použijí albuminy, polyethylenglykoly, celulóзовé deriváty, deriváty škrobu nebo polyvinylpyrrolidony.
8. Farmaceutická forma podávání vhodná k parenterálnímu použití podle nároků 1 až 4, vyznačující se tím, že se jako cukr použije cyklodextrin nebo jeho deriváty, jakož i cukrové alkoholy.
9. Farmaceutická forma podávání vhodná k parenterálnímu použití podle nároků 1 až 4, vyznačující se tím, že se jako pomocná látka použije močovina nebo jiné chaotropní látky.

10. Farmaceutická forma podávání vhodná k parenterálnímu použití podle nároků 1, 2 a 4, vyznačující se tím, že peptidové soli octové kyseliny, glukonové kyseliny, glukuronové kyseliny, mléčné kyseliny, citrónové kyseliny, či askorbové kyseliny v roztocích jsou v koncentraci vyšší než 0,5 mg/ml.
11. Farmaceutická forma podávání vhodná k parenterálnímu použití podle nároků 1 až 9, vyznačující se tím, že je uvolňování účinné látky retardováno přísadou polymerů, s výhodou homopolymerů nebo kopolymerů mléčné a glykolové kyseliny a že peptidy jsou přítomny jako acetátové, glukonátové, glukuronátové, laktátové, citrátové, askorbátové, benzoátové nebo fosfátové soli, jakož i že se popřípadě použijí další pomocné látky podle nároku 5 až 9.
12. Farmaceutická forma podávání vhodná k parenterálnímu použití podle nároků 1, 2, 4 a 10, vyznačující se tím, že se jako peptidy použijí cetorelix, antarelix, jakož i jejich antagonisty podle patentů US 5 942 493 a DE 19911771.3 v roztocích v koncentraci vyšší než 0,5 mg/ml.
13. Farmaceutická forma podávání vhodná k parenterálnímu použití podle nároků 1 až 9 a 11, vyznačující se tím, že se uvolnění účinné látky zpozdí použitím polymerů, s výhodou homopolymerů nebo kopolymerů mléčné a glykolové kyseliny, přičemž peptidy jsou antidy, A-75998, ganirelix a nal-glu-antagonist, zejména ale cetorelix, antarelix, jakož i antagonisté podle patentů US 5 942 493 a DE 19911771.3 ve formě svých acetátových, glukonátových, glukuronátových, laktátových, citrátových, askorbátových, benzoátových nebo

fosfátových solí a s výhodou jsou obsaženy další pomocné látky.

14. Způsob výroby farmaceutické formy podávání podle nároku 1 a 4, vyznačující se tím, že se vysolením peptidových solí octovou kyselinou, glukuronovou kyselinou, glukonovou kyselinou, mléčnou kyselinou, citrónovou kyselinou nebo askorbovou kyselinou vyrobí odpovídající soli ve stechiometrickém poměru, rozpustí se ve vodě pro injekční účely, popřípadě se zředí pomocnými látkami podle nároků 5 až 9, následně se sterilně filtrují, naplní se do injekčních lahviček a lyofilizují se.
15. Způsob výroby farmaceutické formy podávání podle nároku 1 a 4, vyznačující se tím, že se vysolením peptidových solí octovou kyselinou, glukuronovou kyselinou, glukonovou kyselinou, mléčnou kyselinou, citrónovou kyselinou nebo askorbovou kyselinou vyrobí odpovídající soli ve stechiometrickém poměru, tyto soli se o sobě známým způsobem zpracují na opožděně se uvolňující mikročástice z homopolymerů nebo kopolymerů mléčné a glykolové kyseliny a tyto mikročástice se suspendují ve fyziologicky snášenlivém médiu pro injekční účely.
16. Použití nové farmaceutické formy podávání podle alespoň jednoho předchozího nároku jako parenterálně používané formy pro léčení na sexuálních hormonech závislých, nezhoubných a zhoubných onemocnění.
17. Použití nových farmaceutických směsí podle alespoň jednoho z předchozích nároků jako parenterálně používané směsi pro léčení na sexuálních hormonech závislých nezhoubných a

17.02.03

- 24 -

zhoubných onemocnění, zejména u benigní hyperplasie prostaty, karcinomu prostaty, pubertas praecox, hirsutismu, hyperplasie endometria, jakož i jejich doprovodných příznaků, karcinomu endometria, oplodnění in vitro (IVF/COS/ART), antikoncepce, premenstruačního syndromu (PMS), myomatosy uteru, rakoviny hrudníku, tubální obstrukce (PTO), nádoru vaječníků a karcinomu uteru.