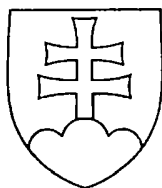


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA**

- (22) Dátum podania prihlášky: **13. 9. 2000**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **9921960.2**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **16. 9. 1999**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **GB**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **10. 9. 2002**
Vestník ÚPV SR č.: **09/2002**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/EP00/08983**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO01/19372**

(11), (21) Číslo dokumentu:

344-2002

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :

**A61K 31/565,
A61K 31/66,
A61K 9/08,
A61P 35/00,
A61K 47/18**

- (71) Prihlasovateľ: **PHARMACIA ITALIA S. p. A., Milan, IT;**
(72) Pôvodca: **Muggetti Lorena, Meda, IT;
Colombo Paolo, Milan, IT;
Martini Alessandro, Milan, IT;
Buzzi Giovanni, Milan, IT;**
(74) Zástupca: **PATENTSERVIS BRATISLAVA, a. s., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Prostriedky na parenterálne použitie estramustín-fosfátu a aminokyselín**

- (57) Anotácia:
Farmaceutické prostriedky, ktoré obsahujú parenterálne prijateľný nosič alebo riedilo, estramustín-fosfát a zásaditú aminokyselinu. Prostriedok môže byť podávaný podľa režimu kombinovanej chemoterapie spolu s jednou alebo viacerými chemoterapeutickými látkami. Prostriedok tiež umožňuje podávanie estramustín-fosfátu bez vedľajších účinkov na mieste infekcie.

Prostriedky na parenterálne použitie estramustín-fosfátu a aminokyselín

Oblasť techniky

Predkladaný vynález sa týka farmaceutických prostriedkov, ktoré obsahujú estramustín-fosfát na parenterálne použitie a najmä potom prostriedkov estramustín-fosfátu na parenterálne použitie, ktoré ďalej obsahujú zásadité aminokyseliny.

Doterajší stav techniky

Estramustín-fosfát (The Merck Index, XII Ed., No. 3749, 1996) je derivát estradiol-17beta-fosfátu dobre známy v lekárstve ako protinádorová látka, v súčasnosti sa používa na liečbu pokročilého adenokarcinómu prostaty. Látka sa obvykle podáva orálne, spravidla v dávke 10 až 15 mg/kg/deň. V niektorých zvláštnych prípadoch sa však tiež podáva intravenózne. Napríklad počiatočné vnútrožilové podávanie estramustín-fosfátu nasledované orálnym podávaním bolo publikované v dávkach podobných ako pre orálne podávanie tejto látky, t.j. 300 až 600 mg denne intravenózne a obvykle opakované počas niekoľkých nasledujúcich dní (odkaz vid'. British Journal of Urology, 1977, 49, 73 - 79; J. Urol. 108: 303-306, 1972; Eur. Clin. Pharmacol. 26(1), 113 - 119, 1984; Eur. Urol. 1990, 17, 216 - 218).

Estramustín-fosfát rovnako ako ďalšie dobre známe cytotoxické látky používané v protinádorovej terapii sú známe tým, že spôsobujú alebo môžu spôsobovať vaskulárne poškodenie na mieste injekcie, pokiaľ sú podávané parenterálne a najmä intravenózne. Príkladom môžu byť štúdie uskutočnené na pacientoch liečených estramustín-fosfátom podávaným ako pomalé intravenózne injekcie alebo ako bolus v dávke 300 mg/deň, ktoré opísali tromboflebitídu a miestne podráždenie v okolí miesta intravenózneho vpichu. Tieto nedostatky sa považujú za hlavné obmedzenie pre intravenózne podávanie estramustín-fosfátu a vyžadujú u mnohých pacientov zavedenie centrálného katétrového podávania a v niektorých prípadoch dokonca prerušenie liečby.

V medicíne bolo publikovaných niekoľko prác, ktoré sa zaoberajú minimalizáciou nežiadúcich účinkov spojených s intravenóznym podávaním cytotoxických látok. Medzi nimi je aj použitie cyklodextrínov, napríklad hydroxypropylcyklodextrínu, na prípravu prostriedkov na parenterálne podávanie cytotoxík, ktoré sú známe tým, že spôsobujú vredové lézie. Odkaz vid'. US patent č. 5 804 568, ktorý patrí Supergen Inc. V medicíne sú tiež známe prostriedky na intravenózne podávanie estramustín-fosfátu s obsahom ľudského albumínu, u ktorých bolo opísané, že sa vyznačujú menšími lokálnymi vedľajšími účinkami pri injektovaní aktívnej látky (odkaz vid'. H. Schutz a kol.; Krankenhauspharmazie, II. ročník, č. 3, 1988).

Z tohto hľadiska sme našli zloženie prostriedkov na parenterálne použitie s obsahom estramustín-fosfátu spolu so zásaditou kyselinou, ktoré neočakávane umožnili optimálnu ochranu pred vedľajšími účinkami spojenými s podávaním estramustínu.

Podstata vynálezu

Predmetom predkladaného vynálezu je preto prostriedok na parenterálne použitie s obsahom estramustín-fosfátu a zásaditej kyseliny.

Pokiaľ sú prostriedky podľa predkladaného vynálezu pacientom podávané intravenózne, nevedú k vredovým poškodeniam ani k tromboflebitíde na mieste injekcie. V predkladanom opise termínom zásaditá aminokyselina prednostne označujeme zásaditú α -aminokyselinu; uprednostňované zásadité aminokyseliny sú vybrané zo skupiny, ktorá zahŕňa arginín, histidín a lyzín. Ešte výhodnejšie prostriedky podľa predkladaného vynálezu obsahujú arginín. Termínom prostriedok s obsahom estramustín-fosfátu je myslený akýkoľvek prostriedok, ktorý obsahuje estramustín-fosfát ako aktívnu zložku, a to buď v podobe kyseliny, alebo ako farmaceuticky prijateľné soli na parenterálne podávanie ako napríklad soli estramustín-fosfátu so zásaditými aminokyselinami alebo s N-metylglukamínom, inak označovaným ako meglunín. Estramustín-fosfát sa výhodne používa vo forme svojej arginínovej alebo meglumínovej soli.

Z predchádzajúceho je skúsenému človeku zrejmé, že prostriedky podľa predkladaného vynálezu môžu obsahovať zásaditú aminokyselinu, či už vo forme svojej soli s estramustín-fosfátom, alebo v zmesi s estramustín-fosfátovou soľou na parenterálne použitie.

Vzhľadom k výhodnému uskutočneniu vynálezu je tu predkladaný prostriedok na parenterálne použitie s obsahom estramustín-fosfátu vo forme svojej arginínovej soli, prípadne v zmesi s ďalším množstvom zásaditej aminokyseliny, napríklad arginínu.

Ďalšie výhodné uskutočnenie vynálezu je prostriedok na parenterálne použitie s obsahom estramustín-fosfátu vo forme svojej meglumínovej soli v zmesi s arginínom.

V ďalšom výhodnom uskutočnení je estramustín-fosfát dodávaný v lyofilizovanej forme a zásaditá aminokyselina je dodávaná vo fyziologickom roztoku. Prostriedky tohto typu sú obvykle dodávané ako súprava.

Prostriedky podľa predkladaného vynálezu môžu ďalej obsahovať ďalšie látky na parenterálne použitie. Medzi nimi sú tiež také látky, ktoré sú známe tým, že redukujú vedľajšie účinky spojené s parenterálnym podávaním cytotoxických látok (tu označované ako ochranné látky), ako napríklad ľudský albumín, cyklodextríny, sulfoalkylétercyklodextríny a ich deriváty. Prostriedky podľa vynálezu výhodne obsahujú navyše ľudský albumín.

Veľmi zaujímavé je, že prostriedky podľa tohto vynálezu obsahujúce tiež určité množstvo ľudského albumínu, sú neočakávane menej toxické ako zodpovedajúce prostriedky estramustín-fosfátu obsahujúce rovnaké množstvo ľudského albumínu ako jedinej ochrannej látky proti vredovým poškodeniam a tromboflebitíde na mieste injekcie.

Preto je ďalším predmetom vynálezu prostriedok na parenterálne použitie obsahujúci estramustín-fosfát a zásaditú aminokyselinu v zmesi s ľudským albumínom.

Všetky vyššie uvedené prostriedky sú výhodne určené na intravenózne použitie. Ako také sa môžu podávať pacientom buď

ako pomalé injekcie, napríklad od 30 minút do 3 hodín, alebo ako jednorázové injekcie, tiež označované ako IV (intravenózne) bolus.

Prostriedky podľa tohto vynálezu navyše ponúkajú veľmi výhodný spôsob na podávanie estramustín-fosfátu intravenózne, dokonca aj v prípadoch, keď sú požadované vysoké dávky účinnej látky. Preto je ďalším predmetom tohto vynálezu prostriedok na parenterálne použitie obsahujúci estramustín-fosfát ako jednu infúznú dávku s aktívnou látkou prevyšujúcou 1300 mg a zásaditú aminokyselinu. Vzhľadom na ďalšie výhodné uskutočnenie vynálezu je ďalej navrhnutý prostriedok na parenterálne použitie obsahujúci estramustín-fosfát ako jednu infúznú dávku s aktívnou látkou prevyšujúcou 950 mg/m² a zásaditú aminokyselinu.

Prostriedky podľa tohto vynálezu umožňujú podávanie účinnej látky ako jedinej látky alebo alternatívne podľa režimu kombinovanej chemoterapie. Ako príklad vyššie uvedené prostriedky sa môžu podávať v kombinácii s jednou alebo viacerými chemoterapeutickými látkami, ako sú napríklad deriváty taxánu, napríklad paklitaxol a docetaxol; kamptotecín a jeho deriváty, napríklad CPT-11, 9-amino-kamptotecín; deriváty antracyklínu, napríklad doxorubicín, epirubicín, idarubicín, daunorubicín, alkylcyklín (4-demetoxy-3'-deamino-3'-aziridiny-4'-metylsulfonyl-daunorubicín; vnútorný kód PNU 159 548); etopozid; navelbín; vinblastín; deriváty platiny, napríklad karboplatína a cisplatína; inhibítory angiogenézy, napríklad Sugen SU-5416 a Sugen 6668; a podobné, prípadne vnútri lipozomálnych prostriedkov.

Preto je ďalším predmetom predkladaného vynálezu výrobok, ktorý obsahuje prostriedok na parenterálne použitie estramustín-fosfátu a zásaditej aminokyseliny, výhodne arginínu, s jednou alebo viacerými chemoterapeutickými látkami ako kombinovaného prostriedku na súčasné, oddelené alebo postupné použitie v protirakovinovej terapii.

Toxikológia

Na štúdium účinkov lokálneho podráždenia estramustín-fosfátom (odteraz označovaného ako EMP) po opakovaných

intravenózných podávaniach krysám bola pripravená aktívna látka podľa tohto predkladaného vynálezu vo forme soli so zásaditou aminokyselinou a/alebo v zmesi so zásaditou aminokyselinou. Následne boli tieto prostriedky rozpustené vo rôznych roztokoch, ako je vodný roztok na injekcie a vodný roztok na injekcie ďalej obsahujúci ľudský albumín (odteraz ďalej označovaný ako HA). Na porovnanie boli ďalej použité prostriedky estramustín-fosfátu vo forme meglumínových soli (odteraz ďalej označované ako MEG), prípadne v zmesi len s HA. Konkrétne boli pripravené a testované nasledujúce roztoky injekčnej vody (tabuľka I), v ktorých sú aktívna látka EMP, rovnako ako zásaditá aminokyselina alebo HA vyjadrené ako molárne alebo hmotnostné pomery:

Tabuľka I

Roztok	Molárny pomer (mol/mol)	Hmotnostný pomer (hmotn./hmotn.)
a) negatívna kontrola injekčná voda	-	-
b) pozitívna kontrola EMP-MEG soľ	EMP : MEG = 1 : 1	-
c) porovnanie EMP-MEG soľ + HA	EMP : MEG = 1 : 1	EMP : HA = 1 : 0,21
d) EMP-Arg soľ	EMP : Arg = 1 : 1	
e) EMP-Arg soľ + Arg	EMP : Arg = 1 : 2	
f) EMP-Arg soľ + HA	EMP : Arg = 1 : 1	EMP : HA = 1 : 0,21
g) EMP-MEG soľ + Arg	EMP : MEG : ARG = 1 : 1 : 2	

Boli použitý samci Sprague-Dawley krýs, pretože sú akceptovaný ako predikátory toxických zmien u človeka. Na začiatku štúdie boli krysy staré 6 týždňov. Vyššie uvedené prostriedky boli opakovane intravenózne podávané skupine krýs počas troch dní. Krysy boli potom usmrtené: polovica z nich štvrtý deň a polovica piaty deň. Dávka estramustín-fosfátu vo všetkých rôznych testovacích roztokoch bola 150 mg/kg/deň. Klinické pozorovania boli zaznamenávané každý deň. Tromboflebitické vedľajšie účinky sa prejavili tmavo modročiernym zafarbením chvosta počas obdobia podávania prostriedku. Na hodnotenie rôznych testovaných prostriedkov bol použitý klasifikačný systém založený na zafarbení chvosta a jeho zväčšení. Prostriedok estramustín-fosfátovej soli s meglumínom, roztok b), bol v tomto systéme považovaný za pozitívnu kontrolu (t.j. výrazná toxicita). Injekčná voda a) bola podávaná kontrolnej skupine ako negatívna kontrola (t.j. bez toxických príznakov). Histologické hodnotenie sa uskutočnilo na chvoste krýs, ktorým bol podávaný prostriedok podľa tohto vynálezu. Histologické hodnotenie sa uskutočnilo na chvoste krýs, ktorým bol podávaný prostriedok podľa tohto vynálezu. Estramustín-fosfát vo vodnom roztoku b) indukoval pri použitej dávke účinky lokálneho podráždenia na mieste injekcie po prvom podaní a znaky výraznej toxicity na konci experimentu. Podobne boli príznaky toxicity na mieste injekcie pozorované tiež v porovnaní c) EMP roztok obsahujúci ľudský albumín ako jedinou ochrannú látku proti vredovým poškodeniam na mieste injekcie. Na druhej strane výrazne znížená toxicita alebo žiadna toxicita bola pozorovaná u prostriedkov podľa tohto vynálezu obsahujúcich arginín d), e) a g), prípadne v zmesi s ľudským albumínom f). Histologické hodnotenie chvostov krýs, ktorým boli podávané tieto prostriedky, potvrdilo vyššie uvedené nálezy. Navyše ochranný účinok získaný zásaditou aminokyselinou podľa tohto vynálezu môže byť jasne dokumentovaný poukázaním na porovnanie prostriedku f) s prostriedkami c), u ktorých boli pozorované znaky toxicity. Prekvapivo v skutočnosti obsahovali obidva prostriedky rovnaké množstvo ľudského albumínu vzhľadom k aktívnej látke.

Bol preto odvodený záver, že estramustín-fosfát vo vodnom roztoku obsahujúcom zásaditú aminokyselinu, či už vo forme soli s estramustín-fosfátom, alebo v zmesi s tou istou látkou, indukoval výrazne nižšie účinky lokálneho podráždenia v porovnaní s vodným roztokom estramustín-fosfátu. Prekvapivo prostriedky podľa tohto vynálezu viedli k nižším účinkom lokálneho podráždenia tiež v porovnaní s analogickými roztokmi estramustín-fosfátu obsahujúcimi známe ochranné látky, napríklad ľudský albumín.

Predovšetkým uprednostňovaným režimom podávania prostriedku estramustín-fosfátu podľa tohto vynálezu je jediná infúzia aplikovaná jedenkrát týždenne do maximálnej dávky 4000 mg alebo 3500 mg/m². Iným uprednostňovaným režimom je podávanie jednej infúzie účinnej látky jedenkrát za dva až štyri týždne. Jeden režim môže byť uprednostňovaný pred druhým v závislosti na režimoch ďalšej prípadnej súčasnej terapie. Tieto režimy sa môžu opakovať pravidelne alebo opakujúcim sa spôsobom.

Navyše k vyššie uvedenému bolo tiež pozorované, že arginín a jeho farmaceuticky prijateľné soli na parenterálne použitie vykazovali ochranné účinky proti vzniku tromboflebitídy tiež v prípade, keď boli použité v kombinácii s niektorými ďalšími antineoplastickými látkami, ktoré spôsobujú alebo môžu spôsobovať vredové poškodenia na mieste injekcie, pokiaľ sú podávané intravenózne.

Preto je ďalším predmetom vynálezu farmaceutický prostriedok obsahujúci parenterálne prijateľný nosič alebo riedidlo, antineoplastickú látku spôsobujúcu vredové poškodenia na mieste injekcie po intravenóznom podaní a arginín alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ.

Okrem estramustín-fosfátu sú známe ďalšie antineoplastické látky, ktoré spôsobujú aspoň potencionálne vredové poškodenia a tromboflebitídu na mieste injekcie. Výhodne sú tieto antineoplastické látky podľa tohto vynálezu vybrané zo skupiny, ktorá zahŕňa deriváty antracyklínu, ako sú doxorubicín, epirubicín, idarubicín, daunorubicín a alkylcyklín (1-demetoxy-3'-deamino-3'-aziridinyl-4'-metylsulfonyl-daunorubicín;

vnútorný kód PNU 159 548); a inhibítory angiogenézie, ako sú Sugen SU-5416 a Sugen SU-6668.

Podľa predchádzajúceho je ďalším predmetom tohto vynálezu použitie arginínu alebo jeho farmaceuticky prijateľných solí na prípravu liečiva na liečbu a prevenciu vedľajších účinkov spojených s intravenóznym podávaním antineoplastických látok.

Ako bolo opísané vyššie, tieto vedľajšie účinky zahŕňajú vredové lézie a tromboflebitídu na mieste injekcie.

V predkladanom opise, pokiaľ nie je špecifikované inak, rozumieme pod termínom farmaceuticky prijateľná soľ arginínu akúkoľvek soľ na parenterálne použitie, ktorá výhodne obsahuje arginínovú soľ s kyselinou chlorovodíkovou, glutámovou alebo asparagovou.

Prostriedky podľa predkladaného vynálezu sú pripravené podľa konvenčných techník používaných na prípravu farmaceutických foriem na parenterálne použitie. Obvykle je požadované množstvo estramustín-fosfátu dispergované vo vode a potom rozpustené pridaním aspoň ekvimolárneho množstva zásaditej aminokyseliny, napríklad arginínu. Ďalšie množstvo danej aminokyseliny, napríklad arginínu, môže byť prítomné na dosiahnutie molárneho pomeru estramustín-fosfát : arginín vyššieho ako 1 : 1. Alternatívne požadované množstvo estramustín-fosfátu vo forme farmaceuticky prijateľnej soli na parenterálne použitie, napríklad estramustín-fosfát meglumínovej soli, či už ako suchého prášku alebo v lyofilizovanej forme, je rozpustené vo farmaceuticky prijateľnom roztoku na parenterálne použitie, napríklad v sterilnej vode alebo vodnom roztoku dextrózy, napríklad v 5 % dextróze vo vode na intravenózne podávanie, a nakoniec zmiešané s príslušným množstvom zásaditej aminokyseliny, napríklad arginínu. Vyššie uvedená zmes je potom premiešaná, vysterilizovaná a následne lyofilizovaná podľa konvenčných techník. Lyofilizovaný prostriedok je pripravený a skladovaný vo fľaštičkách pre injekcie; pridaním príslušného množstva sterilnej vody alebo fyziologického roztoku na parenterálne použitie je možné pripraviť konečný prostriedok na injekciu. Vyššie uvedený spôsob je tiež vhodný na prípravu prostriedkov s

vysokými dávkami estramustín-fosfátu pri zachovaní požadovaného hmotnostného alebo molárneho pomeru medzi zložkami. Sila jednotky prostriedku na injekciu závisí na koncentrácii aktívnej látky v roztoku a samozrejme tiež na plniacom objeme fľaštičiek použitých na prípravu konečného prostriedku.

Navyše, okrem vyššie uvedeného ľudského albumínu, cyklodextrínov, sulfoalkylétercyklodextrínov a ich derivátov, prostriedky podľa tohto vynálezu môžu prípadne obsahovať ďalšie farmaceuticky prijateľné látky na parenterálne podávanie, ako napríklad objemové látky, napríklad laktóza alebo manitol, látky pufrujúce pH, antioxidanty, konzervačné látky, látky upravujúce tonus a pod.

Z predchádzajúceho je skúsenému človeku zrejmé, že vyššie uvedené spôsoby prípravy estramustínových prostriedkov sú použiteľné tiež pre prostriedky obsahujúce arginín spolu s antineoplastickými látkami inými ako estramustín-fosfát, ktoré spôsobujú alebo môžu spôsobovať tromboflebitické vedľajšie účinky po intravenóznom podaní.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Úlohou ďalej tu uvedených príkladov je lepšie ilustrovať predkladaný vynález bez toho, že by ho nejakým spôsobom obmedzovali.

Príklad 1

Príprava N-metylglukamínovej soli estramustín-fosfátu s prímiesou ľudského albumínu (molárny pomer estramustín-fosfát : meglumín = 1 : 1, hmotnostný pomer estramustín-fosfát : albumín = 1 : 0,21)

300 mg estramustín-fosfátu sa odváži v kadičke a disperguje sa v 5 ml vody pomocou magnetického miešadla. 120,8 mg N-metylglukamínu sa za stáleho miešania pridá k vodnej disperzii aktívnej látky a po niekoľkých minútach sa získa číry roztok. Ďalej sa pridá za stáleho miešania 0,250 ml komerčne dostupného roztoku ľudského albumínu v koncentrácii 25 %. Získaný roztok sa doplní vodou do konečného objemu 10 ml tak, že sa dosiahne výsledná koncentrácia 30 mg/ml estramustín-

fosfátu a 6,25 mg/ml ľudského albumínu (hmotnostný pomer 1 : 0,21). Takto pripravený roztok sa riadne sterilizuje filtráciou a testuje sa na krysách kvôli svojej lokálnej žilovej tolerancii.

Príklad 2

Prostriedok opísaný v príklade 1 sa môže tiež pripraviť rozpustením komerčne dostupného lyofilizovaného prostriedku Estracyt^R, ktorý obsahuje 300 mg aktívnej látky vo fľaštičke. Rekonštitúcia prostriedku sa uskutoční s použitím 10 ml roztoku s obsahom 6,25 mg/ml ľudského albumínu, aby výsledná koncentrácia bola 30 mg/ml estramustín-fosfátu a 6,25 mg/ml ľudského albumínu (hmotnostný pomer 1 : 0,21). Roztok albumínu sa môže pripraviť buď rozpustením príslušného množstva suchého práškoveho ľudského albumínu alebo príslušným nariedením komerčne dostupného roztoku ľudského albumínu.

Príklad 3

Príprava arginínovej soli estramustín-fosfátu (molárny pomer estramustín-fosfát : arginín = 1 : 1)

300 mg estramustín-fosfátu sa odváži v kadičke a disperguje sa v 5 ml vody pomocou magnetického miešadla. 101 mg arginínovej zásady sa za stáleho miešania pridá k vodnej disperzii aktívnej látky a ďalej sa mieša, pokiaľ sa nezíska číry roztok. Takto pripravený roztok sa doplní vodou do konečného objemu 10 ml tak, že sa dosiahne výsledná koncentrácia 30 mg/ml estramustín-fosfátu a 10,1 mg/ml arginínu (molárny pomer 1 : 1). Takto pripravený roztok sa riadne sterilizuje filtráciou a testuje sa na krysách kvôli svojej lokálnej žilovej tolerancii.

Príklad 4

Príprava arginínovej soli estramustín-fosfátu s prímiesou arginínu (molárny pomer estramustín-fosfát : arginín = 1 : 2)

300 mg estramustín-fosfátu sa odváži v kadičke a disperguje sa v 5 ml vody pomocou magnetického miešadla. 202 mg arginínovej zásady sa za stáleho miešania pridá k vodnej disperzii aktívnej látky a ďalej sa mieša, pokiaľ sa nezíska číry roztok. Zásadité pH získaného roztoku sa upraví na

fyziológickú hodnotu 7,5 pomalým pridaním zriedenej kyseliny chlorovodíkovej. Tento roztok sa doplní vodou do konečného objemu 10 ml tak, že sa dosiahne výsledná koncentrácia 30 mg/ml estramustín-fosfátu a 20,2 mg/ml arginínu (molárny pomer 1 : 2). Takto pripravený roztok sa riadne sterilizuje filtráciou a testuje sa na krysách kvôli svojej lokálnej žilovej tolerancii.

Príklad 5

Priprava arginínovej soli estramustín-fosfátu s prímiesou ľudského albumínu (molárny pomer estramustín-fosfát : arginín = 1 : 1, hmotnostný pomer estramustín-fosfát : albumín = 1 : 0,21)

300 mg estramustín-fosfátu sa odváži v kadičke a disperguje sa v 5 ml vody pomocou magnetického miešadla. 202 mg arginínovej zásady sa za stáleho miešania pridá k vodnej disperzii aktívnej látky a ďalej sa mieša, pokiaľ sa nezíska číry roztok. Zásadité pH získaného roztoku sa upraví na fyziologickú hodnotu 7,5 pomalým pridaním zriedenej kyseliny chlorovodíkovej. Tento roztok sa doplní vodou do konečného objemu 10 ml tak, že sa dosiahne výsledná koncentrácia 30 mg/ml estramustín-fosfátu a 20,2 mg/ml arginínu (molárny pomer 1 : 2). Takto pripravený roztok sa riadne sterilizuje filtráciou a testuje sa na krysách kvôli svojej lokálnej žilovej tolerancii.

300 mg estramustín-fosfátu sa odváži v kadičke a disperguje sa v 5 ml vody pomocou magnetického miešadla. 101 mg arginínovej zásady sa za stáleho miešania pridá k vodnej disperzii aktívnej látky a ďalej sa mieša, pokiaľ sa nezíska číry roztok. Ďalej sa pridá 0,250 ml komerčne dostupného roztoku ľudského albumínu v koncentrácii 25 % a roztok sa ďalej mieša. Potom sa roztok doplní vodou do konečného objemu 10 ml tak, že sa dosiahne výsledná koncentrácia 30 mg/ml estramustín-fosfátu, 10,1 mg/ml arginínu a 6,25 mg/ml ľudského albumínu. Molárne a hmotnostné pomery medzi zložkami roztoku sú nasledujúce: molárny pomer estramustín-fosfát : arginín = 1 : 1, hmotnostný pomer estramustín-fosfát : albumín = 1 : 0,21. Takto pripravený roztok sa riadne sterilizuje filtráciou a testuje sa na krysách na kvôli svojej lokálnej žilovej tolerancii.

Príklad 6

Príprava N-metylglukamínovej soli estramustín-fosfátu s prímiesou arginínu (molárny pomer estramustín-fosfát : meglunín : arginín = 1 : 1 : 2)

300 mg estramustín-fosfátu sa odváži v kadičke a disperguje sa v 5 ml vody pomocou magnetického miešadla. 120,8 mg N-metylglukamínu sa za stáleho miešania pridá k vodnej disperzii aktívnej látky a po niekoľkých minútach sa získa číry roztok. Celkové množstvo 202 mg arginínu sa potom pridá k vyššie opísanému roztoku s použitím vhodnej zmesi arginínovej zásady a kyseliny chlorovodíkovej, aby sa získalo pH s fyziologickou hodnotou približne 7,5. Tento roztok sa doplní vodou do konečného objemu 10 ml tak, že sa dosiahne výsledná koncentrácia 30 mg/ml estramustín-fosfátu a 20,2 mg/ml arginínu (molárny pomer 1 : 2). Takto pripravený roztok sa riadne sterilizuje filtráciou a testuje sa na krysách kvôli svojej lokálnej žilovej tolerancii.

Príklad 7

Prostriedok opísaný v príklade 6 sa môže tiež pripraviť rozpustením komerčne dostupného lyofilizovaného prostriedku Estracyt^R, s obsahom 300 mg aktívnej látky vo fľaštičke. Rekonštitúcia prostriedku sa uskutoční s použitím 10 ml roztoku obsahujúceho 20,2 mg/ml arginínu, aby výsledná koncentrácia bola 30 mg/ml estramustín-fosfátu a 20,2 mg/ml arginínu (molárny pomer 1 : 2). Roztok arginínu použitý na rozpustenie lyofilizovaného prostriedku obsahuje príslušnú zmes arginínovej zásady a kyseliny chlorovodíkovej, aby sa získalo pH s fyziologickou hodnotou približne 7,5.

Príklad 8

Príprava prostriedku obsahujúceho doxorubicín a arginín v molárnom pomere 1 : 1

Doxorubicín-hydrochlorid (40 mg) a arginín (12 mg) sa odváži vo fľaštičke a zmes sa rozpustí za stáleho miešania v 15 ml fyziologického roztoku 0,9 % hmotn./obj. NaCl. Ďalej sa pridá roztok kyseliny chlorovodíkovej, aby pH bolo 3. Takto pripravený roztok sa potom zriedi vyššie uvedeným fyziologickým

roztokom do výsledného objemu 20 ml, aby sa dosiahla výsledná koncentrácia 2 mg/ml doxorubicínu a 0,6 mg/ml arginínu (molárny pomer 1 : 1).

Príklad 9

Príprava prostriedku obsahujúceho doxorubicín a arginín v molárnom pomere 1 : 2

Postupom opísaným vyššie v príklade 8 a s použitím dvojnásobného množstva arginínu, teda 24 mg arginínu na 40 mg doxorubicín-hydrochloridu, sa pripraví roztok obsahujúci doxorubicín a arginín v molárnom pomere 1 : 2.

Príklad 10

Príprava prostriedku obsahujúceho Sugenu SU-5416 a arginín v molárnom pomere 1 : 1

10 ml vodného roztoku NaCl (0,9 % hmotn./obj.) sa vo fľaštičke zriedi 10 ml vody, aby sa získal roztok NaCl 0,45 % hmotn./obj. Ďalej sa k výslednému roztoku pridá arginín-hydrochlorid (39,79 mg) a rozpustí sa trepaním. Takto pripravený roztok sa použije na nariadenie roztoku Sugenu SU-5416 s nasledujúcim zložením:

Zložka	Množstvo % (hmotn./obj.) v prostriedku
Sugen SU 5416	0,45 %
PEG 400	45 %
Benzylalkohol	2%
Cremophor EL	31,5 %
Bezvodý etanol	do 100

Riedenie sa uskutočňuje zmiešaním 1 dielu prostriedku obsahujúceho aktívnu látku Sugenu SU-5416 s dvomi dielmi roztoku s obsahom arginínu, aby sa získal výsledný roztok Sugenu SU-5416 a arginínu v molárnom pomere 1 : 1.

Príklad 11

Príprava prostriedku obsahujúceho Sugenu SU-5416 a arginín v molárnom pomere 1 : 2

Postupom opísaným vyššie v príklade 10 a s použitím dvojnásobného množstva arginín-hydrochloridu, teda 79,58 mg, sa pripraví roztok obsahujúci Sugen SU-5416 a arginín v molárnom pomere 1 : 2.

Priemyselná využiteľnosť

Prostriedky podľa predkladaného vynálezu sú užitočné v protinádorovej terapii, najmä potom pri liečbe rakoviny prostaty, rakoviny prsníka, melanómu, rakoviny pľúc, rakoviny pankreasu, kolorektálnej rakoviny, rakoviny vaječníkov a rakoviny mozgu.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Farmaceutický prostriedok, **vyznačujúci sa tým**, že obsahuje parenterálne prijateľný nosič alebo riedidlo a estramustín-fosfát a zásaditú aminokyselinu.
2. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 1, **vyznačujúci sa tým**, že zásaditou aminokyselinou je arginín.
3. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 1 alebo 2, **vyznačujúci sa tým**, že obsahuje estramustín-fosfát vo forme farmaceuticky prijateľnej soli na parenterálne použitie.
4. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 3, **vyznačujúci sa tým**, že obsahuje estramustín-fosfát vo forme soli s arginínom, histidínom, lyzínom alebo N-metylglukamínom.
5. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 4, **vyznačujúci sa tým**, že obsahuje estramustín-fosfát vo forme soli s arginínom alebo N-metylglukamínom.
6. Farmaceutický prostriedok podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov 1 až 5, **vyznačujúci sa tým**, že obsahuje estramustín-fosfát a arginín v molárnom pomere menšom ako 1 : 1.
7. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 6, **vyznačujúci sa tým**, že obsahuje estramustín-fosfát a arginín v molárnom pomere 1 : 2.
8. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 1, **vyznačujúci sa tým**, že ďalej obsahuje ľudský albumín, cyklodextrín alebo sulfoalkylétercyklodextrín.
9. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 1, **vyznačujúci sa tým**, že ďalej obsahuje ľudský albumín.
10. Farmaceutický prostriedok podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov 1 až 9, **vyznačujúci sa tým**, že je vo forme jednej infúznej dávky obsahujúcej aspoň 1300 mg estramustín-fosfátu.
11. Farmaceutický prostriedok podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov 1 až 10, **vyznačujúci sa tým**, že je

vo forme jednej infúznej dávky obsahujúcej aspoň 950 mg/m² estramustín-fosfátu.

12. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 10 alebo 11, **vyznačujúci sa tým**, že zásaditou aminokyselinou je arginín.
13. Farmaceutický prostriedok podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov 1 až 12, **vyznačujúci sa tým**, že je vo forme na intravenózne použitie.
14. Farmaceutický prostriedok podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov 1 až 13, **vyznačujúci sa tým**, že je na použitie na liečbu rakoviny.
15. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 14, **vyznačujúci sa tým**, že je na použitie na liečbu rakoviny prostaty, rakoviny prsníka, melanómu, rakoviny pľúc, rakoviny pankreasu, kolorektálnej rakoviny, rakoviny vaječníkov alebo rakoviny mozgu.
16. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 1, **vyznačujúci sa tým**, že parenterálne prijateľným nosičom je fyziologický roztok na parenterálne použitie, ktorý obsahuje zásaditú aminokyselinu, a estramustín-fosfát je v lyofilizovanej forme.
17. Výrobok, **vyznačujúci sa tým**, že obsahuje:
 - i) farmaceutický prostriedok obsahujúci parenterálne prijateľný nosič alebo riedidlo a estramustín-fosfát a zásaditú aminokyselinu a
 - ii) aspoň jednu chemoterapeutickú látku, ako kombinovaný prostriedok na súčasné, oddelené alebo postupné použitie v protirakovinovej terapii.
18. Výrobok podľa nároku 17, **vyznačujúci sa tým**, že zásaditou aminokyselinou je arginín.
19. Výrobok podľa nároku 17 alebo 18, **vyznačujúci sa tým**, že chemoterapeutická látka je vybraná zo skupiny, ktorá zahŕňa deriváty taxánu, napríklad paklitaxol a docetaxol; kamptotecín a jeho deriváty, ako sú CPT-11 a 9-amino-kamptotecín; deriváty antracyklínu, ako sú doxorubicín, epirubicín, idarubicín, daunorubicín, alkylcyklín (4-

demetoxy-3'-deamino-3'-aziridiny-4'-metylsulfonyl-daunorubicín; vnútorný kód PNU 159 548); etopozid; navelbín; vinblastín; deriváty platiny, ako sú karboplatína a cisplatína; inhibítory angiogenézy, ako sú Sugén SU-5416 a Sugén 6668; prípadne vnútri lipozomálnych prostriedkov.

20. Výrobok podľa nároku 17, **vyznačujúci sa tým**, že je vo forme na intravenózne použitie.
21. Výrobok podľa nároku 17, **vyznačujúci sa tým**, že je na použitie pri liečbe rakoviny prostaty, rakoviny prsníka, melanómu, rakoviny pľúc, rakoviny pankreasu, kolorektálnej rakoviny, rakoviny vaječníkov alebo rakoviny mozgu.
22. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 13, **vyznačujúci sa tým**, že je na použitie na potlačenie alebo zmenšenie vedľajších účinkov spojených s intravenóznym podávaním estramustín-fosfátu a jeho farmaceuticky prijateľných solí.
23. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 22, **vyznačujúci sa tým**, že vedľajšie účinky zahŕňajú vredové lézie a tromboflebitídu na mieste injekcie.
24. Výrobok, **vyznačujúci sa tým**, že obsahuje estramustín-fosfát v lyofilizovanej forme a fyziologický roztok na parenterálne použitie obsahujúci zásaditú aminokyselinu.
25. Použitie estramustín-fosfátu a zásaditej aminokyseliny na výrobu liečiva na parenterálne podávanie.
26. Použitie podľa nároku 25, v ktorom je liečivo vo forme na intravenózne podávanie.
27. Farmaceutický prostriedok, **vyznačujúci sa tým**, že obsahuje parenterálne prijateľný nosič alebo riedidlo, antineoplastickú látku, o ktorej je známe, že spôsobuje vredové poškodenia na mieste injekcie po intravenóznom podávaní a arginín, alebo jeho farmaceuticky prijateľnú soľ.
28. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 27, **vyznačujúci sa tým**, že antineoplastická látka je vybraná zo skupiny, ktorá zahŕňa deriváty antracyklínu, ako sú doxorubicín, epirubicín, idarubicín, daunorubicín, alkylcyklín (4-

demetoxy-3'-deamino-3'-aziridinyl-4'-metylsulfonyl-daunorubicín; vnútorný kód PNU 159 548); a inhibítory angiogenézie, ako sú Sugen SU-5416 a Sugen 6668.

29. Použitie arginínu alebo jeho farmaceuticky prijateľných solí na prípravu liečiva na liečbu a prevenciu vedľajších účinkov spojených s intravenóznym podávaním antineoplastických látok.
30. Použitie podľa nároku 29, kde vedľajšie účinky zahŕňajú vredové lézie a tromboflebitídu na mieste injekcie.
31. Použitie podľa nároku 29, v ktorom je antineoplastická látka vybraná zo skupiny, ktorá zahŕňa estramustín-fosfát; deriváty antracyklínu, ako sú doxorubicín, epirubicín, idarubicín, daunorubicín, alkycyklín (4-demetoxy-3'-deamino-3'-aziridinyl-4'-metylsulfonyl-daunorubicín; vnútorný kód PNU 159 548); a inhibítory angiogenézie, ako sú Sugen SU-5416 a Sugen 6668.