

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLového
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **29.01.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **08.02.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/119076**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13.03.2002**
(Věstník č. 3/2002)

(86) PCT číslo: **PCT/EP00/00697**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO00/47234**

(21) Číslo dokumentu:

2001 - 2841

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 47/48

A 61 K 38/09

A 61 K 9/10

A 61 K 9/14

A 61 K 9/19

(71) Přihlašovatel:

ZENTARIS AG, Frankfurt, DE;

(72) Původce:

Bauer Horst, Hersbruck, DE;

Deger Wolfgang, Alzenau, DE;

Sarlikiotis Werner, Peania, GR;

Dann Michael, Rödermark, DE;

(74) Zástupce:

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

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Soli farmaceuticky účinných peptidů s
prodlouženým uvolňováním a způsob jejich
výroby**

(57) Anotace:

Farmaceutické kompozice s kontinuálním podáváním obsahují ve vodě nerozpustnou sůl farmaceuticky účinného iontového peptidu a antiiontové nosné makromolekuly. Peptidem může být antagonist LHRH, jako například centorelix, a makromolekulou může být aniontový polysacharid, jako například karboxymethylcelulóza. tato sůl se připravuje použitím iontoměniče pro oddělené odstranění antiiontů z peptidu a nosné makromolekuly tak, aby se vytvořily volné ionty peptidu a makromolekuly. Tyto volné ionty peptidu a makromolekuly se potom kombinují za účelem tvorby ve vodě nerozpustné soli peptidu s makromolekulou.

CZ 2001 - 2841 A3

Soli farmaceuticky účinných peptidů s kontinuálním uvolňováním a způsob jejich výroby

Oblast techniky

Vynález se týká farmaceutických kompozic farmakologicky účinných polypeptidů, které poskytují kontinuální uvolňování polypeptidů v prodloužené době.

Dosavadní stav techniky

Podle dosavadního stavu techniky (WO 98/25642) se nárokují farmaceutické formulace obsahující stabilní, ve vodě nerozpustný komplex složený z peptidové sloučeniny (například z peptidu, polypeptidu, proteinu, peptidomimetika apod.), přednostně z farmaceuticky účinné peptidové sloučeniny a nosné makromolekuly, které umožňují kontinuální dodávání peptidové sloučeniny in vivo po podání komplexu. Komplex podle dosavadního stavu techniky může umožňovat kontinuální dodávání farmaceuticky účinné peptidové sloučeniny pacientovi po prodlouženou dobu, například po dobu jednoho měsíce. Kromě toho spojení peptidové sloučeniny a nosné makromolekuly do pevného stabilního komplexu umožňuje zavedení vysokých koncentrací peptidové sloučeniny do formulace.

Komplex podle dosavadního stavu techniky je tvořen kombinací peptidové sloučeniny a nosné makromolekuly za podmínek, za kterých se vytváří v podstatě ve vodě nerozpustný komplex, například vodné roztoky peptidové sloučeniny a nosičové makromolekuly se míchají, dokud se komplex nevysráží.

Komplex může být ve formě pevné látky (například pasty, granule, prášku nebo lyofilizátu) nebo prášková forma komplexu se může rozmělnit dostatečně jemně pro vytvoření stabilních kapalných suspenzí nebo polotuhých disperzí.

V přednostním provedení je peptidovou sloučeninou ve vodě nerozpustného komplexu analog LHRH, více přednostně antagonistu LHRH, a nosnou makromolekulou je aniontový polymer, přednostně karboxymethylcelulóza sodná. Komplex podle vynálezu je vhodný pro sterilizaci, jako je ozařování zářením gama nebo ozařování elektronovými paprsky, před podáváním in vivo. Poskytují se také způsoby léčení pacienta za podmínek vhodných k léčení analogem LHRH podáváním kompozice obsahující analog LHRH podle vynálezu pacientovi.

Pro výrobu nárokovaných komplexů se mají připravovat poměrně vysoko koncentrované roztoky peptidové sloučeniny ve vodě (5 až 25 mg/ml). Kvůli vlastní tendenci mnoha peptidových sloučenin agregovat nelze zajistit, aby se mohly připravit roztoky bez agregátů v čisté vodě použitím nárokovaných výrobních postupů. V závislosti na rozpustnosti specifické peptidové sloučeniny ve vodě a na technice použité pro přípravu tohoto roztoku může být koncentrovaný roztok peptidu ve vodě bez agregátů nebo znečištěn měnicími se koncentracemi a odlišnými typy peptidových agregátů a sraženin. Protože tento vysoce koncentrovaný roztok peptidu je výchozí látkou pro výrobu nárokovaných komplexů, rozpouštění peptidové sloučeniny ve vodě je zřejmě kritickým stupněm.

Pomocí přidání vodného roztoku karboxymethylcelulózy sodné k těmto neúplně definovaným a charakterizovaným vysoce koncentrovaným peptidovým roztokům v proměnlivých poměrech (0,1:1 až 0,5:1 (hmotn./hmotn.)) se spontánně vytvářejí

komplexy nebo sraženiny nedefinovaným a nekontrolovaným způsobem. Sraženiny se shromažďují filtrací nebo centrifugováním, promytím vodou a sušením. Pevná látka se potom rozmělnuje použitím třecí misky a třerky. Potom se analyticky stanoví obsah peptidové sloučeniny. Vzhledem k výrobnímu postupu se nemůže zaručit tvorba stechiometrických komplexů reprodukovatelným a úplně definovaným způsobem.

Kromě toho přidáním karboxymethylcelulózy sodné (obsahující 6,5 až 9,5 % sodíku podle USP) se dostává do kontaktu s peptidovou sloučeninou významné množství kovových iontů, tj. sodných iontů. V přítomnosti solí by se mohly peptidy a proteiny srážet. Proto není jasné, zda komplexy nebo sraženiny popsané v dosavadním stavu techniky se vytvářejí z důvodu interakcí mezi peptidovou sloučeninou a funkčními skupinami karboxymethylcelulózy samotné nebo výhradně účinkem sodných iontů způsobujícím srážení peptidů nebo neznámými a nekontrolovatelnými kombinacemi těchto dvou procesů.

Po vysušení a rozmělnění se peptidové formulace popsané v dosavadním stavu techniky suspendují ve fyziologickém roztoku, což také vede k dalším nežádoucím nekontrolovaným procesům.

Podstata vynálezu

Předložený vynález poskytuje farmaceutické kompozice obsahující stabilní, úplně definovanou stechiometrickou sůl skládající se z kyselé nebo zásadité peptidové sloučeniny (jako je například peptid, polypeptidový protein, peptidomimetikum atd.) a iontové zásadité nebo kyselé nosné makromolekuly, umožňující kontinuální dodávání peptidové sloučeniny po podání soli specifické peptidové sloučeniny in vivo.

Iontovou nosnou makromolekulou může být aniontový polymer, například aniontový polyalkohol, jeho derivát nebo fragment.

Dále může být iontovou nosnou makromolekulou aniontový polysacharid a jeho derivát nebo fragment. Přednostně je nosnou makromolekulou karboxymethylcelulóza. Nosná makromolekula ve farmaceutické kompozici může být dále vybrána ze souboru zahrnujícího algin, alginovou kyselinu, alginát sodný, aniontový acetátový polymer, iontové akrylové nebo methakrylové polymery a kopolymery, pektin, tragant, xantanové gumy, aniontové deriváty karagenanu, aniontové deriváty polygalakturonové kyseliny, sulfatovaný a sulfonovaný polystyren, sodný glykolát škrobu a jejich deriváty a fragmenty.

Iontovou nosnou makromolekulou může být také albumin, želatina (typu A nebo typu B) a jejich deriváty a fragmenty.

Kationtovými polymery mohou být také poly-L-lysin a jiné polymery zásaditých aminokyselin.

Peptidem ve směsi je farmaceuticky účinná peptidová sloučenina a může být monovalentním, divalentním nebo vícevalentním kationtovým nebo aniontovým polypeptidem, přičemž polypeptid má délku 5 až 100 aminokyselin, přednostně 5 až 20 aminokyselin, více přednostně má peptid délku 8 až 12 aminokyselin. Podrobněji je peptidovou sloučeninou analog LHRH a analogem LHRH je antagonist LHRH. Analogem LHRH je například cetorelix, teverelix (Antarelix, Deghenghi et al., Biomed & Pharmacother 1993, 47, 107), abarelix (Molineaux et al., Molecular Urology 1998, 2, 265), ganirelix (Nestor et al., J. Med. Chem. 1992, 35, 3942), azaline B, antide, A-75998 (Cannon et al., J. Pharm. Sci. 1995, 84, 953), detirelix (Andreyko et

al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 1992, 74, 399), RS-68439, ramorelix (Stoeckemann and Sandow, J. Cancer Res. Clin. Oncol. 1993, 119, 457), Nal-Glu. Struktury výše uvedených analogů LHRH se nacházejí například ve výše citovaných odkazech a následujících sbornících: Behre et al., GnRH antagonists: přehled, Proceedings of the 2nd World Conference on Ovulation Induction, The Parthenon Publishing Group Ltd, UK; Kutscher et al., Angew. Chem. 1997, 109, 2240.

Následuje podrobný popis přípravy takových solí.

Podle vynálezu se volná zásada nebo volná kyselina peptidové sloučeniny připraví odstraněním antiiontů (opačných iontů) použitím iontoměniče. Také volná zásada nebo volná kyselina nosné makromolekuly se připraví odstraněním antiiontů použitím iontoměniče. Ihned potom se smíchá ekvivalentní množství čerstvě připraveného roztoku peptidové zásady nebo peptidové kyseliny s roztokem makromolekulárního nosiče zbaveného antiiontů. Hmotnostní poměr peptidové sloučeniny k nosné makromolekule může být například 1:0,1, 1:0,213, 1:0,5, 1:2,13. Neomezující příklady podmínek a postupů pro přípravu ve vodě nerozpustného komplexu podle vynálezu jsou popsány v příkladech 1 až 4.

Výsledkem tohoto způsobu jsou úplně definované, stechiometrické a čisté soli peptidové sloučeniny s antiiontovou makromolekulou. Tyto čisté soli nejsou znečištěny žádnými jinými ionty, ani anionty (například acetátovými), ani kationty (například sodnými).

Farmaceutické kompozice podle vynálezu umožňují kontinuální dodávání peptidové sloučeniny pacientovi in vivo po podání kompozice pacientovi. Trvání a prodloužení kontinuál-

ního dodávání se může měnit v závislosti na koncentraci peptidové sloučeniny a nosné makromolekuly použité pro vytvoření soli.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Lyofilizát soli cetrotelixu s CMC (karboxymethylcelulózou) s hmotnostním poměrem cetrotelixu k CMC 1:0,1 odpovídajícím molárnímu poměru cetrotelixu ke karboxylové funkci CMC 1:0,48 se připravil následujícím způsobem. 0,22 g Na-CMC (karboxymethylcelulóza s nízkým stupněm viskozity, Hercules) se rozpustilo v 40 g vody a přidaly se 3 g iontoměniče (Amberlite®). Po míchání po dobu 20 minut se filtrací odstranil iontoměnič použitím filtru ze skleněných vláken. 2,21 g acetátu cetrorelixu se rozpustilo v 23,4 g vody a přidalo se 74,6 g 96% (obj./obj.) ethanolu. Potom se přidalo 20 g iontoměniče (Amberlite®). Po míchání po dobu 20 minut se filtrací odstranil iontoměnič použitím filtru ze skleněných vláken. Roztok přefiltrované zásady cetrorelixu se přidal za nepřetržitého míchání k roztoku CMC neobsahující sodík za vzniku čirého roztoku. Po 1 hodině míchání se z roztoku odpařením za vakua odstranil ethanol a vznikla disperze. Nakonec se disperze zmrazila a lyofilizovala.

Příklad 2

Lyofilizát soli cetrotelixu s CMC s hmotnostním poměrem cetrotelixu k CMC 1:0,213 odpovídajícím molárnímu poměru cetrotelixu ke karboxylové funkci CMC 1:1 se připravil následujícím způsobem. 0,426 g Na-CMC (karboxymethylcelulóza s nízkým stupněm viskozity, Hercules) se rozpustilo v 40 g

vody a přidalo se 5 g iontoměniče (Amberlite®). Po míchání po dobu 25 minut se filtrací odstranil iontoměnič použitím filtru ze skleněných vláken. 2,21 g acetátu cetorelixu se rozpustilo v 23,4 g vody a přidalo se 74,6 g 96% (obj./obj.) ethanolu. Potom se přidalo 20 g iontoměniče (Amberlite®). Po míchání po dobu 20 minut se filtrací odstranil iontoměnič použitím filtru ze skleněných vláken. Přefiltrovaný roztok cetorelixové zásady se přidal za nepřetržitého míchání k roztoku CMC neobsahující sodík za vzniku čirého roztoku. Po 1 hodině míchání se z roztoku odpařením za vakua odstranil ethanol a vznikla disperze. Nakonec se disperze zmrazila a lyofilizovala.

Příklad 3

Lyofilizát soli cetrotelixu s CMC s hmotnostním poměrem cetrotelixu k CMC 1:0,5 odpovídajícím molárnímu poměru cetrotelixu ke karboxylové funkci CMC 1:2,41 se připravil následujícím způsobem. 1,1 g Na-CMC (karboxymethylcelulóza s nízkým stupněm viskozity, Hercules) se rozpustilo v 200 g vody a přidalo se 15 g iontoměniče (Amberlite®). Po míchání po dobu 20 minut se filtrací odstranil iontoměnič použitím filtru ze skleněných vláken. 2,21 g acetátu cetorelixu se rozpustilo v 23,4 g vody a přidalo se 74,6 g 96% (obj./obj.) ethanolu. Potom se přidalo 20 g iontoměniče (Amberlite®). Po míchání po dobu 20 minut se filtrací odstranil iontoměnič použitím filtru ze skleněných vláken. Přefiltrovaný roztok cetorelixové zásady se přidal za nepřetržitého míchání k roztoku CMC neobsahující sodík za vzniku čirého roztoku. Po 1 hodině míchání se z roztoku odpařením za vakua odstranil ethanol a vznikla disperze. Nakonec se disperze zmrazila a lyofilizovala.

Příklad 4

Lyofilizát soli cetrotelixu s CMC s hmotnostním poměrem cetrotelixu k CMC 1:2,13 odpovídajícím molárnímu poměru cetrotelixu ke karboxylové funkci CMC 1:10 se připravil následujícím způsobem. 4,26 g Na-CMC (karboxymethylcelulóza s nízkým stupněm viskozity, Hercules) se rozpustilo v 400 g vody a přidalo se 50 g iontoměniče (Amberlite®). Po míchání po dobu 25 minut se filtrací odstranil iontoměnič použitím filtru ze skleněných vláken. 2,21 g acetátu cetrotelixu se rozpustilo v 23,4 g vody a přidalo se 74,6 g 96% (obj./obj.) ethanolu. Potom se přidalo 20 g iontoměniče (Amberlite®). Po míchání po dobu 20 minut se iontoměnič odstranil filtrací použitím filtru ze skleněných vláken. Přefiltrovaný roztok cetrotelixové zásady se přidal za nepřetržitého míchání k roztoku CMC neobsahující sodík za vzniku zakalené disperze. Po 1 hodině míchání se z disperze odpařením za vakua odstranil ethanol. Nakonec se disperze zmrazila a lyofilizovala.

Příklad 5

Rozpustnost čistých solí CMC neobsahujících sodík s proměnlivým složením peptidová zásada : kyselina CMC se stanovila v izotonickém Ringerově roztoku. Soli cetrotelixu s CMC se připravily podle příkladu 1 až 4. Kromě toho se testovalo uvolňování cetrotelixu in vitro v Ringerově roztoku z těchto solí CMC neobsahujících sodík po dobu 168 hodin použitím průtokového systému. Množství cetrotelixu uvolněného po 168 hodinách je vyjádřeno jako procento cetrotelixové dávky aplikované v této testovací metodě in vitro.

Peptidová zásada:CMC (hmotn./hmotn.)	Rozpustnost v Ringerově roztoku v µg/ml	Uvolňování in vitro v Ringerově roztoku po 168 h v %
1:0,1	3,5	23

1:0,213	2,7	30
1:0,5	17,5	63
1:2,13	54	76

Tyto in vitro údaje pro soli CMC neobsahující sodík podle tohoto vynálezu se porovnaly s cetorelixovými komplexy vyrobenými s Na-CMC ve stejných hmotnostních poměrech peptidu a CMC podle dosavadního stavu techniky (WO 98/25642).

Peptidová zásada:Na-CMC (m/m)	Rozpustnost v Ringerově roztoku v µg/ml	Uvolňování in vitro v Ringerově roztoku po 168 h v %
1:0,1	2,5	46
1:0,253	1,5	48
1:0,5	2	45
1:2,13	2	17

Odstranění sodných a acetátových iontů v solích peptidu s CMC vede k významnému zlepšení chování takových formulací in vitro, tj. ke zlepšení rozpustnosti a charakteristik uvolňování in vitro.

V komplexech Na-CMC podle dosavadního stavu techniky je rozpustnost v Ringerově roztoku velmi nízká a nemůže se modifikovat změnou poměru složek peptidu a Na-CMC. Tedy kinetika uvolňování peptidové sloučeniny z těchto formulací se nemůže měnit.

Naopak v solích CMC a peptidové sloučeniny neobsahujících sodík, připravených podle vynálezu existuje jednoznačná závislost mezi hmotnostním poměrem složek solí a jejich chováním in vitro. Zvýšení procentuálního podílu kyseliny CMC neobsahující sodík v takových formulacích vede k významnému zvýšení rozpustnosti peptidové sloučeniny v Ringerově roztoku. Tedy kinetika uvolňování peptidové sloučeniny z těchto formulací na

bázi solí CMC neobsahujících sodík se může měnit a kontrolovat. Proto v závislosti na požadované kinetice uvolňování pro jisté klinické aplikace se mohou efektivně vyrábět definované formulace solí CMC s vhodnými charakteristikami uvolňování.

Příklad 6

Připravily se soli cetorelixu s CMC neobsahující sodík podle příkladů 1 až 4 a komplexy cetorelixu a Na-CMC s ekvivalentními hmotnostními poměry cetorelix : CMC podle dosavadního stavu techniky. Připravily se suspenze takových solí cetorelixu a CMC neobsahující sodík a komplexů cetorelixu a Na-CMC a krysám se intramuskulárně vstříkla jednorázová dávka v množství 1,5 mg/kg. V různých dobách se stanovovala hladina testosteronu v plazmě a hladina cetorelixu v plazmě. Kromě toho na konci potlačení testosteronu se krysy usmrtily. Sval, do kterého byla vstříknuta dávka, se odstranil a analyzoval na zbytek podané dávky cetorelixu v místě vstříknutí. Výsledky jsou uvedeny na obrázku 1.

Absolutní biologická využitelnost solí cetorelixu s CMC byla v rozsahu 78 % až 111 %. Biologická využitelnost komplexů cetorelixu a Na-CMC byla pouze 32 % naznačujíc negativní vliv sodných iontů na vlastnosti formulací vyrobených podle dosavadního stavu techniky.

Příklad 7

Připravily se soli cetorelixu s CMC neobsahující sodík podle tohoto vynálezu ve formě lyofilizátů tak, jak se popisuje v předcházejících příkladech. Lyofilizáty se dispergovaly ve vodě a psům se subkutánně vstříkla jednorázová dávka v množství 1,0 mg/kg. V různých dobách se stanovovala hladina testosteronu v plazmě a hladina cetorelixu v plazmě. Výsledky jsou uvedeny na obrázku 2.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

(nové)

1. Farmaceutická kompozice obsahující ve vodě nerozpustnou sůl farmaceuticky účinné iontové peptidové sloučeniny a antiiontové nosné makromolekuly, připravitelná ve stupních odděleného vytvoření volných iontů obou sloučenin pomocí odstranění antiiontů použitím iontoměniče, potom sloučení peptidové sloučeniny zbavené antiiontů a nosné makromolekuly zbavené antiiontů za podmínek vhodných pro vytvoření ve vodě nerozpustné soli peptidové sloučeniny a nosné makromolekuly a potom přípravy farmaceutické kompozice obsahující získanou ve vodě nerozpustnou sůl.

2. Farmaceutická kompozice podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že farmaceuticky účinná peptidová sloučenina je kationtová a nosná makromolekula je aniontová.

3. Farmaceutická kompozice podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že farmaceuticky účinná peptidová sloučenina je aniontová a nosná makromolekula je kationtová.

4. Farmaceutická kompozice podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, v y z n a č u j í c í s e t í m , že vytvoření ve vodě nerozpustné soli se může zprostředkovat přídavně alespoň částečně pomocí vodíkového můstku mezi farmaceuticky účinnou iontovou peptidovou sloučeninou a nosnou makromolekulou.

5. Farmaceutická kompozice podle kteréhokoliv z nároků 1 až 4, v y z n a č u j í c í s e t í m , že vytvoření ve vodě nerozpustné soli se může zprostředkovat přídavně alespoň částečně hydrofobními interakcemi mezi farmaceuticky účinnou peptidovou sloučeninou a nosnou makromolekulou.

6. Farmaceutická kompozice podle kteréhokoliv z nároků 1 až 5, v y z n a č u j í c í s e t í m , že jednorázová dávka ve vodě nerozpustné soli poskytuje kontinuální dodávání farmaceuticky účinného peptidu pacientovi po dobu alespoň jednoho týdne po podání farmaceutické kompozice pacientovi.

7. Farmaceutická kompozice podle kteréhokoliv z nároků 1 až 5, v y z n a č u j í c í s e t í m , že jednorázová dávka ve vodě nerozpustné soli poskytuje kontinuální dodávání farmaceuticky účinného peptidu pacientovi po dobu alespoň dvou týdnů po podání farmaceutické kompozice pacientovi.

8. Farmaceutická kompozice podle kteréhokoliv z nároků 1 až 5, v y z n a č u j í c í s e t í m , že jednorázová dávka ve vodě nerozpustné soli poskytuje kontinuální dodávání farmaceuticky účinného peptidu pacientovi po dobu alespoň tří týdnů po podání farmaceutické kompozice pacientovi.

9. Farmaceutická kompozice podle kteréhokoliv z nároků 1 až 5, v y z n a č u j í c í s e t í m , že jednorázová dávka ve vodě nerozpustné soli poskytuje kontinuální dodávání farmaceuticky účinného peptidu pacientovi po dobu alespoň čtyř týdnů po podání farmaceutické kompozice pacientovi.

10. Farmaceutická kompozice podle kteréhokoliv z nároků 1 až 9, v y z n a č u j í c í s e t í m , že farmaceuticky účinnou iontovou peptidovou sloučeninou je mono-, di- nebo vícevalentní kationtový nebo aniontový peptid.

11. Farmaceutická kompozice podle kteréhokoliv z nároků 1 až 9, v y z n a č u j í c í s e t í m , že farmaceuticky účinnou iontovou peptidovou sloučeninou je mono-, di- nebo vícevalentní amfolytický peptid.

12. Farmaceutická kompozice podle kteréhokoliv z nároků 1 až 9, v y z n a č u j í c í s e t í m , že iontová peptidová sloučenina má délku 5 až 100 aminokyselin.

13. Farmaceutická kompozice podle kteréhokoliv z nároků 1 až 9, v y z n a č u j í c í s e t í m , že iontová peptidová sloučenina má délku 5 až 20 aminokyselin.

14. Farmaceutická kompozice podle kteréhokoliv z nároků 1 až 9, v y z n a č u j í c í s e t í m , že iontová peptidová sloučenina má délku 8 až 12 aminokyselin.

15. Farmaceutická kompozice podle kteréhokoliv z nároků 1 až 9, v y z n a č u j í c í s e t í m , že antiiontovou nosnou makromolekulou je aniontový polymer.

16. Farmaceutická kompozice podle kteréhokoliv z nároků 1 až 9, v y z n a č u j í c í s e t í m , že antiiontovou nosnou makromolekulou je amfolytický polymer.

17. Farmaceutická kompozice podle kteréhokoliv z nároků 1 až 9, v y z n a č u j í c í s e t í m , že antiiontovou nosnou makromolekulou je aniontový polyalkohol, jeho derivát nebo fragment.

18. Farmaceutická kompozice podle kteréhokoliv z nároků 1 až 9, v y z n a č u j í c í s e t í m , že antiiontovou nosnou makromolekulou je aniontový polysacharid, jeho derivát nebo fragment nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

19. Farmaceutická kompozice podle kteréhokoliv z nároků 1 až 9, v y z n a č u j í c í s e t í m , že antiiontovou nosnou makromolekulou je karboxymethylcelulóza.

20. Farmaceutická kompozice podle kteréhokoliv z nároků 1 až 9, v y z n a č u j í c í s e t í m , že antiiontová nosná makromolekula je zvolena ze souboru zahrnujícího algin, alginovou kyselinu, alginát sodný, aniontové acetátové polymery, iontové akrylové nebo methakrylové polymery a kopolymery, pektin, tragant, xantanové gumy, aniontové deriváty karagenanu, aniontové deriváty polygalakturonové kyseliny, sulfatovaný a sulfonovaný polystyren, sodný glykolát škrobu a jejich deriváty nebo fragmenty.

21. Farmaceutická kompozice podle kteréhokoliv z nároků 1 až 9, v y z n a č u j í c í s e t í m , že antiiontová nosná makromolekula je zvolena ze souboru zahrnujícího albuminy, želatinu typu A, želatinu typu B a jejich fragmenty nebo deriváty.

22. Farmaceutická kompozice podle kteréhokoliv z nároků 1 až 9, v y z n a č u j í c í s e t í m , že antiiontovou nosnou makromolekulou je kationtová makromolekula, přednostně poly-L-lysin a jiné polymery zásaditých aminokyselin.

23. Farmaceutická kompozice podle kteréhokoliv z nároků 1 až 22, v y z n a č u j í c í s e t í m , že je ve formě suché pevné látky.

24. Farmaceutická kompozice podle kteréhokoliv z nároků 1 až 22, v y z n a č u j í c í s e t í m , že je ve formě kapalné suspenze nebo polotuhé disperze.

25. Farmaceutická kompozice podle kteréhokoliv z nároků 1 až 24, v y z n a č u j í c í s e t í m , že makromolekulou je karboxymethylcelulóza a sůl peptidu s karboxymethylcelulózou má hmotnostní poměr peptidu a karboxymethylcelulózy

v rozmezí od 1:0,006 do 1:40, přednostně od 1:0,04 do 1:14, více přednostně od 1:0,1 do 1:5, zejména od 1:0,1 do 1:3.

26. Farmaceutická kompozice podle nároku 25, v y z n a -
č u j í c í s e t í m , že peptidovou sloučeninou je
analog LHRH.

27. Farmaceutická kompozice podle nároku 26, v y z n a -
č u j í c í s e t í m , že analogem LHRH je antagonist
LHRH.

28. Farmaceutická kompozice podle nároku 27, v y z n a -
č u j í c í s e t í m , že antagonist LHRH je zvolen ze
souboru zahrnujícího cetorelix, teverelix, abarelix,
ganirelix, RS-26306, azaline B, antide, ORF-23541, A-75998,
detirelix, RS-68439, ramorelix, HOE-2013, Nal-Glu, ORF-21234.

29. Farmaceutická kompozice podle nároku 27 nebo 28,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že antagonistou LHRH je
cetorelix.

30. Farmaceutická kompozice podle kteréhokoliv z nároků
25 až 29, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje
komplex cetorelixu a karboxymethylcelulózy s hmotnostním
poměrem cetorelixu a karboxymethylcelulózy 1:0,1.

31. Farmaceutická kompozice podle kteréhokoliv z nároků
25 až 29, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje
komplex cetorelixu a karboxymethylcelulózy s hmotnostním
poměrem cetorelixu a karboxymethylcelulózy 1:0,213.

32. Farmaceutická kompozice podle kteréhokoliv z nároků
25 až 29, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje

komplex cetorelixu a karboxymethylcelulózy s hmotnostním poměrem cetorelixu a karboxymethylcelulózy 1:0,5.

33. Farmaceutická kompozice podle kteréhokoliv z nároků 25 až 29, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje komplex cetorelixu a karboxymethylcelulózy s hmotnostním poměrem cetorelixu a karboxymethylcelulózy 1:2,13.

34. Způsob přípravy farmaceutické formulace obsahující peptidovou sloučeninu a nosnou makromolekulu, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje stupně vytvoření volných iontů obou sloučenin pomocí odstranění antiiontů; sloučení iontové peptidové sloučeniny a iontové nosné makromolekuly za podmínek vhodných pro vytvoření ve vodě nerozpustné soli peptidové sloučeniny a nosné makromolekuly; a přípravy farmaceutické kompozice obsahující ve vodě nerozpustnou sůl.

35. Způsob podle nároku 34, v y z n a č u j í c í s e t í m , že antiontová sloučenina se odstraňuje použitím iontoměniče.

36. Způsob podle nároku 34 nebo 35, v y z n a č u j í c í s e t í m , že roztok iontové peptidové sloučeniny a roztok nosné makromolekuly se připravují čerstvé před sloučením pro vytvoření ve vodě nerozpustné soli peptidové sloučeniny a nosné makromolekuly.

37. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 34 až 36, v y z n a č u j í c í s e t í m , že roztok iontové peptidové sloučeniny a roztok nosné makromolekuly se slučují pro vytvoření ve vodě nerozpustné soli peptidové sloučeniny a nosné makromolekuly.

38. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 34 až 37, v y z n a č u j í c í s e t í m , že dále zahrnuje sterilizaci ve vodě nerozpustné soli ozařováním zářením gama nebo ozařováním elektronovými paprsky.

39. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 34 až 38, v y z n a č u j í c í s e t í m , že ve vodě nerozpustná sůl se vytváří použitím aseptických postupů.

40. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 34 až 39, v y z n a č u j í c í s e t í m , že peptidová sloučenina je kationtová a nosná makromolekula je aniontová.

41. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 34 až 39, v y z n a č u j í c í s e t í m , že peptidová sloučenina je aniontová a nosná makromolekula je kationtová.

42. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 34 až 39, v y z n a č u j í c í s e t í m , že peptidovou sloučeninou je mono-, di- nebo vícevalentní kationtový nebo aniontový peptid.

43. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 34 až 39, v y z n a č u j í c í s e t í m , že peptidovou sloučeninou je mono-, di- nebo vícevalentní amfolytický peptid.

44. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 34 až 39, v y z n a č u j í c í s e t í m , že peptidovou sloučeninou je analog LHRH.

45. Způsob podle nároku 44, v y z n a č u j í c í s e t í m , že analogem LHRH je antagonist LHRH.

46. Způsob podle nároku 45, v y z n a č u j í c í s e
t í m , že antagonistou LHRH je cetrorelix.

47. Způsob podle nároku 45, v y z n a č u j í c í s e
t í m , že antagonistou LHRH je teverelix.

48. Způsob podle nároku 45, v y z n a č u j í c í s e
t í m , že antagonistou LHRH je abarelix.

49. Způsob podle nároku 45, v y z n a č u j í c í s e
t í m , že antagonistou LHRH je ganirelix RS-26306.

50. Způsob podle nároku 45, v y z n a č u j í c í s e
t í m , že antagonistou LHRH je azaline B.

51. Způsob podle nároku 45, v y z n a č u j í c í s e
t í m , že antagonistou LHRH je antide ORF-23541.

52. Způsob podle nároku 45, v y z n a č u j í c í s e
t í m , že antagonistou LHRH je A-75998.

53. Způsob podle nároku 45, v y z n a č u j í c í s e
t í m , že antagonistou LHRH je detirelix RS-68439.

54. Způsob podle nároku 45, v y z n a č u j í c í s e
t í m , že antagonistou LHRH je ramorelix HOE-2013.

55. Způsob podle nároku 45, v y z n a č u j í c í s e
t í m , že antagonistou LHRH je Nal-Glu ORF - 21234.

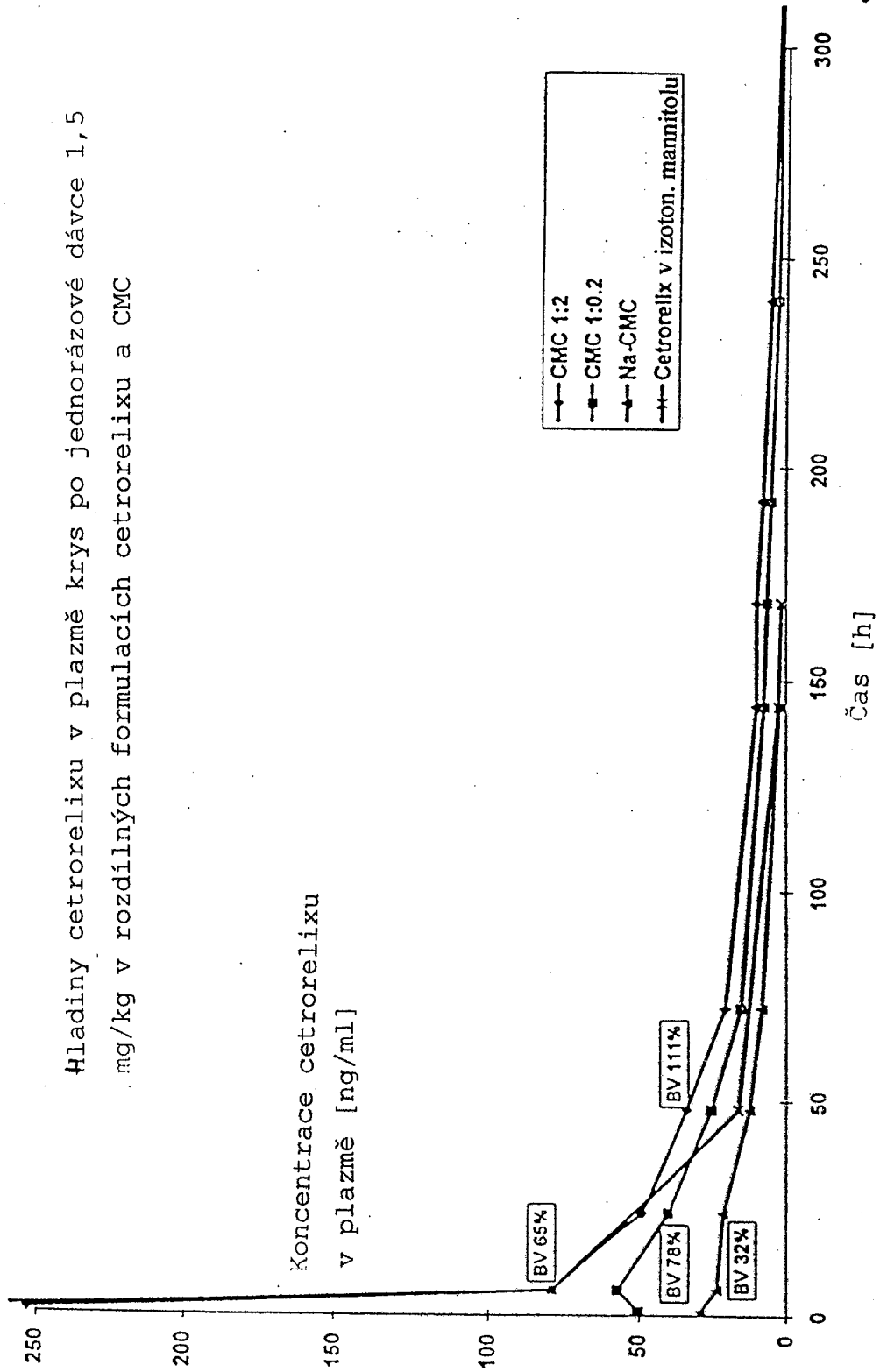
00.01.02

1/2

2001-2891

Obrázek 1/Příklad 6

Hladiny cetorelixu v plazmě krysy po jednorázové dávce 1,5
mg/kg v rozdílných formulacích cetorelixu a CMC



Obrázek 2/Příklad 7

