



HU000229089B1

(19) **HU****MAGYARORSZÁG**
Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala(11) Lajstromszám: **229 089**(13) **B1**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 01 03740**(22) A bejelentés napja: **2000. 06. 29.**(51) Int. Cl.: **A61K 38/12** (2006.01)**A61P 31/10** (2006.01)(40) A közzététel napja: **2002. 02. 28.**(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlöny és Védjegyértesítőben: **2013. 07. 29.**

(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:

PCT/JP 00/04381

(87) A nemzetközi közzétételi szám:

WO 0102002

(30) Elsőbbségi adatok:

11/187713**1999. 07. 01.****JP**

(73) Jogosult(ak):

Astellas Pharma Inc., Chuo-ku, Tokyo (JP)

(72) Feltaláló(k):

Otomo, Kazumi, Osaka (JP)**Sawai, Seiji, Hyogo (JP)****Kasai, Akihiro, Nara (JP)**

(74) Képviselő:

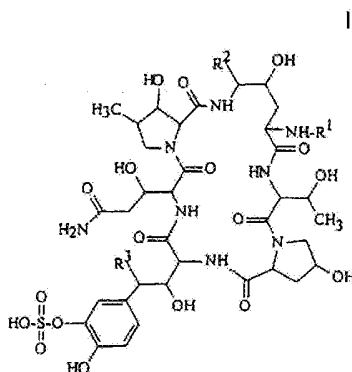
**ifj. Szentpéteri Ádám, S.B.G. & K. Budapesti
Nemzetközi Szabadalmi Iroda, Budapest**

(54)

Liofilezett formában levő stabilizált gyógyszerészeti készítmény

(57) Kivonat

Egy liofilezett formában levő stabilizált gyógyszerészeti készítmény azzal jellemezve, hogy az (I) általános képletű ciklusos polipeptid vegyületet tartalmaz, ahol R^1 hidrogénatomot vagy egy acilcsoportot és R^2 és R^3 ugyanazt, vagy különböző dolgot jelent, egy hidrogénatomot, vagy egy hidroxilcsoportot, valamint a készítmény az említett vegyület egy sóját és a stabilizátort tartalmazza.



71.859/SZE

NYOMDAPÉLDÁNY

MEGADÁS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ VÁLTOZAT

LIOFILEZETT FORMÁBAN LEVŐ STABILIZÁLT GYÓGYSZERÉSZETI KÉSZÍTMÉNY

A jelen találmány liofilezett formában levő gyógyszerészeti készítménnyel kapcsolatos, mely egy ciklikus polipeptid vegyületet tartalmaz. Részletesebben, a jelen találmány liofilezett formában levő gyógyszerészeti készítménnyel kapcsolatos, mely egy ciklikus polipeptid vegyületet vagy annak gyógyszerészetileg elfogadható sóját és egy stabilizáló anyagot tartalmaz.

A ciklikus polipeptid vegyület az (I) általános képletű vegyületet jelenti, ahol R^1 hidrogénatomot, vagy egy acilcsoportot jelent és R^2 és R^3 jelentése azonos vagy különböző, egy hidrogénatom vagy egy hidroxilcsoport. A vegyület mikrobaellenes aktivitással rendelkezik, részletesebben gombaellenes aktivitással és β -1,3-glükán szintetáz gátló aktivitással és hasznos a különböző fertőző betegségek megelőzésében és kezelésében. Az említett betegségek közé tartozik a *Pneumocystis carinii* fertőzés, például a *carinii* pneumonia.

Az (I) általános képletű vegyületek által képviselt ciklusos polipeptid vegyületeket, ahol R^1 hidrogénatomot és R^2 és R^3 hidroxilcsoportot jelent és azt a vegyületet, ahol R^1 , R^2 és R^3 hidrogénatomot jelent, olyan fermentációs eljárással nyerjük, melyet a 0462531 számú Európai Szabadalmi Alkalmazásban, valamint a WO97/32975 és WO97/47738 számú alkalmazásokban szereplő eljárásokban írtak le. Egy vegyület, ahol R^1 egy acilcsoportot jelent és melynek előállítása az 5.376.634 és 5.569.646 számú US szabadalmi alkalmazásban és a WO99/40108 szabadalomban került leírásra.

Az (I) általános képletű ciklusos polipeptid vegyületek és sóik általában fényben, nedvesség hatására, savakban, hő hatására és más hasonló körülmények között nem stabilak. Ezért kívánatos olyan gyógyszerészeti készítmények kifejlesztése, melyekben a ciklusos polipeptid vegyületek és sóik stabilizáltak.

A jelen találmány egy liofilezett formában levő stabilizált gyógyszerészeti készítményt biztosít, mely egy az (I) általános képletű ciklusos polipeptid vegyületet vagy ennek egy gyógyszerészetileg elfogadható sóját és egy stabilizátort tartalmaz.

A jelen találmány ciklusos polipeptid vegyületét képviselő (I) általános képletű vegyület R^1 csoportjához való "acilcsoport" most kerül értelmezésre. A jelen specifikációban a "kis szénatomos" kifejezés egy - hat szénatomot jelöl, hacsak másként nem jelezzük.

Az acilcsoportot bemutató példák között megemlíthetjük az alifás acilcsoportokat, az aromás acilcsoportokat, az aromás-alifás acilcsoportokat és az alifás, aromás, aromás-alifás és heterociklusos karbonsavakból származó heterociklusos acilcsoportokat.

Az alifás acilcsoportokat bemutató példák közé tartoznak a kis szénatomos vagy nagyobb szénatomos alkanoil-csoportok, mint például a formilcsoport, az acetilcsoport, a propanoil-csoport, a 2-metil-propanoil-

csoport, a pentanoilcsoport, a 2,2-dimetil-propanoil-csoport, a hexanoil-csoport, a heptanoilcsoport, az oktanoilcsoport, a nonanoilcsoport, a dekanoil-csoport, az undekanoil-csoport, dodekanoilcsoport, a tridekanoil-csoport, a tetradekanoil-csoport, a pentadekanoil-csoport, a hexadekanoil-csoport, a heptadekanoil-csoport, oktadekanoil-csoport, nonadekanoil-csoport, ikozanoil-csoport stb., cikloalkanoil-csoportok, mint például ciklopentanoil-csoport és a ciklohexanoil-csoport; a kisebb szénatomos alkoxi-karbonil-csoportok, mint például a metoxi-karbonil-csoport, az etoxi-karbonil-csoport, a t-butoxi-karbonil-csoport, a t-pentiloxi-karbonil-csoport, a heptiloxi-karbonil-csoport stb.; a kisebb szénatomos alkán-szulfonil-csoportok, mint például a metán-szulfonil-csoport, etán-szulfonil-csoport, stb.; kisebb szénatomos alkoxi-szulfonil-csoportok, mint például a metoxi-szulfonil-csoport, az etoxi-szulfonil-csoport, stb.; és más hasonló csoportok.

Az aromás acilcsoportokra szolgáló példák magukba foglalják az aroilcsoportokat, mint például a benzoilcsoportot, a toluoil-csoportot, naftoilcsoportot és más hasonló csoportokat.

Az aromás-alifás acilcsoportokra szolgáló példák közé tartoznak az ar-(kis szénatomos)-alkanoil-csoportok, mint például a fenil-(1-6 szénatomos)-alkanoil-csoport (például a fenil-acetil-csoport, fenil-propanoil-csoport, fenil-butanoil-csoport, fenil-izobutanoil-csoport, fenil-pentanoil-csoport, fenil-hexanoil-csoport, stb.), naftil-(1-6 szénatomos)-alkanoil-csoport (például a naftil-acetil-csoport, naftil-propanoil-csoport, naftil-butanoil-csoport, stb.) és más hasonló csoportok; az ar-(kis szénatomos)-alkenoil-csoportok, mint például a fenil-(3-6 szénatomos)-alkenoil-csoport (például a fenil-propenoil-csoport, fenil-butenoil-csoport, fenil-metakriloil-csoport, fenil-pentanoil-csoport, fenil-hexenoil-csoportot, stb.), naftil-(3-6 szénatomos)-alkenoil-csoport (például naftil-propenoil-csoport, naftil-butenoil-csoport, stb.) és más hasonló csoportok;

az Ar-(kis szénatomos)-alkoxi-karbonil-csoportok, mint például a fenil-(1-6 szénatomos)-alkoxi-karbonil-csoport (például a benziloxi-karbonil-csoport, stb.), a fluorenil-(1-6 szénatomos)-alkoxi-karbonil-csoport (például a fluorenil-metoxi-karbonil-csoport, stb.) és más hasonló csoportok;

az ariloxi-karbonil-csoportok, mint például a fenoxi-karbonil-csoport, naftoxi-karbonil-csoport, stb.;

az ariloxi-(kis szénatomos)-alkanoil-csoportok, mint például a fenoxi-acetil-csoport, fenoxi-propionil-csoport, stb.;

az aril-karbamoil-csoportok, mint például a fenil-karbamoil-csoport, stb.;

az aril-tio-karbamoil-csoportok, mint például a fenil-tio-karbamoil-csoport, stb.;

az aril-glioxiloil-csoportok, mint például a fenil-glioxiloil-csoport, naftil-glioxiloil-csoport, stb.;

az aril-szulfonil-csoportok, melyek tetszés szerint helyettesíthetők egy kis szénatomos alkilcsoporttal, például a fenil-szulfonil-csoporttal, p-tolil-szulfonil-csoporttal, stb.; és más hasonló csoportokkal.

A heterociklusos acilcsoportokat bemutató példák közé tartoznak a heterociklusos karbonilcsoportok, mint például tenoilcsoport, furoilcsoport, nikotinoil-csoport, stb.;

a heterociklusos-(kis szénatomos)-alkanoil-csoportok, mint például a heterociklusos acetilcsoport, heterociklusos propanoil-csoport, heterociklusos butanoil-csoport, heterociklusos pentanoil-csoport, heterociklusos hexanoil-csoport, stb.;

heterociklusos-(kis szénatomos)-alkenoil csoportok, mint például heterociklusos propenoil-csoport, heterociklusos butenoil-csoport, heterociklusos pentenoil-csoport, heterociklusos hexenoil-csoport, stb.; heterociklusos glioxiloil-csoport és más hasonló csoportok.

Az R^1 -hez való acilcsoport rendelkezhet egy vagy több megfelelő szubsztituenssel. Az acilcsoportok fent említett példái közé tartozik az

arilcsoport, mely különösen előnyösen egy vagy több megfelelő szubsztituenssel rendelkezik.

Az acilcsoportban levő megfelelő szubsztituenseket bemutató példák közé tartozik egy kisebb szénatomos alkoxicsoporthal rendelkező arilcsoporttal helyettesített heterociklusos-csoport, egy kisebb szénatomos alkoxi-(kisebb szénatomos)-alkoxi-csoporttal rendelkező arilcsoporttal helyettesített heterociklusos-csoport, egy kisebb szénatomos alkoxi-(nagyobb szénatomos)-alkoxi-csoporttal rendelkező aril-csoporttal helyettesített heterociklusos-csoport, egy ciklo-(kisebb szénatomos)-alkoxi-csoporttal rendelkező arilcsoporttal helyettesített heterociklusos-csoport, egy heterociklusos-csoporttal rendelkező arilcsoporttal helyettesített heterociklusos-csoport, egy ciklo-(kisebb szénatomos)-alkil-csoporttal rendelkező ciklo-(kisebb szénatomos)-alkil-csoporttal helyettesített heterociklusos-csoport, egy kisebb szénatomos alkoxi-(kisebb szénatomos)-alkoxi-csoporttal helyettesített arilcsoporttal rendelkező arilcsoporttal helyettesített heterociklusos-csoport, és egy ciklo-(kisebb szénatomos)-alkil-csoporttal helyettesített heterociklusos-csoporttal rendelkező arilcsoporttal helyettesített heterociklusos-csoport.

Ezen példák között, előnyben részesítjük az egy-két oxigénatomot és egy-három nitrogénatomot tartalmazó, 4-6 szénatomos alkoxicsoporthal rendelkező fenilcsoporttal helyettesített, telítetlen 3-8-tagú heteromonociklusos-csoportot, egy egy - két kénatomot és egy-három nitrogénatomot tartalmazó, 4-6 szénatomos alkoxicsoporthal rendelkező fenilcsoporttal helyettesített, telítetlen kondenzált heterociklusos-csoportot, egy egy-két kénatomot és egy-három nitrogénatomot tartalmazó, 1-4 szénatomos alkoxi-(4-6 szénatomos)-alkoxi-csoporttal rendelkező, fenilcsoporttal helyettesített, telítetlen 3-8-tagú heteromonociklusos csoportot, egy egy-két kénatomot és egy-három nitrogénatomot tartalmazó, 1-4 szénatomos alkoxi-(7-14 szénatomos)-alkoxi-csoporttal rendelkező fenilcsoporttal helyettesített, telítetlen 3-8-

tagú heteromonociklusos csoportot, egy egy-négy nitrogénatomot tartalmazó és 1-4 szénatomos alkoxi-(7-14 szénatomos)-alkoxi csoporttal rendelkező fenilcsoporttal helyettesített, telített 3-8-tagú heteromonociklusos-csoportot, egy egy-két kénatomot és egy-három nitrogénatomot tartalmazó és ciklo-(4-6 szénatomos)-alkoxi-csoporttal rendelkező fenilcsoporttal helyettesített, telítetlen, kondenzált heteromonociklusos csoportot, egy egy-két kénatomot és egy-három nitrogénatomot tartalmazó és fenilcsoporttal helyettesített, telítetlen, kondenzált heterociklusos-csoportot, egy egy-két oxigénatommal és egy-három nitrogénatommal rendelkező telített 3-8-tagú heteromonociklusos csoportot, egy egy-négy nitrogénatomot tartalmazó és ciklo-(4-6 szénatomos)-alkil-csoporttal rendelkező ciklo-(4-6 szénatomos)-alkil-csoporttal helyettesített, telített 3-8-tagú heteromonociklusos-csoportot, egy egy-két kénatommal és egy-három nitrogénatommal rendelkező és 1-4 szénatomos alkoxi-(1-4 szénatomos)-alkoxi-csoporttal helyettesített fenilcsoporttal rendelkező fenilcsoporttal helyettesített, telítetlen 3-8-tagú heteromonociklusos-csoportot, egy egy-két kénatommal és egy-három nitrogénatommal rendelkező és egy egy-négy nitrogénatomot tartalmazó és ciklo-(4-6 szénatomos)-alkil-csoporttal helyettesített, telített 3-8-tagú heteromonociklusos csoporttal rendelkező fenilcsoporttal helyettesített, telítetlen 3-8-tagú heteromonociklusos-csoportot, valamint egy egy-két kénatomot és egy-három nitrogénatomot tartalmazó és egy egy-négy nitrogénatomot tartalmazó és ciklo-(4-6 szénatomos)-alkil-csoporttal rendelkező, telített 3-8-tagú heteromonociklusos csoporttal rendelkező fenilcsoporttal helyettesített, telítetlen, kondenzált heterociklusos-csoportot.

Ezek közé tartozik, különösen előnyösen egy pentiloxi-csoporttal rendelkező fenilcsoporttal helyettesített izoxazolil-csoport, egy pentiloxi-csoporttal rendelkező fenilcsoporttal helyettesített imidazo-tiadiazolil-csoport, egy metoxi-hexiloxi-csoporttal rendelkező fenilcsoporttal

helyettesített tiadiazolil-csoport, egy metoxi-oktiloxi-csoporttal rendelkező fenilcsoporttal helyettesített tiadiazolil-csoport, egy ciklohexiloxi-csoporttal rendelkező fenilcsoporttal helyettesített imidazo-tiadiazolil-csoport, egy dimetil-morfolino-csoporttal rendelkező fenilcsoporttal helyettesített imidazo-tiadiazolil-csoport, egy metoxi-heptiloxi-csoporttal rendelkező fenilcsoporttal helyettesített piperazinil-csoport, egy ciklohexil-csoporttal rendelkező ciklohexil-csoporttal helyettesített piperazinil-csoport, egy metoxi-etoxi-csoporttal helyettesített fenilcsoporttal rendelkező fenilcsoporttal helyettesített tiadiazolil-csoport, egy metoxi-butoxi-csoporttal helyettesített fenilcsoporttal rendelkező fenilcsoporttal helyettesített tiadiazolil-csoport, egy etoxi-propoxi-csoporttal helyettesített fenilcsoporttal rendelkező fenilcsoporttal helyettesített tiadiazolil-csoport, egy ciklohexil-csoporttal helyettesített piperazinil-csoporttal rendelkező fenilcsoporttal helyettesített imidazo-tiadiazolil-csoport, egy ciklohexil-csoporttal helyettesített piperazinil-csoporttal rendelkező fenilcsoporttal helyettesített imidazo-tiadiazolil-csoport, és más hasonló csoportok.

Ennek megfelelően az R^1 -hez való acilcsoportot bemutató, különösen alkalmas példák közé tartoznak a pentiloxi-csoporttal rendelkező fenilcsoporttal helyettesített izoxazolil-csoporttal rendelkező benzoilcsoport, a pentiloxi-csoporttal rendelkező fenilcsoporttal helyettesített imidazo-tiadiazolil-csoporttal rendelkező benzoilcsoport, a metoxi-hexiloxi-csoporttal rendelkező fenilcsoporttal helyettesített tiadiazolil-csoporttal rendelkező benzoilcsoport, a metoxi-oktiloxi-csoporttal rendelkező fenilcsoporttal helyettesített tiadiazolil-csoporttal rendelkező benzoilcsoport, a metoxi-heptiloxi-csoporttal rendelkező fenilcsoporttal helyettesített tiadiazolil-csoporttal rendelkező benzoilcsoport, a ciklohexiloxi-csoporttal rendelkező fenilcsoporttal helyettesített imidazo-tiadiazolil-csoporttal rendelkező benzoilcsoport, a dimetil-morfolino-csoporttal rendelkező fenilcsoporttal helyettesített imidazo-tiadiazolil-csoporttal rendelkező benzoilcsoport, a metoxi-

heptiloxi-csoporttal rendelkező fenilcsoporttal helyettesített piperazinil-csoporttal rendelkező benzoilcsoport, a metoxi-oktiloxi-csoporttal rendelkező fenilcsoporttal helyettesített piperazinil-csoporttal rendelkező benzoilcsoport, a ciklohexil-csoporttal rendelkező ciklohexil-csoporttal helyettesített piperazinil-csoporttal rendelkező benzoilcsoport, a metoxi-etoxi-csoporttal helyettesített fenilcsoporttal rendelkező fenilcsoporttal helyettesített tiadiazolil-csoporttal rendelkező benzoilcsoport, a metoxi-butoxi-csoporttal helyettesített fenilcsoporttal rendelkező fenilcsoporttal helyettesített tiadiazolil-csoporttal rendelkező benzoilcsoport, az etoxi-propoxi-csoporttal helyettesített fenilcsoporttal rendelkező fenilcsoporttal helyettesített tiadiazolil-csoporttal rendelkező benzoilcsoport, a ciklohexil-csoporttal helyettesített piperazinil-csoporttal rendelkező fenilcsoporttal helyettesített imidazo-tiadiazolil-csoporttal rendelkező benzoilcsoport, a ciklohexil-csoporttal helyettesített piperazinil-csoporttal rendelkező fenilcsoporttal helyettesített imidazo-tiadiazolil-csoporttal rendelkező benzoilcsoport és más hasonló csoportok.

Az R^1 akrilcsoportokat bemutató különösen előnyös példákat az a, b, c, d és e általános képletű vegyületek képviselik.

A fent említett akrilcsoportokkal rendelkező (I) általános képletű ciklusos polipeptid vegyületek egy olyan vegyületből állíthatók elő, melyek R^1 -ként egy hidrogénatomot tartalmaznak és R^2 -ként és R^3 -ként hidroxilcsoportokat, vagy egy olyan vegyületből, melyben R^1 , R^2 és R^3 hidrogénatomokat jelent az 5.376.634 és az 5.569.646 számú US szabadalmi alkalmazásoknak és a WO96/11210 és WO99/40108 szabadalmaknak megfelelően.

Az (I) általános képletű ciklusos polipeptid vegyületek megfelelő sói vízben oldódnak és a gyógyszerészetileg elfogadható sók közé tartoznak a bázisokkal és sav addíciós sókkal képzett sók. Egy ilyen só előállítható az (I) általános képletű ciklusos polipeptid vegyület megfelelő bázissal vagy savval való kezelésével, hagyományos módszereknek megfelelően.

A bázisokkal képzett sók esetében a szervetlen bázisokkal képzett sók, például alkálifémekkel képzett sók (például a nátrium-sók, a kálium-sók stb.), az alkáliföldfémekkel képzett sók (például a kalcium-sók, a magnézium-sók, stb.), ammónium sók és más hasonló sók említhetők; a szerves bázisokkal képzett sók, például a szerves aminosavakkal képzett sók (például a trietil-amin-sók, a diizo-propil-etil-amin-sók, a piridin-sók, a pikolin-sók, az etanol-amin-sók, a trietanol-amin-sók, a diciklohexil-amin-sók, az N,N-dibenzil-etilén-diamin-sók stb.) és más hasonló sók említhetők.

Sav addíciós sóként a szervetlen sav addíciós sók (például a hidrokloridok, a hidrobromidok, szulfátok, foszfátok, stb.); és a szerves karbon-vagy szulfonsav addíciós sók (például formátok, acetátok, trifluor-acetátok, maleátok, tartarátok, fumarátok, metán-szulfonátok, benzén-szulfonátok, toluén-szulfonátok stb.) említhetők. Továbbá, olyan sók is említhetők, melyeket bázikus vagy savas aminosavakkal képeztünk (például az argininnel, aszparaginsavval, glutamínsavval stb. képzett sók).

A jelen találmány (I) általános képletű ciklusos polipeptid vegyületei magukba foglalják a lehetséges konformereket valamint egy pár, vagy több sztereocizomert, például geometriai izomereket és optikai izomereket, melyek az aszimmetrikus szénatomoknak köszönhetik létezésüket.

A ciklusos polipeptid vegyületek előnyös vegyületeit a (II) - (VI) általános képletű vegyületek képviselik.

A legelőnyösebb vegyületet a (II) általános képletű vegyület képviseli.

A jelen találmány egység dózisban levő készítményét tartalmazó (I) általános képletű ciklusos polipeptid vegyület vagy gyógyszerészetileg elfogadható sójának mennyisége 0,1 - 400 mg, még előnyösebben 1 - 200 mg, még előnyösebben 10 - 100 mg, specifikusan 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 70, 75, 80, 85, 90, 95 és 100 mg.

Stabilizátorként a poliszacharidok, diszacharidok, nátrium-klorid és ezek kombinációi jöhetnek szóba.

A poliszacharidokra példák a dextrán, a keményítő, a cellulóz, és a hialuronsav; a diszacharidra példa a laktóz, a maltóz és a szacharóz. A jelen találmány gyógyszerészeti készítményében található poliszacharid vagy diszacharid lehet egy α -monohidrát, α -anhidrid, β -anhidrid vagy ezek kombinációja.

A jelen találmány gyógyszerészeti készítményében használt stabilizátor mennyisége legalább ahhoz elegendő kell legyen, hogy stabilizálja az (I) általános képletű ciklusos polipeptid vegyületet vagy annak gyógyszerészetileg elfogadható sóját a készítményben. Az (I) általános képletű ciklusos polipeptid vegyület stabilizálásához legalább egy részarány stabilizátorra és egy részarány (I) általános képletű ciklusos polipeptid vegyületre vagy annak gyógyszerészetileg elfogadható sójára van szükség a jelen készítményben. A stabilizátor hordozóként vagy kötőanyagként is szolgálhat. Így a stabilizátor hasznos mennyiségének nincs kimondott felső korlátja és meghatározható a készítmény tömegének vagy térfogatának megfontolása alapján, a vegyület egység dózisértékét és más hasonló tényezőt alapul véve. Azonban az ilyen mennyiség előnyösen 0,4 - 50 tömegrész, még előnyösebben 0,6 - 20 tömegrész, és még előnyösebben 0,8 - 10 tömegrész, az (I) általános képletű ciklusos polipeptid vegyület vagy gyógyszerészetileg elfogadható sója tömegrészét tekintve, bár ez változik az (I) általános képletű ciklusos polipeptid vegyület vagy gyógyszerészetileg elfogadható sója típusától és használt mennyiségétől, előállítási formájától és/vagy más hasonló tényezőktől függően. Specifikusan, még előnyösebb, ha a diszacharid 1 - 20 tömegrésznyi, még előnyösebb, ha 2-10 tömegrésznyi mennyiségét használjuk, ha az (I) általános képletű ciklusos polipeptid vegyület vagy annak gyógyszerészetileg elfogadható sója egy tömegrésznyi mennyiségére vonatkoztatjuk. Specifikusan, még előnyösebb, ha 0,6 - 20

tömegrész, még előnyösebb, ha 0,8 - 10 tömegrész nátrium-kloridot használunk az (I) általános képletű ciklusos polipeptid vegyület vagy annak gyógyszerészetileg elfogadható sója egy tömegrészére vonatkoztatva.

A jelen találmány gyógyszerészeti készítménye a tudomány e területén ismert módszerekkel állítható elő, szükség esetén adalékanyagok használatával. Hivatkozásként a Basic Lecture on Development of Pharmaceuticals XI 20 Production of Pharmaceuticals (the second volume) (edited by Kyobunn Tsuda and Hisashi Nogami and published by Chizyo Shoten) irodalmat adjuk meg. A liofilezett készítmény kinyerhető úgy, hogy az (I) általános képletű ciklusos polipeptid vegyületből, vagy gyógyszerészetileg elfogadható sójából és a stabilizátorból vizes oldatot készítünk, tetszés és szükség szerint pH korrektort (vízmentes citromsavat, nátrium hidroxidot, stb.) alkalmazva a 4,0 - 7,5, előnyösen a 4,5 - 7,0 pH tartomány eléréséhez, majd a kapott oldatot hagyományos módszereket használva ampullában liofilezzük. Így, a liofilezett formában levő stabilizált gyógyszerészeti készítmény, ha tisztított vízben feloldjuk, előnyösen 4,0 - 7,5, még előnyösebben 4,5 - 7,0 pH értékű oldatot eredményez. Előnyös, ha az így elkészített, liofilezett formában levő készítményt lezárjuk és fénytől védve tároljuk. A liofilezett készítmény az ampullába helyezhető oldat formájában a liofilezés előtt, vagy liofilezett por formájában a liofilezés után.

Miután a ciklusos polipeptid vegyületek nem kielégítően stabilak a nedvességgel szemben, szükség van arra, hogy a jelen találmány liofilezett készítménye 3,4 tömeg % vagy kevesebb vizet tartalmazzon, előnyösen 3,0 %, még előnyösebben 2,0 %-ot.

Általában a liofilezett formában levő stabilizált gyógyszerészeti készítményt izotóniás nátrium-klorid oldatban oldjuk fel szükség szerint és injekció oldatban használjuk. A jelen találmány gyógyszerészeti

készítménye injekció készítményként is használható, ami alkalmazás előtt keverést tesz szükségessé.

A jelen találmány most részletesebben írjuk le a példák és teszt példák részletezésével, melyeket nem szabad a találmány körének korlátozóiként tekinteni. A példákban, a (II) - (VI) általános képletű vegyületekre (II) - VI vegyületekként hivatkozunk.

1. példa

A (II) általános képletű vegyület 25 g

16

Laktóz 200 g

vízmentes citromsav megfelelő mennyiségben

Nátrium-hidroxid megfelelő mennyiségben

A laktózt feloldjuk 2000 ml tisztított vízben melegítés közben 50 °C hőmérsékleten. 20 °C hőmérsékletre való hűtés után a laktóz oldatot hozzáadjuk a (II) általános képletű vegyülethez, a buborékképződést elkerülve, óvatos keverés mellett. Miután hozzáadunk 2 %, 9,5 ml vizes citromsav oldatot, az oldathoz hozzáadunk 0,4% vizes nátrium-hidroxid oldatot (körülbelül 24 ml) a pH érték 5,5-re való állításához, amit tisztított vízzel való hígítás követ, hogy 2500 ml térfogatot érjünk el. A kapott oldatot 1000, 10 ml térfogatú ampullába öntjük 2,5 ml/ampulla mennyiségben. A megfelelő ampullákban levő oldatot liofilezzük liofilező készüléket (RL-603BS Kyowa Shinku Co, Ltd. gyártja) alkalmazva és hagyományos módszert használva, hogy a liofilezett készítmények mindegyike 25 mg mennyiséget tartalmazzon a (II) általános képletű vegyületből.

2. példa

Liofilezett készítményeket - melyek mindegyike 50 mg (II) általános képletű vegyületet tartalmaz - nyerünk az 1. példában leírtakkal egyező módon, azzal az eltéréssel, hogy a (II) általános képletű vegyület mennyisége 50 g.

3. példa

Liofilezett készítményeket - melyek mindegyike 25 mg (II) általános képletű vegyületet tartalmaz - nyerünk az 1. példában leírtakkal egyező módon, azzal az eltéréssel, hogy laktóz helyett 150 g maltózt használunk.

4. példa

Liofilezett készítményeket - melyek mindegyike 50 mg (II) általános képletű vegyületet tartalmaz - nyerünk az 1. példában leírtakkal egyező módon, azzal az eltéréssel, hogy a (II) általános képletű vegyület mennyisége 50 g 25 g helyett és 250 g szacharózt használunk laktóz helyett.

5. példa

Liofilezett készítményeket - melyek mindegyike 25 mg (II) általános képletű vegyületet tartalmaz - nyerünk az 1. példában leírtakkal egyező módon, azzal az eltéréssel, hogy 25 g nátrium-kloridot használunk laktóz helyett.

6. példa

Liofilezett készítményeket - melyek mindegyike 10 mg (II) általános képletű vegyületet tartalmaz - nyerünk az 1. példában leírtakkal egyező módon, azzal az eltéréssel, hogy a (II) általános képletű vegyület mennyisége 10 g 25 g helyett és 100 g dextránt használunk laktóz helyett.

7. példa

Liofilezett készítményeket - melyek mindegyike 25 mg (III) általános képletű vegyületet tartalmaz - nyerünk az 1. példában leírtakkal egyező módon, azzal az eltéréssel, hogy 25 g (III) általános képletű vegyületet használunk a (II) általános képletű vegyület helyett és 200 g maltózt használunk laktóz helyett.

8. példa

Liofilezett készítményeket - melyek mindegyike 10 mg (IV) általános képletű vegyületet tartalmaz - nyerünk az 1. példában leírtakkal egyező módon, azzal az eltéréssel, hogy 10 g (IV) általános képletű vegyületet használunk a (II) általános képletű vegyület helyett és 100 g laktózt használunk 200 g helyett.

9. példa

Liofilezett készítményeket - melyek mindegyike 50 mg (V) általános képletű vegyületet tartalmaz - nyerünk az 1. példában leírtakkal egyező módon, azzal az eltéréssel, hogy 50 g (V) általános képletű vegyületet használunk a (II) általános képletű vegyület helyett és 50 g nátrium-kloridot használunk laktóz helyett.

10. példa

Liofilezett készítményeket - melyek mindegyike 10 mg (VI) általános képletű vegyületet tartalmaz - nyerünk az 1. példában leírtakkal egyező módon, azzal az eltéréssel, hogy 10 g (VI) általános képletű vegyületet használunk a (II) általános képletű vegyület helyett és 100 g dextránt használunk laktózt helyett.

1. teszt példa

A stabilizáló hatása a (II) általános képletű vegyület stabilizált, liofilezett készítményében

10 mg (II) általános képletű vegyületet, valamint stabilizálóként 100 mg laktózt vagy 9 mg nátrium-kloridot teljesen feloldunk 1 ml vízben. A kapott oldatot liofilezzük és 70 °C hőmérsékleten tároljuk üveg ampullákban. Kilenc nappal később, a kapott készítményeket teszteljük a megjelenésüket, a (II) általános képletű vegyület maradék mennyiségét és egyéb tulajdonságait figyelembe véve. Kontrollként a stabilizáló nélkül használt (II) általános képletű vegyületet használjuk. Az eredményeket az 1. táblázatban mutatjuk be.

1. táblázat

stabilizátorok	teszt tételek	0 óra	9 nappal később
kontroll semmi	megjelenés	fehér massa	enyhén sárgás massza
	pH*	7,1	2,7
	maradék mennyiség (%)	100,0	8,0
	víztartalom (%)	1,3	-
laktóz (100 mg)	megjelenés	fehér massa	fehér massa
	pH*	6,4	6,1
	maradék	100,0	99,5

nátrium-klorid (9 mg)	mennyiség (%)		
	víztartalom (%)	1,0	-
	megjelenés	fehér massa	fehér massa
	pH*	6,7	6,3
	maradék mennyiség (%)	100,0	75,9
	víztartalom (%)	0,7	-

* a készítmények 1 ml vízben létrehozott oldatának pH értéke.

2. teszt példa

Hasonló teszteket végzünk el, ugyanolyan módon, mint az 1. teszt példában, azzal az eltéréssel, hogy 100 mg maltózt, 50 mg szacharózt vagy 50 mg glükózt használunk stabilizátorként. Az eredményeket a 2. táblázatban mutatjuk be.

2. táblázat

stabilizátorok	teszt tételek	0 óra	9 nappal később
kontroll: semmi	megjelenés	fehér massa	fehér massa
	pH*	6,8	5,4
	maradék mennyiség (%)	100,0	<75,0
	víz tartalom (%)	3,3	-
maltóz (100 mg)	megjelenés	fehér massa	fehér massa
	pH*	7,3	6,7
	maradék mennyiség (%)	100,0	98,6
	víz tartalom (%)	0,9	-
szacharóz (50 mg)	megjelenés	fehér massa	fehér olvadék
	pH*	6,9	7,0
	maradék mennyiség (%)	100,0	82,4
	víz tartalom (%)	1,1	-
glükóz (50 mg) 2 6	megjelenés	fehér olvadék	barna olvadék
	pH*	6,9	3,6
	maradék mennyiség (%)	100	1,1
	víz tartalom (%)	4,3	-

* a készítmények 1 ml vízben létrehozott oldatának pH értéke.

Amint az egyértelmű az 1. és 2. táblázatokból, a (II) általános képletű vegyület és a laktóz, nátrium-klorid, maltóz vagy szacharóz liofilezett készítménye szignifikánsan stabilabb a semmilyen stabilizálót nem tartalmazó vagy a más stabilizálót tartalmazó készítménnyel összehasonlítva.

3. teszt példa

A (II) általános képletű vegyület liofilezett készítményének hozzáadott laktóz mennyiségétől függő stabilitása

A tesztek az 1. teszt példában leírtakkal azonos módon végezzük, azzal az eltéréssel, hogy 20 mg, 50 mg, 100 mg vagy 200 mg laktózt adunk a készítményhez stabilizátorként. A 3. táblázat ezen tesztek eredményeit mutatja a készítmény megjelenésének, a (II) általános képletű vegyület maradék mennyiségének, az 1 ml vízben feloldott készítmények megjelenésének és más hasonló tulajdonságok figyelembe vételével. Egyébként 15 másodpercbe telik a készítmény 1 ml vízben való újra oldása.

3. táblázat

a hozzáadott laktóz mennyiség (mg)	teszt tételek	0 óra	9 nap után 70°C hőm.- en	3 hónap után 40°C hőm.-es és 75 % nedvesség- tartalom mellett
20	megjelenés	fehér massa	halvány- sárga massza	fehér massa
	szín*	színtelen	fehér	színtelen
	tisztaság	tiszta	nem tiszta	tiszta
	pH*	6,09	3,03	6,57
	M.M. (%)	100,0	88,09	100,0
	Ö.SZ. (%)	3,44	12,3	3,99
	víz-tartalom	1,2	-	-
50	megjelenés	fehér massa	fehér massa	fehér massa
	szín*	színtelen	színtelen	színtelen
	tisztaság	tiszta	tiszta	tiszta
	pH*	6,57	5,56	6,26
	M.M. (%)	100,0	96,7	99,8
	Ö.SZ. (%)	3,32	7,37	4,21
	víz-tartalom	0,5	-	-
100	megjelenés	fehér massa	fehér massa	fehér massa
	szín*	színtelen	színtelen	színtelen
	tisztaság	tiszta	tiszta	tiszta
	pH*	6,58	6,08	5,80
	M.M. (%)	100,0	96,7	99,6
	Ö.SZ. (%)	3,43	7,08	3,96
	víz-tartalom	0,3	-	-
200	megjelenés	fehér massa	fehér massa	fehér massa
	szín*	színtelen	színtelen	színtelen
	tisztaság	tiszta	tiszta	tiszta
	pH*	6,78	5,70	5,36
	M.M. (%)	100,0	96,1	99,6
	Ö.SZ. (%)	3,40	7,30	4,35
	víz-tartalom	0,3	-	-

M.M. = maradék mennyiség; Ö.SZ. = összes szennyeződés

* az 1 ml vízben újra feloldott készítmények színe, tisztasága és pH értéke

Amint az a 3. táblázatból nyilvánvaló, a 10 mg általános képletű vegyületet tartalmazó liofilezett készítményekkel és a különböző mennyiségű laktózzal kapcsolatban nincs stabilitási probléma.

4. teszt példa

Az ampullában levő, 200 mg laktózt és a (II) általános képletű vegyületet tartalmazó liofilezett készítmények stabilitása

A tesztek az 1. teszt példával azonos módon végezzük el, azzal az eltéréssel, hogy 12,5 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, vagy 100 mg (II) általános képletű vegyületet használunk 200 mg laktózzal. A 4. táblázat ezen tesztek eredményeit mutatja a (II) általános képletű vegyület előállított készítményében levő maradvány mennyiségét és egyéb tulajdonságait tekintve. Az összes készítményt figyelembe véve, az újra történő feloldáshoz szükséges idő 15 másodperc és a készítmények újra feloldott oldatainak nincs színe és átlátszó tisztaságúak.

4. táblázat

a hozzáadott (II) általános képletű vegyület mennyisége (mg)	teszt tételek	0 óra	9 nap után 70 °C	21 nap után 60 °C	3 hónap után 40 °C, 75 % pára- tart.
12,5	pH*	6,63	6,15	6,31	6,08
	M.M. (%)	100,0	980,1	97,5	99,6
	Ö.SZ. (%)	2,24	3,95	3,75	2,71
	víz-tartalom	1,3	-	-	-
25	pH*	6,37	6,07	6,11	6,14
	M.M. (%)	100,0	99,3	98,2	101,2
	Ö.SZ. (%)	2,25	4,03	3,49	2,68
	víz-tartalom	1,1	-	-	-
50	pH*	6,26	5,99	6,00	6,00
	M.M. (%)	100,0	97,9	97,3	100,5
	Ö.SZ. (%)	2,25	3,95	3,68	2,74
	víz-tartalom	1,2	-	-	-
75	pH*	6,13	5,95	5,96	6,04
	M.M. (%)	100,0	98,1	97,7	99,0
	Ö.SZ. (%)	2,28	4,14	3,83	2,76
	víz-tartalom	0,9	-	-	-
	pH*	6,03	5,92	5,88	5,85
	M.M. (%)	100,0	97,8	96,7	99,5
	Ö.SZ. (%)	2,46	4,15	3,92	2,79
	víz-tartalom	1,3	-	-	-

M.M. = maradék mennyiség; Ö.SZ. = összes szennyeződés

* 5 ml tisztított vízben újra feloldott készítmények oldatának pH értéke

5. teszt példa

Stabilitási teszt

Az 1. és 2. példákban kapott gyógyszerészeti készítményeket szobahőmérsékleten tároljuk. Tizennyolc hónap után a (II) általános képletű vegyület maradék aránya 98 % az összes készítményben.

6. teszt példa

A (II) általános képletű vegyület liofilezett készítményének a készítmény oldatának liofilezés előtti pH értékétől függő stabilitása

10 mg (II) általános képletű vegyületet és stabilizátorként 100 mg laktózt oldunk fel teljesen 1 ml citrát-NaOH pufferben, melynek pH értéke 4,0 - 7,0 között változik. A különböző pH értékű, kapott oldatokat liofilezzük és 70 °C hőmérsékleten tároljuk üveg ampullákban. Kilenc nappal később, a kapott készítményeket teszteljük pH értékükre és a (II) általános képletű vegyület maradék mennyiségére. Az eredményeket az 5. táblázatban mutatjuk be.

5. táblázat

	a készítmény oldatának pH értéke liofilezés előtt	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0	6,5	7,0
0 óra	pH*	3,9	4,4	4,8	5,4	5,8	6,4	6,8
	víz tartalom (%)	0,2	0,2	0,3	0,3	0,3	0,4	0,3
	maradék mennyiség (%)	100						
9 nap	pH*	4,0	4,5	4,9	5,4	5,8	6,4	6,8
	maradék mennyiség (%)	94,4	95,9	97,4	98,5	97,7	96,9	95,8

* 5 ml tisztított vízben újra feloldott készítmények oldatának pH értéke

Ahogy az egyértelmű az 5. táblázatból, a jelen találmány gyógyszerészeti készítménye stabil a (II) általános képletű vegyületet tartalmazó legalább 4,0 - 7,0 pH értékű, előnyösen 4,5 - 7,0 pH értékű oldat liofilezése után.

7. teszt példa

A (II) általános képletű vegyület liofilezett készítményének a készítmény víztartalmától függő stabilitása

10 mg (II) általános képletű vegyületet, és stabilizátorként 50 mg laktózt oldunk fel teljesen 1 ml vízben. A kapott oldatot liofilezzük és 70 °C hőmérsékleten tároljuk üveg ampullákban. Kilenc nappal később a kapott készítményeket teszteljük pH értékükre, víztartalmukra és a (II) általános képletű vegyület maradék mennyiségére. Az eredményeket a 6. táblázatban mutatjuk be.

6. táblázat

víztartalom a 0. órában (%)		0,9	1,4	2,6	3,4	5,1
0 óra	pH*	7,1				
9 nap után	pH*	7,5	7,1	6,8	6,8	3,5
	víztartalom (%)	2,5	2,9	3,6	4,3	5,4
	maradék mennyiség (%)	97,6	98,1	97,1	92,7	18,3

* 1 ml vízben újra feloldott készítmények oldatának pH értéke

Ahogy az a 6. táblázatból egyértelmű, a jelen találmány gyógyszerészeti készítménye stabil, ha körülbelül 3,5 tömeg%, még részletesebben 3,4 tömeg% vagy kevesebb vizet tartalmaz.

A jelen találmánynak megfelelően, egy olyan liofilezett formában levő készítményt biztosítunk, melyben az (I) általános képletű ciklusos polipeptid vegyületet vagy annak gyógyszerészetileg elfogadható sóját olyan stabilizátorral stabilizáljuk, mint a poliszacharid, a diszacharid és a nátrium-klorid.

Az (I) általános képletű ciklusos polipeptid vegyületek, vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóinak stabilizálóval, például

poliszachariddal, diszachariddal és nátrium-kloriddal való stabilizálási mechanizmusa még mindig ismeretlen, azonban lehetséges, hogy a stabilizáló szer vizet adszorbeál a liofilezett pogácsában és a stabilizáló szer szolgál a vegyület vagy gyógyszerészeti elfogadható sójának a készítményben való egységes szétosztására.

Az (I) általános képletű ciklusos polipeptid vegyület gombaellenes aktivitással rendelkezik, különösen a következő gombákkal szemben:

Acremonium;

Absidia (például *Absidia corymbifera*, stb.);

Aspergillus (például *Aspergillus clavatus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus terreus*, *Aspergillus versicolor*, stb.);

Blastomyces (például *Blastomyces dermatitidis*, stb.);

Candida (például *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida guilliermondii*, *Candida kefyr*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*, *Candida stellatoidea*, *Candida tropicalis*, *Candida utilis*, stb.);

Cladosporium (például *Cladosporium trichoides*, stb.);

Coccidioides (például *Coccidioides immitis*, stb.);

Cryptococcus (például *Cryptococcus neoformans*, stb.);

Cunninghamella (például *Cunninghamella elegans*, stb.);

Dermatophyte;

Exophiala (például *Exophiala dermatitidis*, *Exophiala spinifera*, stb.);

Epidermophyton (például *Epidermophyton floccosum*, stb.);

Fonsecaea (például *Fonsecaea pedrosoi*, stb.);

Fusarium (például *Fusarium solani*, stb.);

Geotrichum (például *Geotrichum candidum*, stb.);

Histoplasma (például *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*, stb.);

Malassezia (például *Malassezia furfur*, ec);

Microsporium (például *Microsporium canis*, *Microsporium gypseum*, stb.);

Mucor;

Paracoccidioides (például *Paracoccidioides brasiliensis*, stb.);

Penicillium (például *Penicillium marneffei*, stb.);

Fialophora;

Pneumocystis (például *Pneumocystis carinii*, stb.);

Pseudallescheria (e. g., *Pseudallescheria boydii*, stb.);

Rhizopus (például *Rhizopus microsporus* var. *rhizopodiformis*, *Rhizopus oryzae*, stb.);

Saccharomyces (például *Saccharomyces cerevisiae*, stb.);

Scopulariopsis;

Sporothrix (például *Sporothrix schenckii*, stb.);

Trichophyton (például *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, stb.);

Trichosporon (például *Trichosporon asahii*, *Trichosporon cutaneum*, stb.).

A fenti gombákról jól ismert, hogy különböző fertőzéseket okoznak a bőrben, a hajon, a körmön, a szájnyálkahártyán, a gasztrointesztinális csatornában, a hörgőkben, a tüdőben, az endocardiumban, az agyban, az agyhártyán, a húgyúti szervekben, a hüvelyben, a szájnyílásban, a kötőhártyán, a szisztémás, vese, hörgő, szív, és a külső halló üregekben, a csontban, az orrüregben, a paranazális üregben, a lépben, a májban, a bőr alatti szövetekben, a nyirokvezetékben, a gyomor-bél csatornában, az ízületekben, az izmokban, az ínakban, a tüdőben levő intersticiális plazmasejtekben és más hasonló helyeken.

Ezért, a jelen készítmény (I) általános képletű ciklusos polipeptid vegyülete hasznos a különböző fertőző betegségek, például a dermatophitosis (például trichophitosis, stb.), a pityriasis versicolor, a candidiasis, a cryptococcosis, a geotrichosis, a trichosporosis,

aspergillosis, penicillosis, fusariosis, zygomycosis, sporotrichosis, chromomycosis, coccidiomycosis, histoplasmosis, blastomycosis, paracoccidioidomycosis, pseudallescheriosis, mycetoma, mycotikus keratitis, otomycosis, pneumocystosis és más hasonló betegségek megelőzésében és kezelésében.

A jelen készítmény magába foglalja az (I) általános képletű vegyületet tartalmazó kereskedelmi csomagot és az ezzel együtt biztosított írott anyagot, melyben az írott anyag leszögezi, hogy a gyógyszerészeti készítmény felhasználható fertőző betegségek megelőzésére és kezelésére.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Egy liofilezett formában levő stabilizált gyógyszerészeti készítmény azzal jellemezve, hogy egy az (I) általános képletű ciklusos polipeptid vegyületet,

ahol

R^1 jelentése hidrogénatom vagy egy acilcsoport, és R^2 és R^3 jelentése azonos, vagy eltérő, és jelentésük egy hidrogénatom vagy egy hidroxilcsoport,

vagy ennek egy gyógyszerészetileg elfogadható sóját tartalmazza hatóanyagként, és egy vagy több megfelelő stabilizátort is tartalmaz, amelyek poliszacharidok, diszacharidok vagy nátrium-klorid lehetnek.

2. Az 1. igénypont szerinti készítmény azzal jellemezve, hogy R^1 jelentése az "a" általános képletű vegyület, ahol R^2 és R^3 hidroxilcsoportokat jelentenek.

3. Az 1. igénypont szerinti készítmény azzal jellemezve, hogy a stabilizátor egy diszacharid.

4. A 3. igénypont szerinti készítmény azzal jellemezve, hogy a diszacharid laktóz, maltóz vagy szacharóz.

5. A 4. igénypont szerinti készítmény azzal jellemezve, hogy a diszacharid laktóz.

6. Az 1. igénypont szerinti készítmény azzal jellemezve, hogy 0,4 - 50 tömegrész stabilizátort tartalmaz egy tömegrész ciklusos polipeptid vegyületre vagy annak gyógyszerészetileg elfogadható sójára vonatkoztatva.

7. Az 1. igénypont szerinti készítmény azzal jellemezve, hogy 0,1 - 400 mg ciklusos polipeptid vegyületet vagy annak gyógyszerészetileg elfogadható sóját tartalmazza egy különálló egységadagban.

8. Az 1. igénypont szerinti készítmény azzal jellemezve, hogy az alábbi lépésekkel állítjuk elő:

az (I) általános képletű ciklusos polipeptid vegyületet vagy annak egy gyógyszerészetileg elfogadható sóját, a stabilizátort és tetszés szerint egy pH beállító szert tisztított vízben feloldunk, és az oldatot liofilezzük.

9. Az 1. igénypont szerinti készítmény azzal jellemezve, hogy annak tisztított vízben való feloldása 4,0 - 7,5 pH értéket eredményez.

10. Az 1. igénypont szerinti készítmény azzal jellemezve, hogy 3,4 tömeg % vagy ennél kisebb mennyiségű vizet tartalmaz.

11. Egy injekciós készítmény azzal jellemezve, hogy úgy állítjuk elő, hogy az 1. igénypont szerinti készítményt izotóniás nátrium-klorid oldatban feloldjuk.

12. Egy poliszacharid, egy diszacharid és nátrium-klorid stabilizált gyógyszerészeti készítmények stabilizátoraként történő alkalmazása azzal jellemezve, hogy a liofilezett formában levő stabilizált gyógyszerészeti készítmény az 1. igénypont szerinti készítmény.

13. Egy kereskedelmi csomag azzal jellemezve, hogy az 1 - 10 igénypontok bármelyike szerinti készítményt és egy ezzel kapcsolatos írásos anyagot tartalmaz, melyben az írásos anyag leírja, hogy a gyógy-

szerészeti készítményt fertőző betegségek megelőzésére vagy kezelésére használhatjuk vagy kell használni.

3 lap 102.

2013.04.10.

[Handwritten signature]

A meghatalmazott

[Handwritten signature]
N. Szentpéter Ádám

szabványügyi igazgató

SSON Szabványügyi Igazgatósági Iroda

H-1062 Budapest, Andrássy út 113.

Telefon: +36-1000 Fax: +36-1-1000

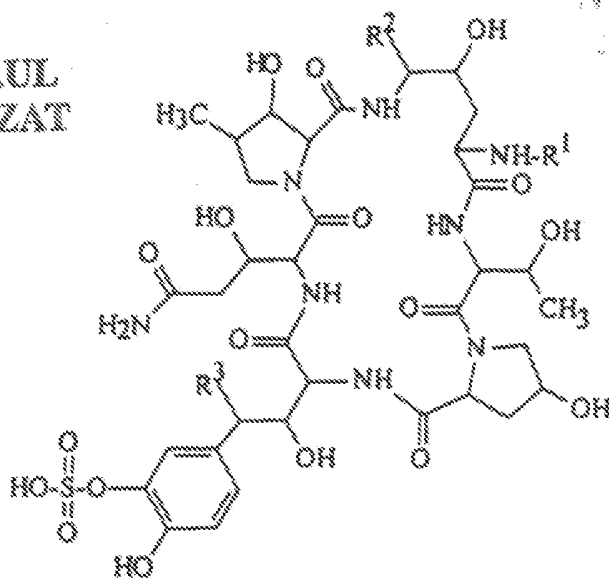
Email: szentpeter@ssonk.hu

MEGADÁS ALAPJÁUL
SZOLGÁLÓ VÁLTOZAT
NYOMDAPÉLDÁNY

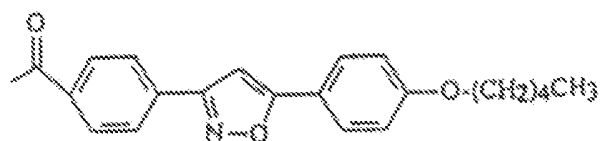
NYOMDAPÉLDÁNY
VÁLTOZAT

2013.04.10.

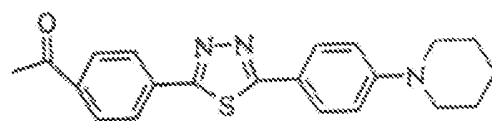
Ross TUD



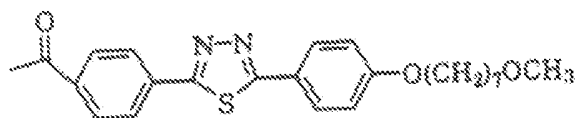
(I)



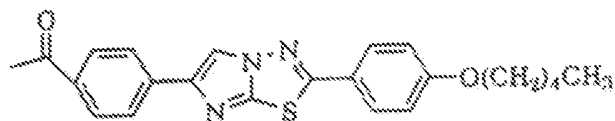
a



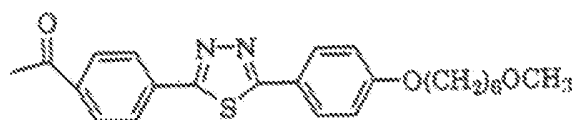
b



c

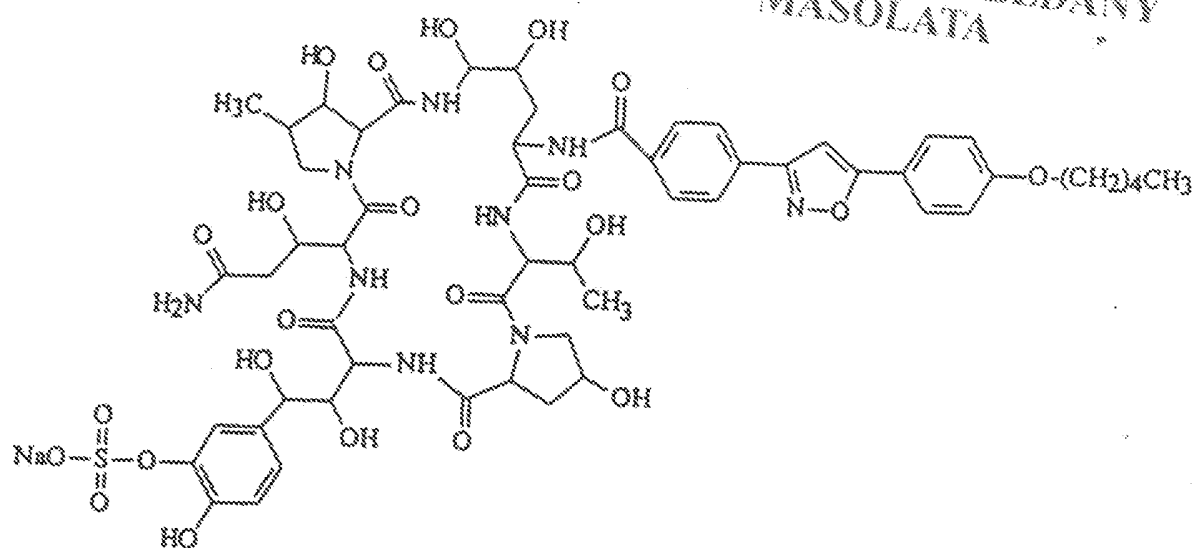


d

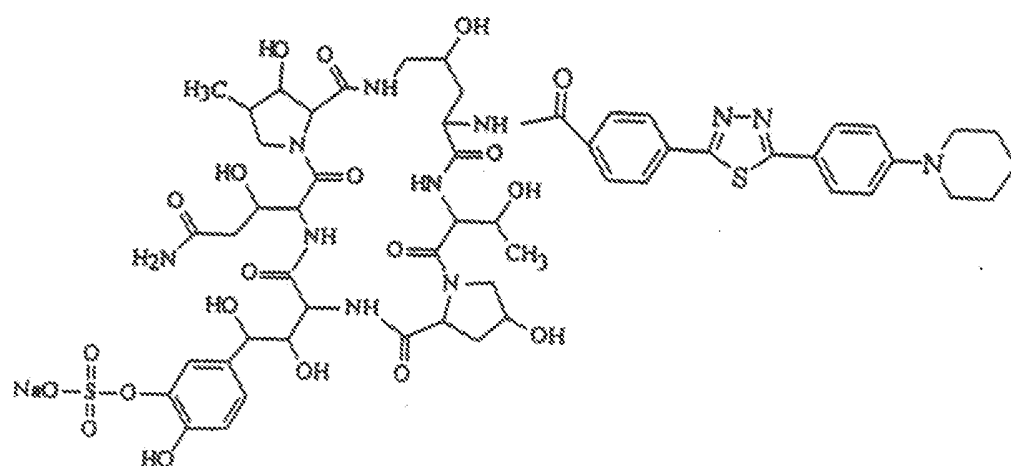


e

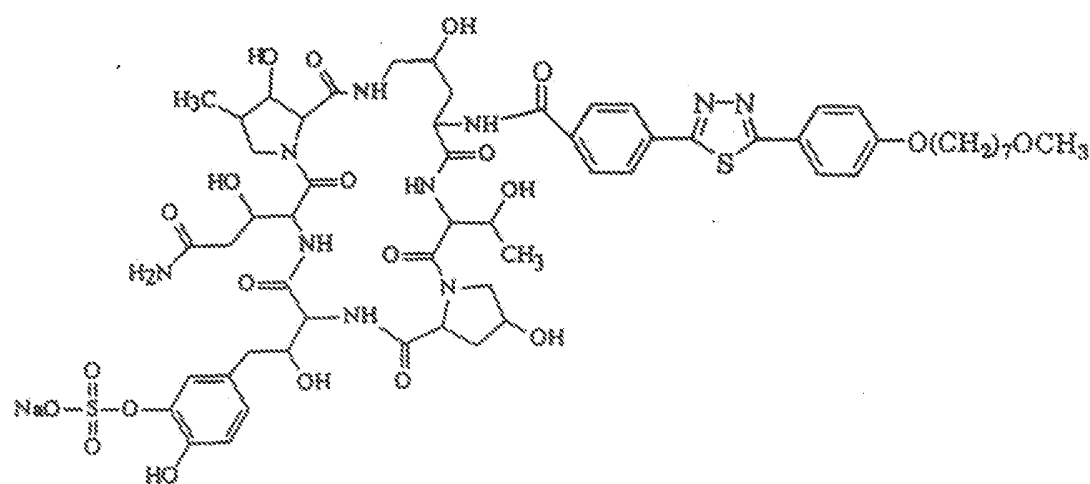
NYOMDAPÉLDÁNY
MÁSOLATA



(II)

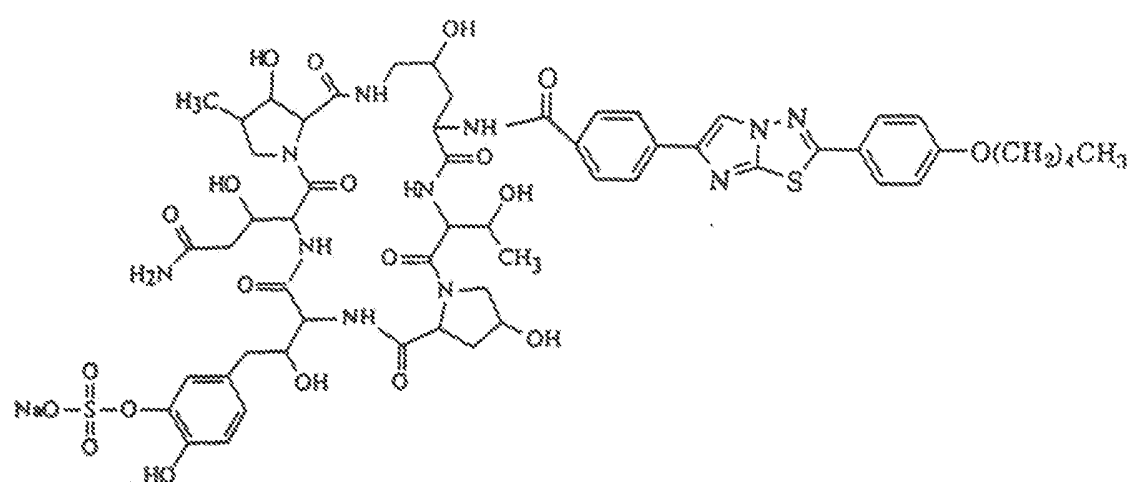


(III)

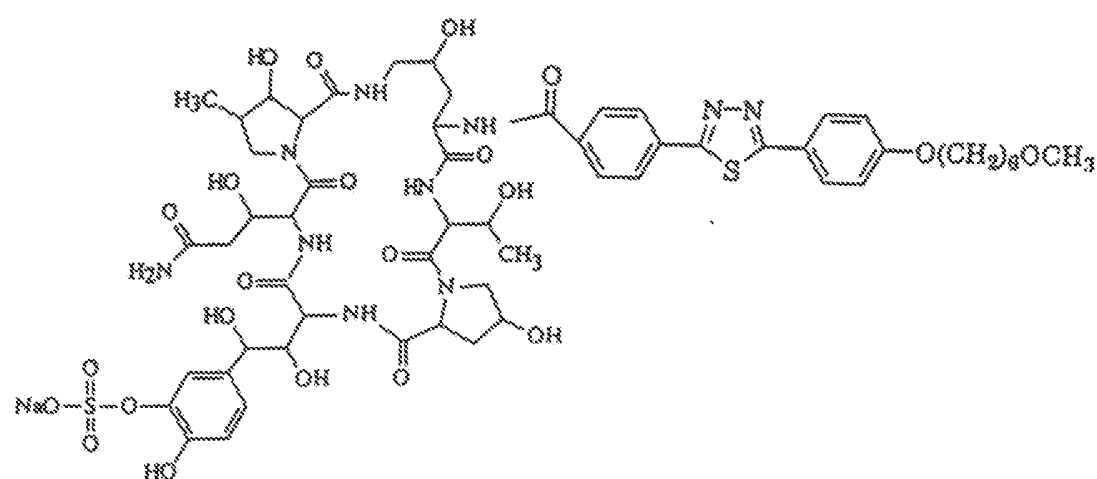


(IV)

NYOMDAPÉLDÁNY
MÁSOLATA



(V)



(VI)