



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(21) Broj prijave:

HR P20020636A A2

HR P20020636A A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. Cl.⁷: **A 61 K 31/4985**

A 61 K 47/18

A 61 K 47/20

A 61 P 35/00

(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 26.07.2002.

(43) Datum objave prijave patenta u HR: 31.10.2003.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US01/00648

Datum podnošenja međunarodne prijave 23.01.2001.

(87) Broj međunarodne objave: WO 01/56575

Datum međunarodne objave 09.08.2001.

(31) Broj prve prijave: 0002691.4
0019599.0

(32) Datum podnošenja prve prijave: 04.02.2000.
09.08.2000.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: GB
GB

(71) Podnositelj prijave:

Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center, Indianapolis, 46285 IN, US

(72) Izumitelj:

Bernd Ulrich Riebesehl, Ernst-Mittelbach-Ring 15, 22455 Hamburg, DE

Jens Kemken, Thuereystr. 11, 22419 Hamburg, DE

(74) Punomoćnik:

Silvije HRASTE, Zagreb, HR

(54) Naziv izuma:

**FARMACEUTSKI PRIPRAVCI KOJI SADRŽAVAJU PEMETREKSED ZAJEDNO S
MONOTIOGLICEROLOM, L-CISTEINOM ILI TIOGLIKOLNOM KISELINOM**

(57) Sažetak: Sadašnji izum pruža farmaceutski pripravak koji sadrži pemetreksed; najmanje jedan antioksidans odabran iz skupine koju sačinjavaju monotioglicerol, L-cistein, i tioglikolna kiselina; i farmaceutski prihvatljivo pomoćno sredstvo. Farmaceutski pripravak je prikladan za tekuću parenteralnu primjenu.

HR P20020636A A2

OPIS IZUMA

Ovaj izum se odnosi na tekući pripravak koji sadrži poznati spoj pemetreksed, naročito, sadašnji izum se odnosi na tekući pripravak koji sadrži pemetreksed i antioksidans; koji tekući pripravak je stabilan i farmaceutski spretan.

5 Određeni antimetaboliti folne kiseline su poznati kao antineoplastična sredstva. Ti spojevi inhibiraju enzimatsku konverziju koja uključuje metaboličke derivate folne kiseline. Jedan takav spoj, opisan u patentu Sjedinjenih država 5,344,932, se trenutno razvija za potencijalnu upotrebu kao farmaceutsko sredstvo. Ovaj spoj, poznat kao "pemetreksed", se najpoželjnije formulira kao koncentrirana tekućina za primjenu kao infuzijski dozirni oblik.

10 Pemetreksed dinatrij je aktivni sastojak u lijeku protiv raka ALIMTA, koji sad klinički razvija Eli Lilly i Company.

Formulacijske upute iz US patenta 5,344,932, kažu da se spojevi čija se zaštita ondje zahtijeva, mogu primijeniti parenteralno.

15 Otopina koja je spremna za upotrebu, stabilna, spremna za rekonstituiranje, koja se može pohraniti na sobnoj temperaturi je naročito poželjna za lijek kao što je pemetreksed, pritom takav pripravak koji je spreman za upotrebu omogućuje lakše, sigurnije rukovanje, čuvanje, i distribuciju. Naročito je poželjno da se stabilni pripravak može načiniti bez upotrebe liofilizacijskih tehnika. Željeni tekući pripravak može ponuditi pojačanu sigurnost za njegovatelja koji rukuje citotoksičnim materijalom. Dalje, stabilni pripravak koji je spreman za upotrebu je prihvatljiviji za kupca.

20 Otkriveno je da jednostavna, izotonična fiziološka otopina pemetrekseda nije farmaceutski prihvatljiva za komercijalne svrhe zbog degradacije otopine do nastanka neprihvatljivih povezanih tvari. Otkriveno je da se mogu pripremiti farmaceutski prihvatljive, koncentrirane, spremne za upotrebu, tekuće otopine pemetrekseda, kad pripravak uključuje određene antioksidante, uključujući monotioglicerol, L-cistein, i tioglikolnu kiselinu. Drugi antioksidanti su bili proučavani; međutim, iznenađujuće, od proučavanih antioksidanata, samo ovi su omogućili željene karakteristike pripravka opisane ovdje.

30 Zahtjevani pripravak pokazuje prihvatljivu stabilnost, zadržava farmaceutski željeni izgled, održava željenu enantiomernu stabilnost, i ispunjava potrebu njegovatelja za stabilnim tekućim pripravkom koji je spreman za upotrebu. Dodatno, ovdje pruženi pripravak je prikladan za parenteralno doziranje, može se dostaviti njegovatelju u prozirnoj bočici i može se pohraniti na temperaturama iznad 4 (četiri) °C u vrlo koncentriranom stanju.

35 Sadašnji izum se obraća na potrebu za farmaceutski stabilnim tekućim pripravkom pemetrekseda koji ima i stabilnost boje i prihvatljiv rok trajanja s obzirom na održavanje tekućeg dozirnog oblika i izbjegavanje neprihvatljive degradacije do neželjenih povezanih tvari. Dodatno, zahtjevani pripravci se mogu razrijediti do željene koncentracije za primjenu od strane davatelja zdravstvene skrbi. Konačno, pripravci ovdje pruženi ne zahtijevaju dodatak bilo kojeg konzervansa, osim antioksidanta, da se održi željena koncentracija i stabilnost.

Sadašnji izum naročito pruža farmaceutske pripravke koji sadržavaju:

- 40 a) pemetreksed;
- b) najmanje jedan antioksidans odabran iz skupine koju sačinjavaju:
 - i) monotioglicerol,
 - ii) L-cistein,
 - iii) tioglikolna kiselina; i
- 45 c) farmaceutski prihvatljivo pomoćno sredstvo.

Ta tri antioksidanta su jedinstveno djelotvorni za zahtjevani pripravak. Iznenađujuće, uobičajeni antioksidanti, kao što su natrij metabisulfit, askorbinska kiselina, natrij EDTA, monoetanolamin gentisat, natrij formaldehid sulfoksilat, natrij bisulfit, ne pružaju željene karakteristike pripravka.

50 Naročito poželjni antioksidans je monotioglicerol.

Koncentracija monotioglicerola je najpoželjnije od oko 1 dio na milijun do 8,0 mg/ml, koja koncentracija se može optimizirati za dani pripravak s obzirom na koncentraciju kisika koja dolazi u dodir s pripravkom. Koncentracija monotioglicerola može poželjno biti najmanje 0,6 mg/ml, još poželjnije najmanje 0,8 mg/ml, naročito poželjno je najmanje 1,0 mg/ml. Koncentracija monotioglicerola je poželjno do 6 mg/ml, još poželjnije do 5 mg/ml, i najpoželjnije je do 3 mg/ml.

60 Može biti poželjno da koncentracija monotioglicerola bude od oko 0,6 mg/ml do oko 6 mg/ml. Još poželjnije, koncentracija monotioglicerola je od oko 0,8 mg/ml do oko 5,0 mg/ml. Naročito je poželjno da koncentracija monotioglicerola bude najmanje 1,0 mg/ml. Naročito poželjna koncentracija monotioglicerola je od 1,40 mg/ml do oko

3,0 mg/ml. Daljnja poželjna koncentracija je od oko 2 mg/ml do oko 3 mg/ml. Daljnja poželjna koncentracija monotioglicerola je od oko 1,2 mg/ml do oko 2,4 mg/ml.

Općenito, koncentracija monotioglicerola, L-cisteina ili tioglikolne kiseline je najpoželjnije od oko 1 dio na milijun do oko 8,0 mg/ml, koja koncentracija se može optimizirati za dani pripravak s obzirom na koncentraciju kisika koja dolazi u dodir s pripravkom. L-cistein ili tioglikolna kiselina su obično najdjelotvorniji na višem pH. Može bit poželjno da koncentracija monotioglicerola, L-cisteina ili tioglikolne kiseline bude od oko 1,0 mg/ml do oko 6 mg/ml. Još poželjnije, koncentracija monotioglicerola, L-cisteina ili tioglikolne kiseline je od oko 0,8 mg/ml do oko 5,0 mg/ml. Naročito je poželjno da koncentracija monotioglicerola, L-cisteina ili tioglikolne kiseline bude najmanje 1,0 mg/ml. Naročito poželjna koncentracija monotioglicerola, L-cisteina ili tioglikolne kiseline je od oko 1,40 mg/ml do oko 3,0 mg/ml. Daljnja poželjna koncentracija je od oko 2 mg/ml do oko 3 mg/ml. Daljnja poželjna koncentracija monotioglicerola, L-cisteina ili tioglikolne kiseline je od oko 1,2 mg/ml do oko 2,4 mg/ml. Poželjno je da imaju koncentraciju od oko 0,1 (jedna desetina) mg/ml do oko 10,0 mg/ml.

Koncentracija L-cisteina je poželjno veća od 0,1 (jedne desetine) mg/ml, još poželjnije veća od 0,5 (pola) mg/ml i najpoželjnije veća od 1 (jednog) mg/ml.

Koncentracija L-cisteina je poželjno manja od 10 (deset) mg/ml, još poželjnije manja od 8 (osam) mg/ml, i najpoželjnije manja od 6 (šest) mg/ml.

Koncentracija tioglikolne kiseline je poželjno veća od 0,1 (jedne desetine) mg/ml, još poželjnije veća od 0,5 (pola) mg/ml i najpoželjnije veća od 1 (jednog) mg/ml.

Koncentracija tioglikolne kiseline je poželjno manja od 10 (deset) mg/ml, još poželjnije manja od 8 (osam) mg/ml, i najpoželjnije manja od 6 (šest) mg/ml.

Dodatno, u ovom izumu se također mogu upotrijebiti kombinacije tri antioksidanta, odabrana od monotioglicerola, L-cisteina i tioglicerola.

Koncentracija pemetrekseda je poželjno od oko 20 do oko 100 mg/ml. Naročito je poželjno da koncentracija pemetrekseda bude od oko 30 mg/ml do oko 70 mg/ml. Daljnje poželjno ostvarenje jest, kad je koncentracija pemetrekseda od oko 35 mg/ml do oko 50 mg/ml. Daljnje poželjno ostvarenje je koncentracija pemetrekseda od 38 mg/ml do oko 44 mg/ml. Naročito poželjna koncentracija pemetrekseda je oko 40 mg/ml.

Kako je ovdje upotrijebljen, termin "pemetreksed" se odnosi na stabilne soli, njihove kiseline i oblike slobodnih baza. Termin uključuje, na primjer, slobodnu kiselinu, farmaceutski prihvatljive soli alkalijskih metala, zemnoalkalijskih metala, netoksičnih metala, amonijaka, i supstituirane amonijeve soli, kao što su, na primjer, natrij, kalij, litij, kalcij, magnezij, aluminij, cink, amonij, trimetilamonij, trictilamonij, monooctanolamonij, trictanolamonij, piridinij, supstituirani piridinij, i slično. Supstituirane amonijeve soli su jedan naročito poželjna skupina soli.

Kako je ovdje upotrijebljen, termin "farmaceutski prihvatljivo pomoćno sredstvo" znači farmaceutski prihvatljivi nosač pripravka, otopinu ili aditiv za pojačavanje karakteristika pripravka. Takvi aditivi su dobro poznati stručnjaku.

Iako je bilo koji farmaceutski prihvatljivi razrjeđivač prikladan, naročito poželjno pomoćno sredstvo za parenteralnu primjenu je fiziološka otopina. Na primjer, natrij klorid, manitol i slično.

Dinatrijeva sol pemetrekseda je naročito poželjna za upotrebu u sadašnjem pripravku.

pH pripravka je najpoželjnije od oko 5,5 do oko 12. Pripravak još poželjnije ima pH od oko 7 do oko 11. Naročito je poželjno da pH pripravka bude od 8,0 do 9,0. Dalje je poželjno da pH bude od oko 8 do oko 9 kad antioksidans je monotioglicerol. Kad antioksidans je L-cistein ili tioglikolna kiselina ili bilo koji njihov oblik soli, onda je poželjno da pH bude oko 8 do oko 10. Stručnjak će razumjeti da kombinacije tih antioksidanata mogu pružiti novi poželjan opseg pH. Standardne modifikacije pripravka mogu pružiti kombinacije raznih pH unutar opsega ovog izuma.

Općenito je poželjno da postupak za dobivanje pripravka uključuje upotrebu pročišćivača inertnog plina. Takvi inertni plinovi su, na primjer, dušik, argon, i slično. Poželjna je upotreba izolatora za održavanje uvjeta niske koncentracije kisika, ali nije neophodna za pohranjivanje sadašnjeg pripravka.

Iako se može upotrijebiti bilo koji farmaceutski prihvatljivi čep za zatvaranje bočice koja sadrži pripravak, poželjno je zatvoriti bočicu sa čepom koji je silikoniziran. Sterilizirani teflonom obloženi čep je poželjan za zatvaranje bočice za pohranjivanje.

Farmaceutski najprihvatljivije bočice ili spremnici za tekući pripravak se mogu upotrijebiti za razdjeljivanje zahtjevanog pripravka. Poželjno je da spremnik smanjuje na minimum koncentraciju kisika koja dolazi u dodir s pripravkom. Prema tome, bočice ili ampule su naročito poželjni spremnici za zahtjevani pripravak. Hermetički zatvorena bočica je naročito poželjna za komercijalne svrhe u većini država.

Stručnjak će razumjeti da je upotreba depirogeniziranih prethodno opranih bočica poželjna za pohranjivanje sterilnog tekućeg pripravka koji je namijenjen za parenteralnu upotrebu. Bočica može biti obojena; međutim, prozirna bočica je prihvatljiva za pohranjivanje pripravka. Bilo koji farmaceutski prihvatljivi materijal se može upotrijebiti za izradu spremnika za pripravak; međutim, staklo je naročito poželjan materijal za spremnik. Staklena bočica je poželjan spremnik. Drugi materijali za pakiranje parenteralnih pripravaka, kao što su plastične bočice, su također poželjne opcije. Na primjer, mogu biti korisne plastične bočice.

Može biti poželjno zaštititi šaržu otopine od svjetla za vrijeme izrade pripravka; međutim, takva zaštita nije potrebna za sadašnji pripravak.

Dobiveni pripravak se može sterilizirati postupcima koji su poznati stručnjaku.

Takvi postupci sterilizacije mogu uključivati, na primjer, sterilnu filtraciju ili zagrijavanje. Naročito je korisno, da je ovaj zahtjevani pripravak stabilan tijekom sterilizacije toplinom.

Poželjno je da gornji dio bočice sadrži manje od oko 8% (osam posto) v/v kisika; međutim, gornji dio bočice može sadržavati više od 8% kisika ako su drugi uvjeti pripreme odgovarajuće podešeni. Poželjnije je, da gornji dio bočice sadrži od oko 2% do oko 5% kisika. Naročito je poželjno da gornji dio sadrži od oko 3% do oko 5% kisika. Dalje je poželjno, da gornji dio sadrži manje od oko jedan (1) ppm kisika. Također, poželjno je kad je sadržaj kisika u gornjem dijelu manji od oko 0,1% (jedna desetina posto) v/v kisika. Također je poželjan uvjet da gornji dio bočice ima manje od oko 1% (jedan posto) kisika.

Gornji dio bočice se može podesiti da smanji na minimum kontakt pripravak s kisikom. Općenito je poželjno da gornji dio ne bude više od oko 1/3 (jedne trećine) ukupnog volumena spremnika, s tim da punjenje zauzima najmanje oko 2/3 (dvije trećine) ukupnog volumena spremnika. Na primjer, može biti poželjno da se 5 ml punjenja upotrijebi za bočicu od 7,5 ml. Ako je poželjan veći omjer gornjeg dijela i punjenja, onda se koncentracija antioksidanta može prilagoditi po potrebi.

Farmaceutski pripravak pružen ovdje je prikladan i za humanu kliničku upotrebu i veterinarsku upotrebu za životinje.

Pemetreksed se može pripremiti upotrebom postupaka opisanih u patentu Sjedinjenih država 5,473,071, koji je ovdje uključen po referenci u svojoj cijelosti. Pripravci pemetrekseida su korisni za liječenje raka, kako je opisano u 5,344,932 patentu, kao i u *Seminars in Oncology*, vol. 26, br. 2, dodatak 6 (travanj 1999).

Monotioglicerol je komercijalno dostupan od dobavljača finih kemikalija, koji su dobro poznati stručnjaku. Da bude jasnije, monotioglicerol ima Chemical Abstracts broj: 96-27-5.

Slično, L-cistein (CAS: 52-90-4), L-cistein hidroklorid monohidrat (CAS: 7048-04-6), L-cistein hidroklorid monohidrat bezvodni (CAS: 52-89-1) i tioglikolna kiselina (CAS: 68-11-1) se lako dobiju od dobavljača finih kemikalija.

Opis poželjnih ostvarenja.

Sadašnji izum se može bolje shvatiti pomoću primjera danih niže.

5 Primjer 1

Pemetreksed, je pripravljen kao 40 mg/ml otopina u vodi. Monotioglicerol je pripravljen kao 2,4 mg/ml otopina, upotrebom vode za injekcije. pH otopine monotioglicerola je podešen na 8,5 upotrebom natrij hidroksida.

10 Šarža otopine je zaštićena od svjetla. Otopina je pročišćavana sa dušikom dvadeset minuta i zatim sterilno filtrirana. Pripravak je razdijeljen u prethodno oprane, depirogenizirane bočice, koje su zatim začepljene s prethodno opranim, steriliziranim čepom obloženim teflonom. Poklopci su namješteni upotrebom preše. Koraci sterilne filtracije i razdjeljivanja su provedeni upotrebom dušičnog izolatora (5% v/v kisika).

15 Bočice napunjene otopinom su sterilizirane toplinom.

Primjer 2

20 Farmaceutski pripravak je pripravljen uglavnom kako je opisano ovdje u primjeru 1, osim što je antioksidans bio 0,03%-tni L-cistein i koncentracija pemetrekseda je bila četiri posto (4%).

Primjer 3

25 Farmaceutski pripravak je pripravljen uglavnom kako je ovdje opisano u primjeru 1, osim što je antioksidans bio 0,03%-tni tioglikolat i koncentracija pemetrekseda je bila četiri posto (4%).

PATENTNI ZAHTJEVI

- 30 1. Farmaceutski pripravak, **naznačen time**, što sadrži:
 - a) pemetreksed;
 - b) najmanje jedan antioksidans odabran iz skupine koju sačinjavaju:
 - i) monotioglicerol,
 - ii) L-cistein, i
 - 35 iii) tioglikolna kiselina; i
 - c) farmaceutski prihvatljivo pomoćno sredstvo.
2. Farmaceutski pripravak prema zahtjevu 1, **naznačen time**, što pripravak je tekući pripravak prikladan za parenteralnu primjenu.
3. Farmaceutski pripravak prema bilo kojem od zahtjeva 1 i 2, **naznačen time**, što pemetreksed je dinatrijeva sol.
- 40 4. Farmaceutski pripravak prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 3, **naznačen time**, što antioksidans je monotioglicerol.
5. Farmaceutski pripravak prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 4, **naznačen time**, što koncentracija monotioglicerola je od oko 1 (jedan) dio na milijun do oko 8 (osam) miligrama po mililitru.
6. Farmaceutski pripravak prema zahtjevu 5, **naznačen time**, što koncentracija monotioglicerola je od oko 1 (jedan) mg/ml do oko 6 (šest) mg/ml.
- 45 7. Farmaceutski pripravak prema zahtjevu 6, **naznačen time**, što koncentracija monotioglicerola je od oko 1 (jedan) mg/ml do oko 2,5 (dva i pol) mg/ml.
8. Farmaceutski pripravak prema zahtjevu 4, **naznačen time**, što koncentracija monotioglicerola je od oko 0,5 (pola) mg/ml do oko 3 (tri) mg/ml.
9. Farmaceutski pripravak prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 3, **naznačen time**, što antioksidans je L-cistein.
- 50 10. Farmaceutski pripravak prema zahtjevu 9, **naznačen time**, što koncentracija L-cisteina je od oko 1 (jedan) dio na milijun do oko 8 (osam) mg/ml.
11. Farmaceutski pripravak prema zahtjevu 10, **naznačen time**, što koncentracija L-cisteina je od oko 1 (jedan) mg/ml do oko 6 (šest) mg/ml.
12. Farmaceutski pripravak prema zahtjevima 1 do 3, **naznačen time**, što antioksidans je tioglikolna kiselina.
- 55 13. Farmaceutski pripravak prema zahtjevu 12, **naznačen time**, što koncentracija tioglikolne kiseline je od oko 1 (jedan) dio na milijun do oko 8 (osam) mg/ml.
14. Farmaceutski pripravak prema zahtjevu 13, **naznačen time**, što koncentracija tioglikolne kiseline je od oko 0,1 (jedna desetina) mg/ml do oko 6 (šest) mg/ml.
- 60 15. Farmaceutski pripravak prema zahtjevu 4, **naznačen time**, što koncentracija monotioglicerola je od oko 0,1 (jedna desetina) mg/ml do oko 10 (deset) mg/ml.

16. Farmaceutski pripravak prema zahtjevu 15, **naznačen time**, što koncentracija monotioglicerola je od oko 0,1 (jedna desetina) mg/ml do oko 6 (šest) mg/ml.
17. Farmaceutski pripravak prema zahtjevu 9, **naznačen time**, što L-cistein je od oko 0,1 (jedna desetina) mg/ml do oko 10 (deset) mg/ml.
- 5 18. Farmaceutski pripravak prema zahtjevu 17, **naznačen time**, što L-cistein je od oko 0,1 (jedna desetina) mg/ml do oko 6 (šest) mg/ml.
19. Farmaceutski pripravak prema zahtjevu 12, **naznačen time**, što tioglikolna kiselina je od oko 0,1 (jedna desetina) mg/ml do oko 10 (deset) mg/ml.
- 10 20. Farmaceutski pripravak prema zahtjevu 19, **naznačen time**, što tioglikolna kiselina je od oko 0,1 (jedna desetina) mg/ml do oko 6 (šest) mg/ml.

SAŽETAK

- 15 Sadašnji izum pruža farmaceutski pripravak koji sadrži pemetreksed; najmanje jedan antioksidans odabran iz skupine koju sačinjavaju monotioglicerol, L-cistein, i tioglikolna kiselina; i farmaceutski prihvatljivo pomoćno sredstvo. Farmaceutski pripravak je prikladan za tekuću parenteralnu primjenu.