

P05 00843

700037/BE/RAZ

A2

KIVONAT

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Fokozott biológiai hasznosulású, szájon át hatásos taxánszármazékokat tartalmazó gyógyszerkészítmények

A találmány tárgyát fokozott biológiai hasznosulású, szájon át alkalmazható daganatellenes hatású taxánszármazékokat, egy gyógyszerészetileg elfogadható szolubilizálószer és egy gyógyszerészetileg elfogadható savat tartalmazó gyógyszerkészítmények képezik.

A készítmény 1 és 20 tömeg% közötti mennyiségben tartalmazza a taxánszármazék hatóanyagot. A szolubilizálószer tartalmaz legalább egy (a) egy poliéter-glikolt; (b) egy telített vagy telítetlen poliglikolizált gliceridet; (c) egy szilárd amfifil felületaktív anyagot, és adott esetben (d) egy, a poliéter-glikoltól eltérő alkoholt; (e) egy többértékű alkohol zsírsav-észterét; (f) egy (c)-től eltérő felületaktív anyagot; (g) egy növényi olajat, és (h) egy ásványi olajat; vagy (d)-(h) közül bármelyek keverékét. A gyógyszerészetileg elfogadható sav előnyösen a citromsav.

A készítmények előnyösen kapszulázott készítmények, amelyek a hatóanyag jó kémiai és fizikai stabilitását, hatásos és egyenletes orális felszívódását biztosítják.

blora 2005.08.12

AG

P0570843

S. B. G. & K.
Szabadalmi Ügyvivői Iroda
H-1062 Budapest, Andrásy út 113.
Telefon: 461-1000, Fax: 461-1099

A2

700037/BE/RAZ

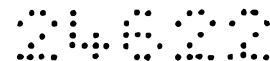
**Fokozott biológiai hasznosulású, szájon át hatásos taxánszármazékokat
tartalmazó gyógyszerkészítmények**

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány tárgyát szájon át hatásos taxánszármazékokat tartalmazó gyógyszerkészítmények és a daganatnövekedésnek emlős gazdáknál való meggátlására történő alkalmazásuk képezi. A találmány szerinti készítmények lehetővé teszik olyan egységdózisok előállítását, amelyek biztosítják a taxánszármazékok elégséges és egyenletes felszívódását, ezáltal biztos és hatásos tumorellenes kezelést szolgáltatva.

A taxánok olyan diterpénvegyületek, amelyek daganatellenes aktivitást mutatnak. A taxánok, így a paclitaxel (Taxol®) és a docetaxel (Taxotere®) — a paclitaxel egy félszintetikus analógja — klinikailag hasznos tumorellenes szerek, amelyek *in vivo* citotoxikus hatást biztosítanak olyan mechanizmus által, amely a tubulin polimerizációjából és a mitózis megszakadásából áll.

Ezek a szerek a kereskedelemben intravénás alkalmazásra szolgáló készítmények formájában beszerezhetők. A taxánok daganatellenes aktivitása erősen programfüggő, és a daganatoknak a daganatellenes szerek hatásának elnyújtott idejű kitételével növelhető. A taxánok orális adagolása olyan stratégia, amelyet ezen alkalmazási mód által nyújtott lehetséges terápiás előnyök teljes kihasználására folytatnak. Ezek a kezelési rendszerek tartalmazhatnak nyújtott idejű kezelést a maximálisan elviselhető, vagy ahhoz közeli adaggal, a citotoxikus hatás maximalizálása érdekében, és krónikus, metronómszerű adagolást a maximálisan elviselhető adag alattival, hogy így szinergisztikusan haszno-



sítsuk a gyógyszer érképzésellenes tulajdonságait, közben fenntartva bizonyos citotoxikus hatást és lehetőleg csökkentve a daganatokban a hatóanyaggal szembeni rezisztencia előfordulását.

Mivel számos vizsgálat azt mutatta, hogy a paclitaxel orális aktivitása lényegileg nulla, vizsgálták a taxánok modulátorok jelenlétében való alkalmazásának módszereit, a taxánok mennyiségének orális alkalmazása után plazmában való növelésének módjaként.

A szakirodalom beszámolókkal szolgál a paclitaxel és docetaxel rendszeres alkalmazásaiban ezeknek a daganatellenes szereknek orális alkalmazás utáni növekedéséről, intravénás oldat-formulációikat ismert (pgp) kiáramlási inhibitorokkal, így cyclosporin A-val együttesen alkalmazva. [S. Broder és munkatársai, 5,968,972 számú U.S. szabadalmi irat; J.V. Asperen et al., "Enhanced Oral Absorption and Decreased Elimination of Paclitaxel in Mice Cotreated with Cyclosporin A", *Clinical Cancer Research*, 4, 2293-2297, (1998); J.M. Terwogt et al., "Co-administration of cyclosporin enables oral therapy with paclitaxel", *Lancet*, 352, 285 (1998); J.M. Terwogt et al., "Co-Administration of Oral Cyclosporin A Enables Oral Therapy with Paclitaxel", *Clinical Cancer Research*, 5, 3379-3384 (1999); C.D. Britten et al., "Oral Paclitaxel and Concurrent Cyclosporin A: Targeting Clinically Relevant Systemic Exposure to Paclitaxel", 6, 3459-3468 (2000); L.J. Denis et al., "Bioavailability of Oral Paclitaxel and Concurrent Cyclosporin A: A Dose Escalation and Feasibility Study", *Proceedings of the American Society of Clinical Oncologists*, 35th Annual Meeting, May 15-18, 1999; M.M. Maligre et al., "Clinical Pharmacology of Oral Paclitaxel in a Dose Escalating



Study", Proceedings of the American Society of Clinical Oncologists, 35th Annual Meeting, May 15-18, 1999; D.J. Richel et al., "Cyclosporin A Strongly Enhances the Oral Bioavailability of Docetaxel in Cancer Patients", Proceedings of the American Society of Clinical Oncologists, 35th Annual Meeting, May 15-18, 1999]. Lásd még a Baker Norton Pharmaceuticals, Inc. WO 98/53811 számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentését. Ezek a modulátort tartalmazó formulációk tartalmazhatnak egy oldószert, így egy polialkoxilezett ricinusolajat, miként azt a WO 97/15269 és WO 01/30448 számú szabadalmi iratokban leírják (mindkettő a Baker Norton Pharmaceuticals, Inc.-től). Bár humán klinikai vizsgálatokat tartalmazó beszámolók az ilyen módon orálisan adagolt taxánok plazmaszintjeit is bemutatják, az adagolás e módjának néhány hátrányát is leírják, a köztük a kellemetlen ízt, hányást, a betegek közötti nagyfokú változékonyságot és az abszorpciónak az adaggal szembeni nem-lineáris válaszát.

A taxánok orális alkalmazásának megnövelt biológiai hasznosulása iránti törekvés, közben kiküszöbölve a modulátorok, így a ciklosporinok fent említett hátrányait, az orálisan hatásos analógok előállítására irányuló ösztönzésül szolgált. A taxán-analógok egy ilyen csoportját közlik a WO 01/56565 számú szabadalmi iratban. A WO 01/56565 számú szabadalmi iratban leírt, az alábbiakban bemutatott (I) általános képletű taxán-analógok jelentős inhibitor hatást mutatnak az abnormális sejtburjánzással kapcsolatban, és olyan terápiás tulajdonságaik vannak, amelyek lehetővé teszik olyan betegek kezelését, akik abnormális sejtburjánzással társult patológiás állapotokban szenvednek. Ezen túlmenő-



en ezek a vegyületek jelentős orális biológiai hasznosulással rendelkeznek, és így orális alkalmazásuk után kiválthatják pozitív terápiás hatásaikat.

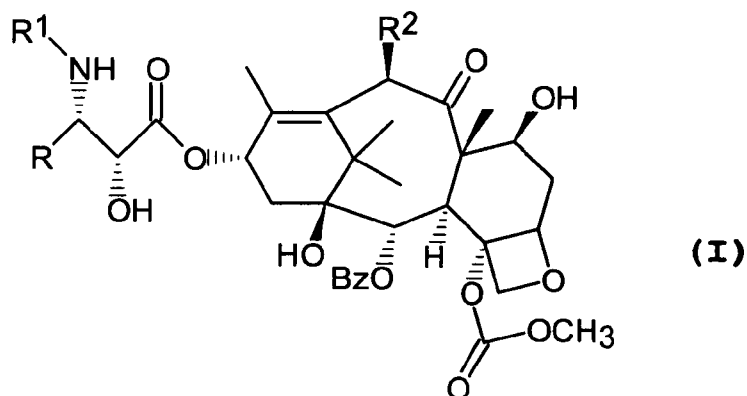
A Baker Norton Pharmaceuticals, Inc. WO 00/78247 számon közrebocsátott szabadalmi iratában leírnak olyan orális gyógyszerkészítményeket, amelyek legalább 30 tömeg%-ban tartalmaznak taxánokat (így paclitaxelt vagy docetaxelt) egy olyan taxánhordozóban, amelynek hidrofil/lipofil egyensúlya (hydrophile/lipophile balance = HLB) legalább körülbelül 10, és 0-70 tömeg%-ban egy viszkozitást csökkentő társ-oldószert (co-solubilizer).

Az ilyen orálisan hatásos taxán-analógok daganatellenes szerekként való kifejlesztése és azok terápiás hasznossága nagy mértékben függ az olyan formulációk megvalósításától, amelyek nem csupán alkalmas orális biológiai hasznosulást, hanem a felszívódás mértékében is elfogadható betegek közötti és betegen belüli variabilitást szolgáltatnak. Egy gyógyszer orális alkalmazását követő biológiai hasznosulást befolyásoló paraméterek közé tartozik a vízőldékonyság, a hatóanyag felszívódása a gyomor-bél traktusban, és az elsőként áthaladás hatása (first-pass effect). A gyenge vízőldékonyságú gyógyszerek, így például a paclitaxel és docetaxel esetében a hatóanyag abszorpciója gyakran az oldódási sebesség által korlátozott, és ezért az olyan adagolási formák, amelyekben a hatóanyag oldhatóvá van téve, tipikusan a legjobb orális biológiai hasznosulást nyújtják. Általában előnyös azonban a beteg nagyobb kényelme, az íz maszkírozása és egyéb tényezők érdekében a szilárd adagolási forma.

Így fennáll az orálisan hatásos taxánok kémiaiailag és fizika-

ilag stabilis adagolási formái és különösen az olyan szilárd adagolási formák iránti teljesítetlen igény, amely lehetővé teszi az alkalmas adagolást, és amely hatásos és egyenletes orális felszívódást biztosít.

A találmány egyik szempontja szerint rendelkezésre bocsátunk



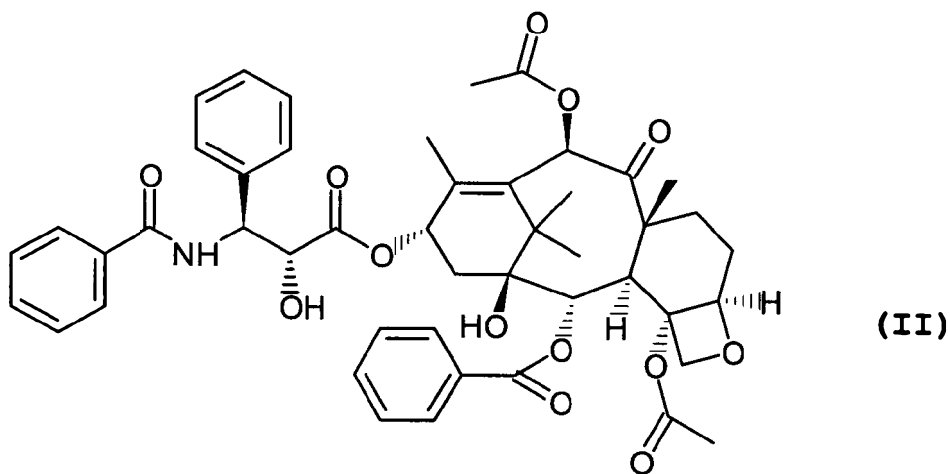
általános képletű — amely képletben

R jelentése fenil-, izopropil- vagy terc-butil-csoport;

R¹ jelentése -C(O)R² általános képletű csoport, amelyben

R² jelentése (CH₃)₃CO-, (CH₃)₃CCH₂-, CH₃(CH₂)₃O- képletű csoport, ciklobutil-, ciklohexil-oxi-csoport vagy 2-furil-csoport;

R² jelentése acetoxics csoport — vagy



képletű, orálisan aktív taxánszármazékok daganatellenesen hatásos mennyiségét és egy, az (I) általános képletű vagy (II) kép-



letű taxánszármazék számára gyógyszerészetileg elfogadható szolubilizálószer tartalmazó gyógyszerkészítményeket.

A szolubilizálószer előnyösen lényegileg az alábbi szolubilizáló vegyületek legalább egyikét tartalmazza: (a) egy poliéter-glikolt, (b) egy telített vagy telítetlen poliglikolizált gliceridet vagy (c) egy szilárd amfifil felületaktív anyagot, és adott esetben tartalmaz továbbá (d) egy poliéter-glikoltól eltérő alkoholt, (e) egy polihidroxi-alkohol zsírsav-észter-származékát, (f) egy (c)-től eltérő felületaktív anyagot, (g) egy növényi olajat és (h) egy ásványi olajat vagy a (d)-(h) közül bármelyek keverékét.

A találmány egy másik szempontja szerint eljárást bocsátunk rendelkezésre a daganatnövekedés gátlására egy emlős befogadóban, amely eljárás abból áll, hogy a befogadónak, előnyösen szájon át, a fent leírt készítmény daganatnövekedést gátló mennyiségét adjuk be.

Miként az alábbi példákból látható, a találmány szerinti gyógyszerkészítmények, amelyek lehetnek a fenti (I) általános képletű vagy (II) képletű taxánszármazékok mind oldatos, mind kapszulázott félszilárd adagolási formái, gyógyszerészetileg elfogadhatók, kémiaailag és fizikailag stabilisak, hatásos és egyenletes orális felszívódást eredményeznek.

A fenti (I) általános képletű vegyületek előállítását, valamint az ilyen vegyületek tumorellenes szerként való alkalmazásának módját részletesen tárgyaljuk a WO 01/56565 számú szabadalmi iratban. A (II) képletű vegyület is jól ismert a szakterületen járatosak előtt.

Az (I) általános képletű vegyületek előnyös megvalósításait, gyógyszerészetileg elfogadható sóikkal együtt láthatjuk az 1. táblázatban.

1. táblázat Orálisan hatásos C-4 metil-karbonát-taxánok

Vegyület	R	R ¹	R ²
Ia	(CH ₃) ₃ C-	(CH ₃) ₃ COC(O)-	CH ₃ C(O)O-
Ib	(CH ₃) ₂ CH-	(CH ₃) ₃ COC(O)-	CH ₃ C(O)O-
Ic	fenil-	(CH ₃) ₃ CCH ₂ C(O)-	CH ₃ C(O)O-
Id	fenil-	ciklobutil-C(O)-	CH ₃ C(O)O-
Ie	(CH ₃) ₃ C-	ciklohexil-OC(O)-	CH ₃ C(O)O-
If	(CH ₃) ₃ C-	(CH ₃)CCH ₂ C(O)-	CH ₃ C(O)O-
Ig	fenil-	(CH ₃) ₃ COC(O)-	CH ₃ C(O)O-
Ih	fenil-	CH ₃ (CH ₂) ₃ OC(O)-	CH ₃ C(O)O-
Ij	(CH ₃) ₃ C-	ciklobutil-C(O)-	CH ₃ C(O)O-
Ik	(CH ₃) ₃ C-	(2-furil)C(O)-	CH ₃ C(O)O-

Az 1. táblázatban felsorolt vegyületek vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóik közül különösen előnyös az Ia, If, Ij és Ik. Az Ia vegyület, vagyis a 3'-(terc-butil)-3'-{N-[(terc-butoxi)-karbonil]}-4-dezacetil-3'-dezfenil-3'-N-debenzoil-4-O-(metoxi-karbonil)-paclitaxel a legelőnyösebb vegyület a találmány szerinti alkalmazásra.

Miként az előzőekben már leírtuk, a találmány szerinti készítményben az (I) általános képletű és (II) képletű taxánszármazékok számára szolubilizáló ágensként néhány különböző típusú szolubilizálószer alkalmazható. Az alkalmas poliéter-glikolok közé tartozik, az említettekre való korlátozás nélkül, a polietilén-glikol (PEG) és a polipropilén-glikol. Különösen elő-

nyösek a 200 és 8000 közötti molekulatömegű PEG-ek (amelyek kereskedelmileg beszerezhetők többek között az Union Carbide-től és a BASF-től), amelyek között vannak a szobahőmérsékleten folyékonyak (így a 200 és 400 közötti molekulatömegű PEG-ek) és a szobahőmérsékleten szilárdak (így a 600 és 8000 közötti molekulatömegű PEG-ek, és hasonló). A hasznos telített poliglikolizált gliceridek tipikus példái közé tartozik, a felsoroltakra való korlátozás nélkül, a Gelucire® 44/14, Gelucire® 50/13, Gelucire® 53/10 és hasonló, amelyek szobahőmérsékleten szilárdak; és a Labrasol® és hasonló, amelyek szobahőmérsékleten folyékonyak (ezek mind beszerezhetők a Gattefosse Corp.-tól, Westwood, New Jersey). Az alkalmas telítetlen poliglikolizált gliceridek közé tartozik a Labrafil® M1944CS és hasonló (amelyek szintén beszerezhetők a Gattefosse Corp.-tól).

A telített poliglikolizált gliceridek, így a Gelucirek® előnyösek a találmány szerinti készítményben való alkalmazásra. Ezek természetes olajok PEG-gel való alkoholizis-reakciójával állíthatók elő. A telített poliglikolizált gliceridek a hosszú láncú (C_8 - C_{18}) zsírsavak mono-, di- és trigliceridjeinek és a polietilén-glikol mono- és diésztereinek keverékei, amelyeket vagy hidrogénezett növényi olajok részleges alkoholizálásával nyernek, viszonylag kis (200 és 200 közötti, túlnyomóan 1500) molekulatömegű polietilén-glikol alkalmazásával, vagy telített zsírsavak viszonylag kis (200 és 2000 közötti, túlnyomóan 1500) molekulatömegű polietilén-glikol glicerinnel képzett észtereivel. A Gelucirek® amfifil anyagok, amelyek felületaktívak, és vizes közegben diszpergálódnak micellák képzésével, amelyek olyan mikroszkopikus golyócskák vagy hólyagocskák, amelyekben a bevitt



roszkopikus golyócskák vagy hólyagocskák, amelyekben a bevitt gyógyszer védve van a vizes közeggel, így a gyomor-bél traktus anyagával való érintkezés közben a makroprecipitációtól.

A Gelucireket® azok olvadáspontjával/HLB-értékével azonosítjuk, ahol a magasabb HLB-értékek nagyobb vízdékonyságot jeleznek. Az előnyös poliglikolizált gliceridek további jellemzését az alábbiakban adjuk:

Gelucire® 35/10

Hidroxil-érték	70-90 mg KOH/g (névlegesen, 74 mg KOH/g)
Elszappanosítási érték	120-134 mg KOH/g (névlegesen, 134 mg KOH/g)
Zsírsav összetétel	
Kaprilsav (C8)	1-7% (névlegesen, 2,1%)
Kaprinsav (C10)	1-7% (névlegesen, 2,2%)
Laurinsav (C12)	31-41% (névlegesen, 35,4%)
Mirisztinsav (C14)	7-17% (névlegesen, 12,9%)
Palmitinsav (C16)	12-22% (névlegesen, 20,7%)
Sztearinsav (C18)	23-33% (névlegesen, 26,2%)

Gelucire® 44/14

Hidroxil-érték	30-50 mg KOH/g
Elszappanosítási érték	76-90 mg KOH/g
Zsírsav összetétel	
Kaprilsav (C8)	4-10%
Kaprinsav (C10)	3-9%
Laurinsav (C12)	40-50%
Mirisztinsav (C14)	14-24%
Palmitinsav (C16)	4-14%
Sztearinsav (C18)	5-15%



Gelucire® 46/07

Hidroxil-érték	65-85 mg KOH/g (névlegesen, 70 mg KOH/g)
Elszappanosítási érték	126-140 mg KOH/g (névlegesen, 139 mg KOH/g)
Zsírsvav összetétel	
Kaprilsav (C8)	<3% (névlegesen, <0,1%)
Kaprinsav (C10)	<3% (névlegesen, <0,1%)
Laurinsav (C12)	<5% (névlegesen, 0,9%)
Mirisztinsav (C14)	<5% (névlegesen, 1,4%)
Palmitinsav (C16)	40-50% (névlegesen, 44%)
Sztearinsav (C18)	48-58% (névlegesen, 52,8%)

Gelucire® 50/13

Hidroxil-érték	36-56 mg KOH/g (névlegesen, 52 mg KOH/g)
Elszappanosítási érték	67-81 mg KOH/g (névlegesen, 74 mg KOH/g)
Zsírsvav összetétel	
Kaprilsav (C8)	<3% (névlegesen, 0,2%)
Kaprinsav (C10)	<3% (névlegesen, 0,2%)
Laurinsav (C12)	<5% (névlegesen, 2,2%)
Mirisztinsav (C14)	<5% (névlegesen, 1,8%)
Palmitinsav (C16)	40-50% (névlegesen, 42,5%)
Sztearinsav (C18)	48-58% (névlegesen, 52,6%)

Gelucire® 53/10

Hidroxil-érték	25-45 mg KOH/g (névlegesen, 35 mg KOH/g)
Elszappanosítási érték	98-112 mg KOH/g (névlegesen, 104 mg KOH/g)
Zsírsvav összetétel	
Kaprilsav (C8)	<3% (névlegesen, <0,1%)
Kaprinsav (C10)	<3% (névlegesen, 0,1%)
Laurinsav (C12)	<5% (névlegesen, 0,4%)
Mirisztinsav (C14)	<5% (névlegesen, 1,0%)
Palmitinsav (C16)	40-50% (névlegesen, 43%)
Sztearinsav (C18)	48-58% (névlegesen, 54,4%)



A Gelucire® típus(ok)nak a találmány szerinti készítményben történő alkalmazására való kiválasztása olyan tényezőkön alapul, mint a hatóanyag kívánt szolubilizálása/terhelése és a szabaddá válás profilja. Az egyik legelőnyösebb telített, poliglikolizált glicerid a taxánszármazék félszilárd mátrixban való bevitelére kapszulázás céljára a Gelucire 44/14, amely a taxán megfelelő szolubilizálását és azonnali/gyors szabaddá válását és vizes közegben való oldódását biztosítja. A gelucire egyéb fokozatainak, vagy a gelucire különböző tulajdonságú kombinációinak alkalmazása felhasználható a szabaddá válás és oldódás típusainak módosítására, hogy a taxánok ritkább adagolásával elnyújtottabb idejű teljesítményt elérjünk.

A találmány gyakorlatában alkalmazott szilárd, amfifil felületaktív anyagok szobahőmérsékleten szilárdak és azzal jellemezhetők, hogy hidrofób és hidrofil komponenseik is vannak, amelyek olyan micellák képzését lehetővé tevő felületaktivitást kölcsönöznek, amelyekben a bevitt hatóanyag védve van a vizes közeggel, így a gyomor-bél traktussal való érintkezés folyamán a makroprecipitációtól. Az előnyös szilárd, amfifil felületaktív anyagok közé tartoznak, a felsoroltakra korlátozás nélkül, a polietilén-glikol hidroxil-szubsztituált sztearinsav-észterei közül választottak, így a polietilén-glikol 660-12-hidroxil-sztearát (beszerezhető a BASF Corp.-tól, Ludwigshafen, Németország; Solutol® HS15-ként) és a polietilén-glikol- α -tokoferil-polietilén-szukcinát-észterek, amelyek PEGilezett α -tokoferol-származékokként is ismertek, így a polietilén-glikol-1000-szukcinát (beszerezhető az Eastman Chemical Co.-tól, Kingsport, Tennessee, TPGS 1000 néven).



A szolubilizáló ágensek adott esetben alkalmazott komponensei közé tartoznak: a poliéter-glikoltól eltérő alkoholok, így az egyértékű alkoholok, mint az etanol, a 2-(2-etoxi-etoxi)-etanol (Transcutol®, beszerezhető a Gattefosse Corp.tól), a benzil-alkohol, valamint a monomer, többértékű alkoholok, így a propilénglikol, glicerin és hasonlók; a többértékű alkoholok zsírsav-észter-származékai, így a közepes lánchosszúságú zsírsav-monogliceridek, digliceridek (így a Capmul MCM, amely beszerezhető az Abitech Corp.-tól, Janesville, WI), trigliceridek és keverékeik (így a Miglyol® 808, Miglyol® 812, Miglyol® 818 és hasonlók; beszerezhetők a Sasol Chemical Industries-tól, North America, Cranford, NJ; a fentiekben említett szilárd, amfifil felületaktív anyagoktól eltérő felületaktív anyagok, így a poli(oxi-etilén)-ricinusolaj-származékok közül választottak, például a poli(oxi-etilén)-glicerin-tricin-oleát vagy polioxil 35 ricinusolaj, vagy Cremophor®EL, poli(oxi-etilén)-glicerin-(oxi-sztearát), vagy polietilénglikol 40 hidrogénezett ricinusolaj, vagy Cremophor® RH 40, polietilénglikol 60 hidrogénezett ricinusolaj, vagy Cremophor® RH 60, és hasonlók, (beszerezhetők a BASF Corp.-tól, Ludwigshafen, Németország); szorbitán zsírsavas részleges észtereinek poli(oxi-etilén)-származékai, például a poli(oxi-etilén)20-szorbitán-monolaurát vagy Tween® 20, poli(oxi-etilén)40-szorbitán-monopalmitát vagy Tween® 40, poli(oxi-etilén)60-szorbitán-monosztearát vagy Tween® 60, poli(oxi-etilén)80-szorbitán-monoleát vagy Tween® 80, és hasonlók; a propilénglikol poli(oxi-alkilén)-származékai, amelyek blokk-kopolimerek formájában vannak, így a Poloxamer 182 LF vagy Pluronic® F62, a



Poloxamer 188 vagy Pluronic® F68, Poloxamer 338 vagy Pluronic® F108, Poloxamer 407 vagy Pluronic® F127 és hasonlók (beszerezhetőek a BASF Corp.-től, Ludwigshafen, Németország); poli(oxi-etilén)-glikol-sztearátok, így a PEG-6-sztearát, PEG-8-sztearát, polioxil 40-sztearát NF, poli(oxi-etil)50-sztearát NF, PEG-12-sztearát, PEG-20-sztearát, PEG-100-sztearát, PEG-12-disztearát, PEG-32-disztearát, PEG-150-disztearát, és hasonlók; szorbitán-zsírsav-észterek, így szorbitán-laurát, szorbitán-oleát, szorbitán-palmitát, szorbitán-sztearát, és hasonlók; valamint lecitin, növényi olajok, így szójaolaj, olívaolaj, földimogyoró olaj és napraforgóolaj; valamint ásványolaj.

Az itt leírt gyógyszerkészítmények előállíthatók különböző adagolási formákban, köztük mind oldatok, mind kapszulázott szilárd vagy félszilárd anyagok formájában, az alábbi példák szerint. Oldatok kapszulázhatók félszilárd vagy szilárd mátrixokként különböző anyagokból, így - a felsoroltakra való korlátozás nélkül - zselatinből, (hidroxi-propil)-metil-cellulózból (HPMC), cellulózból, metil-cellulózból, keményítőből és hasonlókból készült kapszulákban. A kapszula anyaga lehet lágy vagy kemény. Az így kapott adagolási formák gyógyszerészetileg elfogadhatók, kémiailag és fizikailag stabilisak, és a taxánszármazékok hatásos és egyenletes felszívódását eredményezik.

Az adagolási forma alkotórészeinek megválogatását elsősorban a taxánszármazéknak a szolubilizáló ágenst alkotó komponens-(ek)ben való oldékonysága befolyásolja. A taxánszármazék tipikusan hosszú ideig tartó tárolási körülmények (így 5°C-30°C) közötti kicsapódásának elkerülése érdekében a taxán különböző adago-



lási formájú készítményekben való koncentrációját (vagy %-os adagját) előnyösen a telítési oldékonyság alatt tartjuk (akár szobahőmérsékleten, ha az adagolási forma szobahőmérsékleten folyékony, vagy a szobahőmérsékleten félszilárd anyagokat tartalmazó adagolási formák számára a szilárd alkotórészek megolvasztására alkalmazott oldási hőmérsékleteknél). A 2. táblázatban bemutatjuk az (Ia) vegyület oldékonyságát különböző készítményi komponensekben. Kapszulázott egységadagok esetében a mennyiség (a hatóanyag kapszulánkénti mg-ja) szabályozható akár a hatóanyag koncentrációjának módosításával, akár a hatóanyag koncentrációjának állandóként való tartásával és a kapszulába töltött adalékanyagok mennyiségének változtatásával. A találmány szerinti készítmény minden egyes egységadagja, fizikai formájától függetlenül, az orálisan hatásos taxánszármazéknak a körülbelül 2 és körülbelül 50,0 mg közötti, előnyösen a körülbelül 5,0 és körülbelül 25,0 mg közötti mennyiségét tartalmazza.

2. táblázat

Kristályos (Ia) vegyület oldhatósága különböző biológiai hasznosulást fokozó ágens komponensekben

Hordozó (Hőmérséklet)	Az (Ia) vegyület oldhatósága
Víz (24 ± 3°C)	~0.007 mg/ml
Etanol, USP (24 ± 3°C)	~200 mg/ml
Propilén-glikol (24 ± 3°C)	~40 mg/ml
Polietilén-glikol 400 (24 ± 3°C)	~125 mg/ml
Polietilén-glikol 1450 (70°C)	~70 mg/ml
75% Polietilén-glikol 400/25% Tween 80 (24 ± 3°C)	~100 mg/ml



Gelucire 44/14 (50°C)	~30 mg/ml
TPGS 1000 [Vitamin E PEG 1000 szukcinát] (50°C)	~25 mg/ml
Solutol HS 15 (50°C)	~80 mg/ml
50% PEG 400/50% Gelucire 44/14 (50°C)	~80 mg/ml
50% PEG 400/50% TPGS 1000 (50°C)	~80 mg/ml
25 PEG 400/25% PEG 1450/50% Gelucire 44/14 (60°C)	~80 mg/ml
25% PEG 400/25% PEG 1450/50% TPGS 1000 (60°C)	~80 mg/ml
25% PEG 400/25% PEG 1450/50% Tween 80 (60°C)	~80 mg/ml
28% PEG 400/56% PEG 1450/12% Tween 80 (60°C)	~80 mg/ml
50% PEG 1450/50% Gelucire 44/14 (70°C)	~70 mg/ml
50-90% PEG 1450/Tween 80 (70°C)	~70 mg/ml
50% PEG 3350/50% Gelucire 44/14 (70°C)	~60 mg/ml
50-90% PEG 3350/Tween 80 (70°C)	~60 mg/ml
50% PEG 4000/50% Gelucire 44/14 (70°C)	~60 mg/ml
50-90% PEG 4000/Tween 80 (70°C)	~60 mg/ml

A taxánszármazék az adagolási formában körülbelül 1 és 20 tömeg% közötti, előnyösen körülbelül 4 és 10 tömeg% közötti mennyiségben van jelen. Előnyös készítményekben különböző átlagos molekulatömegű, egy vagy több poliéter-glikol szolubilizáló vegyület (például PEG 30, PEG 400, PEG 1450, PEG 3350 és hasonló) van jelen az adagolási formákban, maximálisan körülbelül 10 tömeg% és körülbelül 99 tömeg% közötti, előnyösen körülbelül 15 tömeg% és körülbelül 60 tömeg% közötti mennyiségben. A polietilén-glikolon kívül vagy helyett, egy vagy több amfifil tulajdonságú egy vagy több poliglikolizált glicerinnel szolubilizáló vegyület, így Gelucire® 44/14, Gelucire® 50/13, Gelucire 53/10 és hasonló lehetnek jelen az adagolási formákban, maximálisan körülbelül 10 tömeg% és körülbelül 99 tömeg% közötti, előnyösen kö-



rülbelül 15 tömeg% és körülbelül 60 tömeg% közötti mennyiségben. A poliéter-glikolon és poliglikolizált glicerinen kívül, vagy helyett, egy vagy több szilárd, amfifil felületaktív anyag, így Solutol HS 15 (vagyis polietilénglikol 660 1-(hidroxi-sztearát) vagy polioxi-15-(hidroxi-sztearát) és/vagy PEGilezett α - tokoferol-származék, így PGS 1000 (azaz E-vitamin polietilénglikol-1000-szukcinát vagy E-vitamin PEG 1000-szukcinát) is jelen lehet az adagolási formákban, maximálisan körülbelül 10 tömeg% és körülbelül 99 tömeg% közötti, előnyösen körülbelül 15 tömeg% és körülbelül 60 tömeg% közötti mennyiségben.

Az előnyös készítmények tartalmazhatnak még egy vagy több egyéb felületaktív anyagot is, így poli(oxi-etilén)-glicerintricin-oleátot vagy polioxi 35 ricinusolajat, vagy Cremophor® EL-t és hasonlókat és/vagy szorbítszármazékokat [így poli(oxi-etilén)80-szorbitán-monooleátot vagy Tween® 80-at és hasonlókat], és/vagy poli(oxi-etilén)-poli(oxi-propilén)-glikol blokk-kopolimereket (például Poloxamer 182 LF-et vagy Pluronic® F62-t és hasonlókat), maximálisan körülbelül 5-25% mennyiségben.

A találmányt megvalósító készítmények, miként az alábbiakban megadott példákban látható lesz, lényegesen növelik az orálisan hatásos (I) általános képletű és (I) képletű taxánszármazékok felszívódását, magához a taxánszármazékhoz képest, és viszonylag csekély betegek közötti és betegen belüli változatosságot mutatnak a felszívódás fokában.

Az adagolási formák adott esetben tartalmazhatnak egy gyógyszerészetileg elfogadható savat a taxánszármazékok stabilizálására, köztük szervetlen savakat és szerves mono-, di- vagy



trikarbonsavakat. Meglepő módon azt találtuk, hogy az (Ia) vegyület különböző oldatos, félszilárd és szilárd készítményeihez egy szerves vagy szervetlen savat adva, jelentős mértékben növelhetjük a készítmény stabilitását, mind oldatban (akár adagolási formában, akár kapszulába töltés előtt), mind félszilárd vagy szilárd készítményként. A taxánszármazék stabilizálására az adagolási formákhoz adott sav a gyógyszerészetileg elfogadható szervetlen savak (így a sósav és hasonló), vagy a szerves mono-, di- vagy trikarbonsavak (így az ecetsav, aszkorbinsav, citromsav, metánszulfonsav, borkősav és hasonló) bármelyike vagy kombinációja lehet. Az erre a célra alkalmas, gyógyszerészetileg elfogadható savak speciális példáit, és az ilyen savaknak az (Ia) vegyület tárolási stabilitása növelésében hatásos mennyiségeit az alábbiakban közöljük.

A találmány szerinti gyógyszerkészítményekben jelen lehetõ egyéb alkotórészek például a következők:

Egy gyógyszerészetileg elfogadható antioxidáns a taxánszármazék stabilizálására [például aszkorbinsav, butil-hidroxi-anizol (BHA), butil-hidroxi-toluol (BHT), E-vitamin, E-vitamin PEG 1000-szukcinát és hasonló].

Legalább egy vagy több kicsapódás inhibitor, így a különböző molekulatömegű poli(vinil-pirrolidinon) (PVP vagy povidon) polimerek [így poli(vinil-pirrolidinon) K12-18, átlagos molekulatömeg 10,000; poli(vinil-pirrolidinon) K30-18, átlagos molekulatömeg 40,000, és hasonló]; vagy vízoldható cellulóz-éter-származékok [például (hidroxi-propil)-cellulóz, (hidroxi-propil)-metil-cellulóz és hasonló].



Hozzáadott víz a készítményeknek a kemény vagy lágy kapszulatokkal való összeférhetősége javítására, ezáltal növelve a fizikai stabilitást. Ez a hozzáadás különösen jótékony hatású a polietilén-glikolt tartalmazó készítmények esetében, például azért, mert higroszkópos természetük folytán (így a polietilén esetében) a kapszulatokból víz extrahálására hajlamosak.

Glicerín vagy egyéb alkalmas lágyítószer a fizikai stabilitás elősegítésére, amikor lágyzselatin kapszulába történik a kapszulázás.

A találmány gyakorlatát illető további részleteket a következő példákban adunk meg, amelyeket azonban csupán szemléltetési célokból közlünk, és semmiképpen nem a találmány oltalmi körének korlátozására.

1. példa (kapszula):

Az (Ia) vegyületet polietilén-glikol 400-at, előre megolvasztott polietilén-glikol 1450-et és előre megolvasztott Gelucire® 44/14-et tartalmazó adagolótartályba adjuk, és körülbelül 65°C-on azokkal a hatóanyag feloldására összekeverjük, így körülbelül 4 tömeg%-os oldatot kapunk. Az oldatot #2, #1 és #0 méretű, szürke, opak keményzselatin kapszulatokba töltjük 50, 125 és 625 mg mennyiségben, így kapszulánként 2, 5 és 25 mg taxán-származékot tartalmazó adagolási formákat kapunk. A lezáró kupakokat a megtöltött kapszulatokra helyezük, miután azok körülbelül 30-60 percig szobahőmérsékleten álltak a töltelékek megszilárdulása céljából. A kapszulák ajánlott tárolási körülménye 15-25°C (59-77°F) ellenőrzött szobahőmérsékleten 12 hónap. Az adagolási formák nagy teljesítményű kinyerést (recovery), gyors

oldódást mutatnak, és kiváló kémiai, fizikai és oldódási stabilitást tartanak fenn hosszú tárolási idő alatt, beleértve azt is, hogy nem mutatják jelét a gyógyszer kristályosodásának a félszilárd mátrixban. Vízben végzett oldódási vizsgálatok (hozáadott felületaktív anyag távollétében) azt jelzik, hogy a félszilárd mátrix inkább nagyon finom diszperzióvá mállik szét, mint makrorészecskés szuszpenzióvá. A kapszulákat I-fázisú rákos betegeknek adtuk be klinikai vizsgálatokban, különböző in vivo paramétereknek, így biztonsági és farmakokinetikai profiloknak különböző adagolási tartományok és ütemezések esetében, köztük a biológiai hasznosulás, a betegek közötti és betegen belüli variabilitás szájon keresztül történt beadás utáni meghatározása céljából. Az abszolút orális biológiai hasznosulást a kapszulaformáció ez 50 mg-os adagjának (azaz két 25 mg-os kapszula) orális együttes beadásával, a hatóanyag egy ^{13}C -vel jelzett formájú oldatos formulációjának 25 mg-os intravénás beadásával mutatott abszolút biológiai hasznosulás (F) hat beteg farmakokinetikai profiljának átlagértéke. Minden egyes formuláció 2 mg-os és 25 mg-os kapszuláinak összehasonlítható in vitro kioldódási profiljaira alapozva, az abszolút biológiai hasznosulásról előre feltételezhető, hogy egyenértékű, ha ugyanazt az adagot adjuk (vagyis 25 darab 2 mg-os kapszula, vagy 10 darab 5 mg-os kapszula összesen 50 mg (Ia) vegyületet eredményez). Ugyanez igaz a variációs koefficiens (c.v.) mért értékére is, ezen 1. példa formulációi esetében, amelyet az abszolút orális biológiai hasznosulás átlagértékének a standard deviációival való osztásával, majd 100-zal való beszorzásával kaptunk, így %-os értéket kifejezve.



Alkotórész	A kompozíció		B kompozíció		C kompozíció	
	Mennyiség mg/kapszula	Az összes %-a	Mennyiség mg/kapszula	Az összes %-a	Mennyiség mg/kapszula	Az összes %-a
(Ia) vegyület	2,0	4,0%	5,0	4,0%	25,0	4,0%
PEG 400	12,0	24,0%	30,0	24,0%	150,0	24,0%
PEG 1450	12,0	24,0%	30,0	24,0%	150,0	24,0%
Gelucire 44/14	24,0	48,0%	60,0	48,0%	300,0	48,0%
Összesen	50,0	50,0%	125,0	100,0%	625,0	100,0%
Farmakokinetika						
F (orális biológiai hasznosulás)				24%		
C.V. (variációs koefficiens)				45%		

2. példa (kapszula):

Az (Ia) vegyületet polietilén-glikol 400-at, Tween® 80-at és előre megolvasztott polietilén-glikol 1450-et tartalmazó adagoló-tartályba tesszük, és körülbelül 65°C-on azokkal összekeverjük, hogy a hatóanyag feloldódjon és 4 tömeg%-os oldatot kapjunk. Az oldatból 650 mg-ot #0 méretű, szürke, opak keményzselatin kapszulákba töltünk, hogy így a taxánszármazék kapszulánként 25 mg-os adagolási formáját kapjuk. A zárókupakokat a töltött kapszula-tokokra helyezük, miután azokat szobahőmérsékleten körülbelül 30-60 percig tároltuk a töltelékek megszilárdulása érdekében. A kapszulák ajánlott tárolási körülménye 15-25°C (59-77°F) ellenőrzött szobahőmérsékleten 12 hónap. Az adagolási formák nagy teljesítményű kinyerést, gyors oldódást mutatnak, és kiváló kémiai, fizikai és oldódási stabilitást őriznek meg a hosszú tárolási idő alatt, beleértve azt is, hogy nem mutatják jelét a gyógyszer kristályosodásának a félszilárd mátrixban. Vízben végzett oldódási vizsgálatok (hozzáadott felületaktív anyag távollétében) azt jelzik, hogy a félszilárd mátrix nagyon finom disz-



perzióvá mállik szét, inkább mint makrorészecskés szuszpenzióvá. A kapszulákat I-fázisú rákos betegeknek adtuk be klinikai vizsgálatokban, különböző in vivo paramétereknek, így biztonsági és farmakokinetikai profiloknak különböző adagolási tartományok és ütemezések estében, köztük a biológiai hasznosulás, a betegek közötti és betegen belüli variabilitás szájon keresztül történt beadás utáni meghatározás céljából. Az abszolút biológiai hasznosulást és a variációs koefficiensst a fenti 1. példában leírtak szerint határoztuk meg.

D kompozíció		
Alkotórész	Mennyiség (mg/kapszula)	Az összes %-a
(Ia) vegyület	25,0	4,0%
PEG 400	175,0	28,0%
PEG 1450	350,0	56,0%
Tween 80	75,0	12,0%
Összesen	625,0	100,0%
Farmakokinetika		
F (orális biológiai hasznosulás)		23%
C.V. (variációs koefficiens)		30%

3. példa (kapszula):

Az (Ia) vegyület polietilén-glikol 400-at, előre megolvasztott polietilén-glikol 1450-et és előre megolvasztott Gelucire® 44/14-et tartalmazó adagolótartályba tesszük, és a hatóanyag feloldása és 4 tömeg%-os oldat képzése céljából körülbelül 65°C-on összekeverjük. Az oldatból 500 mg-ot #1 méretű szürke, opak, keményszelatin kapszulákba töltünk, hogy így a taxánszarmazék kapszulánként 20 mg-os adagolási formáját kapjuk. A zárókupakot a töltött kapszulatokokra helyezük, miután azok a töltelék megszilárdulása érdekében szobahőmérsékleten körülbelül 30-60 per-

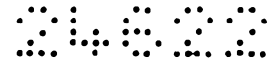


cig álltak. A kapszulákat 2 kutya mindegyikének körülbelül 2 mg/kg-os adagban beadtuk és plazmamintákat vettünk, és farmakokinetikai paraméterekre, köztük a hatóanyag koncentrációjának idő szerinti függésére analizáltuk. Az abszolút biológiai hasznosulást és a variációs koefficienszt a fenti 1. példában leírtak szerint határoztuk meg.

E kompozíció		
Alkotórész	Mennyiség (mg)	Az összes %-a
(Ia) vegyület	20,0	4,0%
PEG 400	120,0	24,0%
PEG 1450	120,0	24,0%
Gelucire 44/14	240,0	48,0%
Összesen	500,0	100,0%
Farmakokinetika		
F (orális biológiai hasznosulás)		29%
C.V. (variációs koefficiens)		19%

4. példa (kapszula):

Az (Ia) vegyületet 10 tömeg% koncentrációban előre megolvasztott Gelucire® 44/14-ben körülbelül 65°C-on feloldjuk, és az oldatot #1 méretű, szürke, opak keményszelatin kapszulákba töltjük. A zárókupakot a töltött kapszulatokokra helyezzük, miután azok a töltelék megszilárdulása céljából szobahőmérsékleten körülbelül 30-60 percig álltak. A kapszulákat 3 kutya mindegyikének beadtuk, körülbelül 3 mg/kg-os adagban, plazmamintákat vettünk és azokat farmakokinetikai paraméterekre, köztük a hatóanyag koncentrációjának az időtől való függésére analizáltuk. A görbe alatti területeket (area under curver = AUC) kiszámoltuk és az abszolút orális biológiai hasznosulásnak az (Ia) vegyület PEG 400 oldatból kutyáknak intravénásan beadottnál elért értékéhez képesti meghatározására alkalmaztuk.



F kompozíció		
Alkotórész	Mennyiség (mg)	Az összes %-a
(Ia) vegyület	30,0	10,0%
Gelucire 44/14	270,0	90,0%
Összesen	300,0	100,0%
Farmakokinetika		
F (orális biológiai hasznosulás)		32,7%
C.V. (variációs koefficiens)		2%

5. példa (kapszula):

Az (Ia) vegyület 10 tömeg% mennyiségben előre megolvasztott Solutol HS 15-ben körülbelül 65°C-on oldjuk és az oldatot #1 méretű szűrke, opak keményszelatin kapszulákba töltjük. A záróku-
pakot a töltött kapszulatokokra helyezük, miután azokat a töl-
telék megszilárdulása céljából szobahőmérsékleten körülbelül
30-60 percig tároltuk. A kapszulákat 3 kutya mindegyikének bead-
tuk, körülbelül 3 mg/kg-os adagban, majd plazmamintákat vettünk
és azokat farmakokinetikai paraméterekre, köztük a hatóanyag
koncentrációjának az időtől való függésére analizáltuk. A görbe
alatti területeket kiszámoltuk és az abszolút orális biológiai
hasznosulásnak az (Ia) vegyület PEG 400 oldatból kutyáknak int-
ravénásan beadottnál elért értékéhez képestinek meghatározására
alkalmaztuk.

G kompozíció		
Alkotórész	Mennyiség (mg)	Az összes %-a
(Ia) vegyület	30,0	10,0%
Solutol HS 15	270,0	90,0%
Összesen	300,0	100,0%
Farmakokinetika		
F (orális biológiai hasznosulás)		42,8%
C.V. (variációs koefficiens)		44%



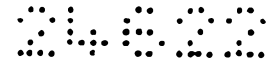
6. példa (kapszula):

AZ (Ia) vegyületet 10 tömeg% mennyiségben előre megolvasztott TPGS 1000 (E-vitamin PEG 1000-szukcinát)-ban körülbelül 65°C-on oldjuk és az oldatot #1 méretű szürke, opak keményszelatin kapszulákba töltjük. A zárókupakot a töltött kapszulatokokra helyezük, miután azokat a töltelék megszilárdulása céljából szobahőmérsékleten körülbelül 30-60 percig tároltuk. A kapszulákat 3 kutya mindegyikének beadtuk, körülbelül 3 mg/kg-os adagban, majd plazmamintákat vettük és azokat farmakokinetikai paraméterekre, köztük a hatóanyag koncentrációjának az időtől való függésére analizáltuk. A görbe alatti területeket kiszámoltuk és az abszolút orális biológiai hasznosulásnak az (Ia) vegyület PEG 400 oldatból kutyáknak intravénásan beadottnál elért értékéhez képestinek meghatározására alkalmaztuk.

H kompozíció		
Alkotórész	Mennyiség (mg)	Az összes %-a
(Ia) vegyület	30,0	10,0%
TPGS 1000	270,0	90,0%
Összesen	300,0	100,0%
Farmakokinetika		
F (orális biológiai hasznosulás)		33,6%
C.V. (variációs koefficiens)		8%

7. példa (kapszula):

Az (Ia) vegyületet 4 tömeg% mennyiségben feloldjuk PEG 400 és előre megolvasztott Gelucire® 44/14 kombinációjában, körülbelül 65°C-on, és az oldatot #1 méretű szürke, opak keményszelatin kapszulákba töltjük. A zárókupakot a megtöltött kapszulatokokra helyezük, miután azok a töltelék megszilárdulása céljából szo-



szobahőmérsékleten körülbelül 30-60 percig álltak. A kapszulákat 3 kutya mindegyikének körülbelül 2 mg/kg-os adagban beadtuk, majd plazmamintákat vettünk és azokat farmakokinetikai paraméterekre, köztük a hatóanyag koncentrációjának időtől való függésére megvizsgáltuk. A görbe alatti területeket kiszámoltuk és az abszolút orális biológiai hasznosulásnak az (Ia) vegyület PEG 400 oldatból kutyáknak intravénásan beadottnál elért értékéhez képest meghatározására alkalmaztuk.

I kompozíció		
Alkotórész	Mennyiség (mg)	Az összes %-a
(Ia) vegyület	20,0	4,0%
PEG 400	240,0	48,0%
Gelucire 44/14	240,0	48,0%
Összesen	500,0	100,0%
Farmakokinetika		
F (orális biológiai hasznosulás)		31,3%
C.V. (variációs koefficiens)		4%

8. példa (kapszula):

Az (Ia) vegyületet 4 tömeg% mennyiségben körülbelül 65°C-on oldjuk PEG 400 és előre megolvasztott TPGS 1000 (E-vitamin PEG 100-szukcinát) kombinációjában, és az oldatot #1 méretű, szürke, opak keményszelatin kapszulákba töltjük. A zárókupakot a megtöltött kapszulatokokra helyezzük, miután azokat a töltelék megszilárdulása céljából szobahőmérsékleten körülbelül 30-60 percig tároltuk. A kapszulákat 3 kutya mindegyikének körülbelül 2 mg/kg-os adagban beadtuk, majd plazmamintákat vettünk és azokat farmakokinetikai paraméterekre, köztük a hatóanyag koncentrációjának időbeli függésére megvizsgáltuk. A görbe alatti területeket kiszámoltuk és az abszolút orális biológiai hasznosulásának



az (Ia) vegyület PEG 400 oldatból kutyáknak intravénásan beadottnál elért értékéhez képestinek meghatározására alkalmaztuk.

J kompozíció		
Alkotórész	Mennyiség (mg)	Az összes %-a
(Ia) vegyület	20,0	4,0%
PEG 400	240,0	48,0%
TPGS 1000	240,0	48,0%
Összesen	500,0	100,0%
Farmakokinetika		
F (orális biológiai hasznosulás)		24,3%
C.V. (variációs koefficiens)		10%

9. példa (oldat) :

Az (Ia) vegyületet oldjuk 4 mg/ml koncentrációban 75% PEG 400/25% Tween 80 (ioncserélő oszlopon átvezetéssel tisztított) keverékében, és az oldatot orális szondatáplálással 3 kutya mindegyikének körülbelül 2 mg/kg adagban beadtuk. Plazmamintákat vettünk és farmakokinetikai paraméterekre, köztük a hatóanyag koncentrációjának az időtől való függésére megalizáltuk. A görbe alatti területeket kiszámoltuk és az abszolút orális biológiai hasznosulásnak az (Ia) vegyület PEG 400 oldatból kutyáknak intravénásan beadottnál elért értékéhez képesti meghatározására alkalmaztuk.

K kompozíció	
Alkotórész	Mennyiség
(Ia) vegyület	6 mg
Tween 80	0,25 ml
PEG 400	1,0 ml-re feltöltve
Összesen	1,0 ml
Farmakokinetika	
F (orális biológiai hasznosulás)	
29,3%	
C.V. (variációs koefficiens)	
10%	



10. példa (oldat):

Az (Ia) vegyületet 6 mg/ml koncentrációban oldjuk PEG 400-ban és az oldatot orális szondatáplálással 3 kutya mindegyikének 3 mg/kg-os adagban beadjuk. Plazmamintákat vettünk és farmakokinetikai paraméterekre, köztük a hatóanyag koncentrációjának időtől való függésére megvizsgáltuk. A görbe alatti területeket kiszámoltuk és az abszolút orális biológiai hasznosulásnak az (Ia) vegyület PEG 400 oldatból kutyáknak intravénásan beadott esetében elért értékéhez képestinek meghatározására alkalmaztuk.

L kompozíció	
Alkotórész	Mennyiség
(Ia) vegyület	6 mg
PEG 400	1,0 ml-re feltöltve
Összesen	1,0 ml
Farmakokinetika	
F (orális biológiai hasznosulás)	15,6%
C.V. (variációs koefficiens)	45%

11. példa (oldat):

Az (Ia) vegyületet 6 mg/ml koncentrációban oldjuk Labrafil M1944CS-ben (ami egy telítetlen poliglikolizált glicerid) és az oldatot orális szondatáplálással 3 mg/kg-os adagban beadjuk 3 kutya mindegyikének. Plazmamintákat vettünk és farmakokinetikai paraméterekre, köztük a hatóanyag koncentrációjának időtől való függésére megvizsgáltuk. A görbe alatti területeket kiszámoltuk és az abszolút biológiai hasznosulásnak az (Ia) vegyület PEG 400 oldatból kutyáknak intravénásan beadott esetében elért értékéhez képestinek meghatározására alkalmaztuk.



M kompozíció	
Alkotórész	Mennyiség
(Ia) vegyület	6 mg
Labrafil M1944CS	1,0 ml-re feltöltve
Összesen	1,0 ml
Farmakokinetika	
F (orális biológiai hasznosulás)	8,6%
C.V. (variációs koefficiens)	27%

12. példa (oldat):

Az (Ia) vegyületet 4 mg/ml koncentrációban oldjuk 75% PEG 400/25% Cremophor EL (ioncserélő oszlopon való átvezetéssel tisztított) keverékében és az oldatot orális szondatáplálással 3 kutya mindegyikének 2 mg/kg adagban beadjuk. Plazmamintákat vettünk és farmakokinetikai paraméterekre, köztük a hatóanyag koncentrációjának időtől való függésére analizáltuk. A görbe alatti területeket kiszámoltuk és az abszolút orális biológiai hasznosulásnak az (Ia) vegyület PEG 400 oldatból kutyáknak intravénásan beadott esetében elért értékéhez képestinek meghatározására alkalmaztuk.

N kompozíció	
Alkotórész	Mennyiség
(Ia) vegyület	6 mg
Cremophor EL	0,25 ml
PEG 400	1,0 ml feltöltve
Összesen	1,0 ml
Farmakokinetika	
F (orális biológiai hasznosulás)	7,5%
C.V. (variációs koefficiens)	2%



13. példa (kapszula):

A (II) képletű vegyületet előre megolvasztott Gelucire® 44/14-et tartalmazó adagolótartályba tesszük és azzal körülbelül 65°C-on összekeverjük, hogy a hatóanyag feloldódjék és 20 tömeg/tömeg%-os oldatot kapjunk. Az oldatból 250 mg-ot #1 méretű szűrke, opak keményszelatin kapszulákba töltünk, hogy így a (II) képletű vegyület kapszulánként 50 mg erősségű adagolási formáját képezzük. A zárókupakokat a megtöltött kapszulatokokra helyezük, miután azokat a töltelék megszilárdulása céljából körülbelül 30-60 percig szobahőmérsékleten tartottuk. Az adagolási forma gyors és tökéletes oldódást, valamint kiváló kémiai és fizikai stabilitást tart fenn 5°C-on és 25°C-on való hosszú ideig tartó tárolás során.

O kompozíció		
Alkotórész	Mennyiség (mg)	Az összes %-a
(II) vegyület	50,0	20,0%
Gelucire 44/14	200,0	80,0%
Összesen	250,0	100,0%

14. példa (kapszula):

A (II) vegyületet előre megolvasztott Gelucire® 44/14 és Cremophor EL (ioncserélő oszlopon való átvezetéssel tisztított) keverékét tartalmazó, adagolótartályba visszük és a hatóanyag feloldása és 20 tömeg/tömeg%-os oldata képzése érdekében körülbelül 65°C-on azzal összekeverjük. Az oldatból 250 mg-ot #1 méretű szűrke, opak keményszelatin kapszulákba töltünk, hogy így a (II) vegyület kapszulánként 50 mg-ot tartalmazó adagolási formáját képezzük. A zárókupakot a megtöltött kapszulákra helyezük, miután azo-



kat a töltelék megszilárdulása céljából körülbelül 30-60 percig szobahőmérsékleten tartottuk. Az adagolási forma gyors és tökéletes oldódást, valamint kiváló kémiai és fizikai stabilitást tart fenn 5°C-on és 25°C-on való hosszú ideig tartó tárolás során.

P kompozíció		
Alkotórész	Mennyiség (mg)	Az összes %-a
(II) vegyület	50,0	20,0%
Gelucire 44/14	150,0	60,0%
Cremopohor EL	50,0	20,0%
Összesen	250,0	100,0%

15. példa (kapszula):

A (II) képletű vegyületet előre megolvasztott Gelucire® 44/14-et és előre megolvasztott Solutol HS 15-öt tartalmazó adagolótartályba tesszük és azokkal körülbelül 65°C-on összeverjük, hogy a hatóanyag oldódjon és 20 tömeg/tömeg%-os oldatát kapjuk. Az oldat 250 mg-ját #1 méretű szürke, opak keményszelatin kapszulákba töltjük, hogy így a (II) képletű vegyület kapszulánként 50 mg erősségű adagolási formáját kapjuk. A zárókupakot a megtöltött kapszulákra helyezzük, miután azokat a töltelék megszilárdulása céljából körülbelül 30-60 percig szobahőmérsékleten tartottuk. Az adagolási forma gyors és tökéletes megoldást, valamint kiváló kémiai és fizikai stabilitást tart fenn 5°C-on és 25°C-on való hosszú ideig tartó tárolás során.

Q kompozíció		
Alkotórész	Mennyiség (mg)	Az összes %-a
(II) vegyület	50,0	20,0%
Gelucire 44/14	150,0	60,0%
Solutol HS 15	50,0	20,0%
Összesen	250,0	100,0%



16. példa (kapszula):

Az Ig vegyületet előre megolvasztott Gelucire® 44/14-et tartalmazó adagolótartályba tesszük, és azzal körülbelül 65°C-on összekeverjük a hatóanyag feloldása és 10 tömeg/tömeg%-os oldata képzése céljából. Az oldat 200 mg-ját #1 méretű szürke, opak keményszelatin kapszulákba töltjük, hogy így az (Ig) képletű vegyület kapszulánként 20 mg erősségű adagolási formáját képezzük. A zárókupakot a megtöltött kapszulákra helyezzük, miután azokat a töltelék megszilárdulása érdekében szobahőmérsékleten körülbelül 30-60 percig tároltuk. Az adagolási forma gyors és teljes oldódást mutat.

R kompozíció		
Alkotórész	Mennyiség (mg)	Az összes %-a
(Ig) vegyület	20,0	10,0%
Gelucire 44/14	180,0	90,0%
Összesen	200,0	100,0%

17. példa (kapszula):

Az Ig vegyületet előre megolvasztott PEG 1450-et tartalmazó adagolótartályba tesszük és azzal körülbelül 65°C-on összekeverjük, hogy így a hatóanyag oldódjék és 10 tömeg/tömeg%-os oldatot kapjunk. Az oldat 200 mg-ját #1 méretű szürke, opak keményszelatin kapszulákba töltjük, hogy így az (Ig) képletű vegyület kapszulánként 20 mg erősségű adagolási formáját képezzük. A zárókupakot a megtöltött kapszulára helyezzük, miután azokat a töltelék megszilárdulása érdekében szobahőmérsékleten körülbelül 30-60 percig tároltuk. Az adagolási forma gyors és teljes oldódást mutat.

S kompozíció		
Alkotórész	Mennyiség (mg)	Az összes %-a
(Ig) vegyület	20,0	10,0%
PEG 1450	180,0	90,0%
Összesen	200,0	100,0%

18. példa (kapszula):

Az Ig vegyületet előre megolvasztott PEG 3350-et tartalmazó adagolótartályba tesszük és körülbelül 65°C-on összekeverjük a hatóanyag feloldása és a 10 tömeg/tömeg%-os oldata képzése céljából. Az oldat 200 mg-ját #1 méretű szürke, opak keményszelatin kapszulákba töltjük, hogy így az (Ig) képletű vegyület kapszulánként 20 mg erősségű adagolási formáját képezzük. A zárókupakokat a megtöltött kapszulákra helyezzük, miután azokat a töltelék megszilárdulása céljából körülbelül 30-60 percig szobahőmérsékleten tároltuk. Az adagolási forma a hatóanyag módosult szabadbárány formáját mutatja, lassúbb oldódási sebességgel, a hatóanyag elnyújtott szolgáltatását eredményezve.

T kompozíció		
Alkotórész	Mennyiség (mg)	Az összes %-a
(Ig) vegyület	20,0	10,0%
PEG 3350	180,0	90,0%
Összesen	200,0	100,0%

19. példa (oldat):

Az (Ig) vegyületet 8 mg/ml koncentrációban oldjuk Labrasolban, és az oldatot orális szondatáplálással 5 patkány mindegyikének körülbelül 15 mg/kg mennyiségben beadjuk. Plazmamintákat veszünk és farmakokinetikai paraméterekre, köztük a hatóanyag

koncentrációjának időtől való függésére analizáljuk. A görbe alatti területeket kiszámítjuk és az orális biológiai hasznosulásnak az (I_g) képletű vegyület cremophor/etanol/víz elegyének oldatából patkányoknak intravénásan beadott esetében kapottal való összehasonlítással történő meghatározására alkalmazzuk.

U kompozíció	
Alkotórész	Mennyiség
(I _g) vegyület	8,0 mg
Labrasol	1,0 ml feltöltve
Összesen	1,0 ml
Farmakokinetika	
F (orális biológiai hasznosulás)	14,1%
C.V. (variációs koefficiens)	7,3%

A találmány szerinti, savval stabilizált adagolási formákat az alábbi példákban írjuk le:

20. példa:

Az (I_a) képletű vegyületet, egy szolubilizáló ágenst és egy gyógyszerészetileg elfogadható stabilizáló sav hatásos mennyiségét tartalmazó kapszula formulációkat a következő általános eljárással állítjuk elő:

1. A (folyékony, por, granuláris vagy előre megolvasztott formában lévő) választott szolubilizálószer komponens(ek) mért mennyiségét körülbelül 70°C-ra előzetesen beállított adagolótartályba töltjük.

2. Körülbelül 70°C-on elkezdjük keverni a szolubilizárószert bármely szilárd komponense/komponensei teljes megolvadásáig, amíg tiszta, homogén oldatot kapunk.

3. A stabilizáló sav mért mennyiségét a 2. lépés keverés alatt



álló szolubilizáló ágenséhez adjuk, és 70°C-on tovább keverjük.

4. Körülbelül 70°C-on folytatjuk a keverést a stabilizáló sav teljes elkeveredéséig és oldódásáig.

5. Az (Ia) képletű vegyület mért mennyiségét lassan a szolubilizálószer és a stabilizáló sav 4. lépésnél kapott kevert elegyéhez adjuk 70°C-on végzett folyamatos keverés közben.

6. Az 5. lépés elegyének keverését körülbelül 70°C-on folytatjuk, amíg éles, homogén oldatot kapunk.

7. A 6. lépésben kapott oldat megfelelő mennyiségeit kapszulatokba töltve különböző adagolású kapszulákat kapunk. Például 4 tömeg% taxánszármazék tartalmú formulációs oldatokból 5 mg hatóanyagtartalmú, illetve 25 mg hatóanyagtartalmú kapszulák úgy készülnek, hogy a formulációs oldatokból 125 mg-ot, illetve 625 mg-ot töltünk #1 (vagy #2) méretű és #0 méretű kétrészes keményszelatin kapszulatokban.

8. A 7. lépésben kapott kapszulák tartalmát hagyjuk megszilárdulni.

9. A zárókupakokat a 8. lépés töltött kapszulatokjaira helyezzük.

Az (Ia) vegyület hathatóságát és szennyezettség/bomlástermék profilját az alábbiakban leírt nagyhatékonyságú folyadékkromatográfiás (PHLC) vizsgálat alkalmazásával értékeljük ki, és hasonlítjuk össze.

1. Egy vagy több kapszuláról eltávolítjuk a zárókupakot, és a félszilárd formulációt tartalmazó kapszulá(ka)t egy üveg mérőlombikba visszük át. A lombikot acetonitrillel jelig töltjük. A kapszulák számát és a hozzáadott acetonitril térfogatát tipiku-



san úgy választjuk meg, hogy 0,25 mg/ml végső taxánszármazék koncentrációt érjünk el (például egy 25 mg-os kapszulát vagy öt 5 mg-os kapszulát adva egy 100 ml-es mérőlombikba, stb.).

2. A lombikot lezárjuk, ultrahangos fürdőbe helyezzük és a mintát a lombik időnkénti felrázásával körülbelül 30 percig ultrahangos besugárzásnak tesszük ki, hogy a formuláció tartalma teljes mértékben oldódjék és elegyedjék az acetonitrillel.

3. Az oldat egy aliquot részét ezután a következő HPLC gradiens elúciós módszer alkalmazásával vizsgáljuk: a minta 20 μ l-es aliquotját egy C18 fordított fázisú HPLC (YMC ODS-AQ, 150 mm hosszú, 4 mm belső átmérőjű, 3 μ m részecskeméretű töltelékkel ellátott, 120 Å pórus-térfogatú) oszlopra injektáljuk, és (az alábbiakban bemutatott) gradiens mozgó fázis alkalmazásával, 1,0 ml/perc oldószer áramlási sebességgel, 70 perce futási idővel eluáljuk. Elúció alatt az oldat folyamatosan 240 nm hullámhosszúságú ultraibolya sugárzásnak van kitéve az eredeti taxánszármazék csúcsának és a vele együtt lejövő szennyezés/bomlástermék csúcsok detektálása céljából. A mintában jelen lévő komponens(ek) által előidézett ultraibolya fényabszorpció jeleit analógból digitálisra alakítjuk át és a kromatogram alapvonal-jelének az elúciós idő alatti csúcsaként fejezzük ki. A csúcsterületet kromatográfiai integrációs szoftver alkalmazásával integráljuk. A mintában jelen lévő eredeti taxánszármazék mennyiségét (amelynek tipikus csúcs-retenciós ideje körülbelül 33 perc) a hatóanyag ismert koncentrációban készített standard oldatának csúcsterületével való összehasonlításával értékeljük ki. A szennyezés/bomlástermék jelenlévő mennyiségét szennyezési indexként (impurity index = I.I.) jelezzük, ami a mintában jelen



lévő szennyezés/bomlástermék mennyiségének értékelése, és ezt a szennyezés/bomlástermék csúcsterületének a minta összes komponensei teljes csúcsterületére vonatkoztatott hányadosának 100-zal történt szorzásával normalizáltan számítjuk ki. Az I.I.-t a komponens standarddal való összehasonlítása nélkül, a szennyezés/bomlástermék csúcsterületének a viszonylagos válaszfaktorral (relative response factor) való összehasonlítása nélkül mérjük. Az ismeretlen szennyezések/bomlástermékek azonosságát tipikusan azok percekben mért megfelelő HPLC retenciós idejükkal, vagy azok HPLC relatív retenciós idejükkal (relative retention time = RRT; egységek nélkül) határozzuk meg, ami a szennyezés/bomlástermék csúcsának az eredeti anyag csúcsára vonatkoztatott retenciós ideje.

Gradiens elúciós program			
Idő (percek)	% acetonitril	% víz	Gradiens profil
0	45	55	Izokratikus
4	45	55	Izokratikus
14	52	48	Lineáris
39	52	48	Izokratikus
59	90	10	Lineáris
62	90	10	Izokratikus
65	45	55	Lineáris
70	45	55	Izokratikus

Az alábbi 3. táblázat mutatja a különböző savaknak az (Ia) képletű vegyületet tartalmazó, a fentiekben leírtak szerint készített adagolási formák stabilitására kifejtett jótékony hatását hét (7) napi 70°C-on való tárolás után, összehasonlítva hozzáadott savat nem tartalmazó formulációkkal. A formulációk 3 tömeg% (Ia) képletű vegyületet; 84,9 tömeg% polietilén-glikol 1450-et; és 12 tömeg% Tween® 80-at tartalmazó oldatként készültek.



3. táblázat: Szennyezés/bomlástermék szint (csúcsterület %)

Sav	#1 Bomlástermék	#2 Bomlástermék	#3 Bomlástermék	A szennyezés/bomlástermék teljes mennyisége
Sav nélkül	0,32	2,01	0,65	4,3
0,1% ecetsav	Nem mértük	1,91	0,51	3,1
0,1% benzooesav	Nem mértük	2,18	0,38	3,6
0,1% citromsav	0,07	0,71	0,14	1,6
0,1% maleinsav	0,12	2,24	0,31	3,3
0,1% foszforsav	0,55	0,16	0,89	2,5
0,1% borostyánkősav	0,17	1,65	0,35	2,7
0,1% borkősav	0,50	0,30	0,18	1,9



A következő 4. táblázatban látható, hogy a 3. táblázatban szereplő alapformulációhoz citromsav hozzáadásával kapott jótékony hatás a hozzáadott sav széles koncentrációjában megmarad. Ez a stabilitási tesztelést a közvetlenül a fentiekben leírtak szerint készített és kapszulázott oldatnak egytől (1) hét (7) napig 70°C-on való tartása után végeztük.

4. táblázat: Szennyezés/bomlástermék szint (csúcsterület %)

		#1 Bomlás- termék	#2 Bomlás- termék	#3 Bomlás- termék	A szennyezés/bom- lástermék teljes mennyisége
Sav nélkül	1 nap 70°C	0,18	0,31	0,30	1,1
	3 nap 70°C	0,26	0,71	0,44	2,0
	7 nap 70°C	0,32	2,01	0,65	4,3
0,1% citromsav	1 nap 70°C	Nem mértük	0,18	0,10	0,6
	3 nap 70°C	0,16	0,37	0,12	1,0
	7 nap 70°C	0,07	0,71	0,14	1,6
1,0% citromsav	1 nap 70°C	0,05	0,11	0,10	0,6
	3 nap 70°C	0,11	0,33	0,16	0,9





Miként a következő 5. táblázatban bemutatott adatokból nyilvánvaló, citromsav hozzáadása hatásos a találmányt megvalósító, orálisan hatékony taxánszármazékok megnövelt biológiai hasznosulású adagolási formulációinak stabilizációjára. A formulációk 3 tömeg% (Ia) vegyületet és 96,9 tömeg% szolubilizáló ágenst tartalmazó oldatok formájában készültek, adott esetben felületaktív anyaggal, vagy anélkül, és 0,1 tömeg% citromsavat tartalmazva. Az oldatok a közvetlenül a fentiekben leírtak szerint készültek és lettek kapszulázva. A stabilitási vizsgálatot az oldat hét (7) napig 70°C-on való tartása után hajtottuk végre.

5. táblázat: Szennyezés/bomlástermék szint (csúcsterület %)

	#1 Bomlás- termék	#2 Bomlás- termék	#3 Bomlás- termék	Összes szennyezés/ bomlástermék
3% (Ia) vegyület/85,0% PEG 1450/12,0% Tween 80/ Sav nélkül	0,32	2,01	0,65	4,3
3% (Ia) vegyület/72,9% PEG 1450/24,0% Tween 80/0,1% citromsav	0,09	0,81	0,12	1,7
3% (Ia) vegyület/84,9% PEG 1450/12,0% Tween 80/0,1% citromsav	0,11	0,84	0,20	1,6
3% (Ia) vegyület/72,9% PEG 3350/24,0% Tween 80/0,1% citromsav	0,20	0,87	0,12	1,9
3% (Ia) vegyület/84,9% PEG 3350/12,0% Tween 80/0,1% citromsav	0,15	0,71	0,17	1,8
3% (Ia) vegyület/72,9% PEG 4000/24,0% Tween 80/0,1% citromsav	0,14	1,27	0,13	2,1
3% (Ia) vegyület/84,9% PEG 4000/12,0% Tween 80/0,1% citromsav	0,21	1,28	0,17	2,2
3% (Ia) vegyület/48,4% PEG 1450/48,4% Gelucire 44/14/0,1% citromsav	0,17	0,38	0,23	1,7
3% (Ia) vegyület/48,4% PEG 3350/48,4% Gelucire 44/14/0,1% citromsav	0,16	0,39	0,10	1,2
3% (Ia) vegyület/48,4% PEG 4000/48,4% Gelucire 44/14/0,1% citromsav	0,17	0,48	0,20	1,5





A 6. táblázatban bemutatott adatok azt bizonyítják, hogy az (Ia) képletű vegyület stabilitása a szolubilizáló vegyületeket, így polietilén-glikolokat, felületaktív anyagokat vagy hasonlókat tartalmazó olyan adagolási formulációkban, amelyek alkálifémek nyomnyi szintjeit tartalmazzák, egy sav-stabilizátor hozzáadásával lényegesen emelkedik. A 3 tömeg% (Ia) képletű vegyületet és a szolubilizálószer változó mennyiségeit tartalmazó adagolási formulációs oldatot a közvetlenül a fentiekben leírtak szerint készítjük és kapszulázzuk. Ezeknek a formulációknak a stabilitási vizsgálatait 70°C-on három (3) napig tartó állás után (6-1 táblázat) és 70°C-on hét (7) napig tartó állás után (6-2 táblázat) végeztük. Jó eredményeket kaptunk 0,1 tömeg% citromsav hozzáadásával.

6-1. táblázat: Szennyezés/bomlástermék szint (csúcsterület %)

	#1 Bomlás- termék	#2 Bomlás- termék	#3 Bomlás- termék	#4 Bomlás- termék	Összes szennye- zés/bomlástermék
3% (Ia) vegyület/85,0% PEG 1450 ^a /12,0% Tween 80 ^b / Sav nélkül	8,10	15,5	36,1	24,2	93,5
3% (Ia) vegyület/84,9% PEG 1450 ^a /12,0% Tween 80 ^b /0,1% citromsav	0,35	-	3,2	0,80	4,8
3% (Ia) vegyület/85,0% PEG 1450 ^c /12,0% Tween 80 ^d / Sav nélkül	0,46	-	2,30	3,80	7,0
3% (Ia) vegyület/84,9% PEG 1450 ^c /12,0% Tween 80 ^d /0,1% citromsav	0,13	-	0,49	0,14	1,1

^a BASF PEG 1450, WPEU-582B (297 ppm káliumot tartalmaz)

^b BMS Tween 80, 9K18029 tétel (<25 ppm nátriumot, káliumot tartalmaz)

^c Union Carbide PEG 1450, 270403 tétel (103 ppm nátriumot, <25 ppm káliumot tartalmaz)

^d J.T. Baker Tween 80, T11594 tétel (103 ppm káliumot tartalmaz)



6-2. táblázat: Szennyezés/bomlástermék szint (csúcsterület %)

	#1 Bomlás- termék	#2 Bomlás- termék	#3 Bomlás- termék	#4 Bomlás- termék	Összes szennye- zés/ bomlástermék
3% (Ia) vegyület/84,90% PEG 3350 ^e /12,00% Tween 80 ^c /0,1% citromsav	-	0,23	0,96	0,40	2,1
3% (Ia) vegyület/84,90% PEG 3350 ^e /12,00% Tween 80 ^c /0,5% citromsav	-	0,12	0,90	0,08	1,6
3% (Ia) vegyület/48,40% PEG 3350 ^e /48,40% Gelucire 44/14/0,1% citromsav	-	00,16	0,32	0,11	1,5
3% (Ia) vegyület/48,25% PEG 3350 ^e /48,25% Gelucire 44/14/0,5% citromsav	-	-	0,51	0,10	1,7

^c Union Carbide PEG 1450, 270403 tétel (103 ppm nátriumot, <25 ppm káliumot tartalmaz)

^e Union Carbide PEG 3350, 170854 tétel (390 ppm nátriumot tartalmaz)



21. példa:

Összehasonlító vizsgálatot végeztünk citromsavnak egyes előnyös adagolási formulációk stabilitására (vagyis a bomlástermék szintjére) való hatásának kiértékelésére a kezdeti időpontban, a fentiekben leírt HPLC grádiens elúciós vizsgálati eljárás alkalmazásával, a bomlástermék profil jellemzését meghatározva. A vizsgált formulációk 4 tömeg% (Ia) képletű vegyületet, különböző összetételű szolubilizáló ágenseket, és vagy 0,1 tömeg% citromsavat tartalmaztak, vagy nem tartalmaztak hozzáadott citromsavat, az összehasonlítás alapjaként. A formulációkat a 20. példában leírt általános eljárás szerint állítottuk elő, és #0 méretű kapszulákba töltöttük le. Miként a 7. táblázatban bemutatjuk, a kezdeti időpontban 0,1 % citromsavat tartalmazó formulációk az (Ia) képletű vegyület nagyobb hathatóságát (azaz az 1,00 relatív retenciós idejű csúcs nagyobb terület %-át) jelzik, és a bomlástermékek sokkal alacsonyabb szintjét jelzik (különösen a 0,18/0,19, 0,30/0,33, 0,39/0,40, 0,66 és 1,41-1,52 RRT-értékeknél), szemben a citromsavat nem tartalmazó formulációkkal. Továbbá, 25°C-on 15 havi tárolás után a 0,1 % citromsavat tartalmazó formulációk továbbra is nagyobb (Ia) képletű vegyület hatásosságát (azaz az 1,00 relatív retenciós idejű csúcs nagyobb terület %-át), és a bomlástermékek alacsonyabb össz-szintjét mutatják, mint a kezdőpontban citromsav nélküli formulációk. A táblázatban az összes üres hely azt jelzi, hogy bomlástermék nem képződött, vagy a detektálás alsó határa (azaz körülbelül 0,05 csúcsterület %) alatt volt.



7. táblázat: Citromsav hatása az (Ia) vegyület kapszula formulációinak kémiai stabilitására

Szennyezés/bonlástermék index, I.I. (Célcsterület minden egyes relatív retenciós időnél)																
A példa száma	0,13/ 0,14	0,17	0,18/ 0,19	0,30- 0,33	0,39/ 0,40	0,42/ 0,44	0,47	0,58/ 0,60	0,66	0,78- 0,80	0,89	0,93/ 0,94	1,00*	1,05/ 1,06	1,30	1,42- 1,52
1 : 72% PEG 1450 / 24% Tween 80																
Kiindulás			0,10	0,33	0,32				0,28		0,08		98,4			0,08
1a : 71,9% PEG 1450 / 24,0% Tween 80 / 0,1% Citromsav																
Kiindulás	0,12			0,05	0,17								99,5			
15 hónap 25°C-on	0,06		0,06	0,04				0,31	0,34				99,0		0,08	
2 : 84% PEG 1450 / 12% Tween 80																
Kiindulás			0,18	0,31	0,28				0,28		0,12		96,9			0,11
2a : 83,9% PEG 1450 / 12,0% Tween 80 / 0,1% Citromsav																
Kiindulás	0,13				0,18								99,5			
15 hónap 25°C-on	0,06		0,06					0,20	0,40				99,2			
3 : 72% PEG 3350 / 24% Tween 80 - 25 mg BMS-275183 #0 méretű kapszulánként																
Kiindulás	0,06		0,62	0,34	0,26				2,35		0,10		88,2			7,6
3a : 71,9% PEG 3350 / 24,0% Tween 80 / 0,1% Citromsav																
Kiindulás	0,12			0,06	0,13								99,5			
15 hónap 25°C-on	0,06		0,06					0,20	0,47				99,2			
4 : 84% PEG 3350 / 12% Tween 80																
Kiindulás			1,11	0,41	0,23				3,94		0,08		76,4			17,4
4a : 83,9% PEG 3350 / 12,0% Tween 80 / 0,1% Citromsav																
Kiindulás	0,13			0,05	0,15								99,5			
15 hónap 25°C-on	0,07		0,08					0,27	0,56				99,0			0,04
5 : 72% PEG 4000 / 24% Tween 80																
Kiindulás	0,08		0,66	0,40	0,34				2,81		0,08		87,3			8,0
5a : 71,9% PEG 4000 / 24,0% Tween 80 / 0,1% Citromsav																
Kiindulás	0,10			0,05	0,12	0,06							99,5			
15 hónap 25°C-on	0,07		0,11		0,05			0,31	0,56				98,8			
6 : 84% PEG 4000 / 12% Tween 80																
Kiindulás	0,07		10,6	0,39	0,23				4,80		0,05		74,7			18,4
6a : 83,9% PEG 4000 / 12,0% Tween 80 / 0,1% Citromsav																
Kiindulás	0,11			0,05	0,15	0,05							99,5			0,05
15 hónap 25°C-on	0,06		0,14		0,19			0,57	0,82				97,9			0,16



7. táblázat folytatása

7 : 48% PEG 1450 / 48% Gelucire 44/14										
Kiindulás	0,08	0,29	0,30	0,31			0,44	0,13	98,1	0,34
7a : 47,95% PEG 1450 / 47,95% Gelucire 44/14 / 0,1% Citromsav										
Kiindulás	0,13		0,08	0,15					99,5	
15 hónap 25°C-on		0,15				0,84	0,46		98,3	
8 : 48% PEG 3350 / 48% Gelucire 44/14										
Kiindulás	0,09	0,58	0,30	0,30			1,88	0,13	93,7	2,95
8a : 47,95% PEG 3350 / 47,95% Gelucire 44/14 / 0,1% Citromsav										
Kiindulás	0,14		0,08	0,12					99,5	
15 hónap 25°C-on	0,08	0,20				0,74	0,44		98,5	0,06
9 : 48% PEG 4000 / 48% Gelucire 44/14										
Kiindulás	0,08	0,61	0,30	0,26			2,16	0,11	92,9	3,43
9a : 47,95% PEG 4000 / 47,95% Gelucire 44/14 / 0,1% Citromsav										
Kiindulás	0,14		0,08	0,15					99,4	
15 hónap 25°C-on	0,08	0,15				0,62	0,43		98,6	0,06

a (Ia) vegyület

**22. példa:**

A találmány szerinti adagolási formulációk a 20. példában leírt általános eljárás szerint készültek, két különböző kereskedelmi forrásból (CS No.1. és CS No.2.) származó PEG 1450-et tartalmazó szolubilizáló ágens alkalmazásával, a szolubilizáló ágens komponenseinek a formuláció stabilitására gyakorolt esetleges hatásainak kiértékelése céljából.

Miként a 8. táblázatból látható, az (Ia) képletű vegyület adagolási formájú oldatai egy PEG 400/PEG 1450/Tween® 80 kompozícióban, amelyben két különböző kereskedelmi forrásból származó PEG 1450 szerepelt, a stabilitásban jelentős különbségeket mutattak.



8. táblázat

Szennyezés/bonlásternék index, I.I. (Csúcsterület minden egyes relativ retenciós időnél)														
	0,13-	0,17	0,18-	0,30-	0,39-	0,42-	0,47	0,58-	0,66	0,89	0,93-	1,00	1,30	1,42-
	0,14	0,19	0,32	0,40	0,44	0,60					0,94			1,52
A-sarzs: PEG 1450; CS No. 1 Lot WPHU-582B Granuláris														
24 óra 65°C-on	0,06		4,52	1,15	0,47	0,17	0,15	0,61	6,36		0,71	58,1		26,85
B-sarzs: PEG 1450; CS No. 1 Lot WPHU-596C Granuláris														
24 óra 65°C-on	0,06	0,20	1,33	0,51	0,42	0,04	0,03	0,37	2,09	0,03		83,7		11,13
C-sarzs: PEG 1450; CS No. 1 Lot WPHY-502A megoldvadt														
24 óra 65°C-on	0,04		2,41	0,80	0,45	0,10	0,08	0,63	4,02			68,3	0,05	22,73
D-sarzs: PEG 1450; CS No. 2 Lot IS793680 megoldvadt														
24 óra 65°C-on	0,07	0,06	0,07	0,52	0,47		0,03	0,05	0,31	0,10		98,0	0,09	0,05
E-sarzs: PEG 1450; CS No. 2 Lot 270403 Granuláris														
24 óra 65°C-on	0,07	0,06	0,17	0,53	0,46		0,09	0,19	0,13			98,1	0,10	0,11
Kontrol*	0,07	0,05	0,15	0,58	0,47			0,07	0,18			98,2	0,19	

a A taxánszármazék acetonnitriles standard oldata, körülbelül 0,25 mg/ml koncentrációban



A 8. táblázat adatai azt jelzik, hogy a CS No.1.-től származó PEG 1450 különböző sarzsainak alkalmazásával készített adagolási formák következetesen az (Ia) képletű vegyület nagymértékű veszteségeit, és a különböző bomlástermékek (így a 0,18-0,19, 0,30-0,32, 0,58-0,60, 0,93-0,94 és 1,42-1,52 perc HPLC relatív retenciós idejű) jelentős mennyiségeinek képződését mutatták, szemben a CS No.2.-től származó PEG 1450-el készült (Ia)-t tartalmazó formulációkkal, vagy a kiindulási hatóanyag kontroll standard oldatával.

Ezzel szemben a 9. táblázat adatai azt mutatják, hogy az (Ia) képletű vegyület stabilitása drámai mértékben javult már csupán nyomnyi mennyiségű citromsavnak a PEG 1450 (a CS No.1.-től származó) ugyanazon sarzsainak alkalmazásával készült formulációhoz való hozzáadására, amely sarzsok korábban hozzáadott citromsav távollétében a taxánszármazék jelentős mértékű bomlását okozták. A kiértékelt formuláció a következő komponenseket tartalmazta: 4 tömeg% (Ia) képletű vegyület; 28 tömeg% PEG 400; 56 tömeg% PEG 1450 és 12 tömeg% Tween® 80. A hozzáadott citromsav relatív mennyiségeit a 9. táblázatban adjuk meg.

9. táblázat

Szennyezés/bomlástermék index, I.I. (Csúcsterület minden egyes relatív retenciós időnél)												
	0,13- 0,14	0,18- 0,19	0,30- 0,32	0,39- 0,40	0,58- 0,60	0,66	0,89	1,00	1,30	1,39	1,42- 1,52	
A-1 sorzs: PEG 1450; CS No. 1 lot WPEU-582B Granuláris^a												
24 óra 65°C-on		2,93	0,70	0,33	0,62	5,56		73,71			15,30	
B-1 sorzs: PEG 1450; CS No. 1 lot WPEU-582B granularis + 0,5% citromsav												
24 óra 65°C-on		0,12	0,53	0,47	0,05	0,17	0,15	98,2	0,11		0,05	
C-1 sorzs: PEG 1450; CS No. 1 lot WPEU-582B granularis + 1,0% citromsav												
24 óra 65°C-on		0,15	0,53	0,46	0,08	0,15	0,16	98,3	0,10	0,02	0,01	
D-1 sorzs: PEG 1450; CS No. 1 lot WPEU-582B granularis + 2,0% citromsav												
24 óra 65°C-on		0,12	0,0,5 3	0,46	0,12	0,14	0,17	98,3	0,09	0,02	0,01	
E-1 sorzs: PEG 1450; CS No. 1 lot WPEU-582B granularis + 5,0% citromsav												
24 óra 65°C-on		0,14	0,49	0,49	0,22	0,12	0,18	98,0	0,09	0,03		
Kontrol ^b	0,07	0,18	0,56	0,45		0,07	0,21	98,3	0,14			

a Sav hozzáadása nélkül

b A taxánszármazék acetónitriles standard oldata, körülbelül 0,25 mg/ml koncentrációban





A találmány szerinti további jellegzetes sav-stabilizált adagolási formákat a következő táblázatokban mutatjuk be, amelyek közül a 10. táblázatban felsoroljuk az (Ia) képletű vegyület 25 mg-ját (a gyógyszerkészítmény 4 tömeg%-át) tartalmazó kapszula formulációkat; a 11. táblázatban felsoroljuk az (Ia) képletű vegyület 5 mg-ját (a gyógyszerkészítmény 4 tömeg%-át) tartalmazó kapszula formulációkat; a 12. táblázatban bemutatjuk az (Ia) képletű vegyület 20 mg-ját (a készítmény 3 tömeg%-át) tartalmazó kapszula formulációkat; és a 13. táblázatban felsoroljuk az (Ia) képletű vegyület 5 mg-ját (a gyógyszerkészítmény 3 tömeg%-át) tartalmazó kapszula formulációkat. Ezek a 0,1 és 0,5 tömeg% közötti mennyiségű citromsavat is tartalmazó kapszula formulációk lényegileg a közvetlenül a fentiekben leírttal azonos módon készültek.

10. táblázat

Formuláció	Összetétel					Kapszula méret
	(Ia) vegyület	Szolubilizáló ágens	Szolubilizáló ágens	Citromsav	Összesen	
10-1	25 mg (4%)	PEG 1450	298,4 mg (47,75%)	Gelucire 44/14	3,125 mg (0,5%)	625 mg (100%) #0 méret
10-2	25 mg (4%)	PEG 1450	521,9 mg (83,5%)	Tween 80	3,125 mg (0,5%)	625 mg (100%) #0 méret
10-3	25 mg (4%)	PEG 3350	299,0 mg (47,85%) ^a	Gelucire 44/14	1,875 mg (0,3%)	625 mg (100%) #0 méret
10-4	25 mg (4%)	PEG 3350	298,4 mg (47,75%) ^a	Tween 80	3,125 mg (0,5%)	625 mg (100%) #0 méret
10-5	25 mg (4%)	PEG 4000	523,1 mg (83,7%) ^a	Gelucire 44/14	1,875 mg (0,3%)	625 mg (100%) #0 méret
10-6	25 mg (4%)	PEG 4000	521,9 mg (83,5%) ^a	Tween 80	3,125 mg (0,5%)	625 mg (100%) #0 méret
10-7	25 mg (4%)	PEG 1450	298,4 mg (47,75%)	Gelucire 44/14	3,125 mg (0,5%)	625 mg (100%) #0 méret
10-8	25 mg (4%)	PEG 1450	521,9 mg (83,5%)	Tween 80	3,125 mg (0,5%)	625 mg (100%) #0 méret

^a PEG 3350 nagy alkálifém nyomtartalommal (390 µg/ml nátrium)





11. táblázat

Formuláció	Összetétel					Kapszula méret
	(Ia) vegyület	Szolubilizáló ágens	Szolubilizáló ágens	Citromsav	Összesen	
		PEG 1450	Gelucire 44/14			
11-1	5 mg (3%)	59,9 mg (47,95%)	59,9 (47,95%)	0,125 mg (0,1%)	125 mg (100%)	#2 méret
11-2	5 mg (3%)	59,7 mg (47,75%)	59,7 mg (47,75%)	0,625 mg (0,5%)	125 mg (100%)	#2 méret
		PEG 1450	Tween 80			
11-3	5 mg (3%)	89,9 mg (71,9%)	30 mg (24,0%)	0,125 mg (0,1%)	125 mg (100%)	#2 méret
11-4	5 mg (3%)	104,9 mg (83,9%)	15 mg (12,0%)	0,125 mg (0,1%)	125 mg (100%)	#2 méret
11-5	5 mg (3%)	104,4 mg (83,5%)	15 mg (12,0%)	0,625 mg (0,5%)	125 mg (100%)	#2 méret
		PEG 3350	Gelucire 44/14			
11-6	5 mg (3%)	59,9 mg (47,95%) ^{a,b}	59,9 mg (47,95%)	0,125 mg (0,1%)	125 mg (100%)	#2 méret
11-7	5 mg (3%)	59,8 mg (47,85%) ^a	59,8 mg (47,85%)	0,375 mg (0,3%)	125 mg (100%)	#2 méret
11-8	5 mg (3%)	59,7 mg (47,75%) ^a	59,7 mg (47,75%)	0,625 mg (0,5%)	125 mg (100%)	#2 méret



11. táblázat folytatása

11-9	5 mg (3%)	PEG 3350 89,9 mg (71,9%) ^b	Tween 80 30 mg (24,0%)	0,125 mg (0,1%)	125 mg (100%)	#2 méret
11-10	5 mg (3%)	104,9 mg (83,9%) ^{a,b}	15 mg (12,0%)	0,125 mg (0,1%)	125 mg (100%)	#2 méret
11-11	5 mg (3%)	104,6 mg (83,7%) ^a	15 mg (12,0%)	0,375 mg (0,3%)	125 mg (100%)	#2 méret
11-12	5 mg (3%)	104,4 mg (83,5%) ^c	15 mg (12,0%)	0,625 mg (0,5%)	125 mg (100%)	#2 méret
		PEG 4000	Gelucire 44/14			
11-13	5 mg (3%)	59,9 mg (47,95%) ^c	59,9 mg (47,95%)	0,125 mg (0,1%)	125 mg (100%)	#2 méret
11-14	5 mg (3%)	59,7 mg (47,75%)	59,7 mg (47,75%)	0,625 mg (0,5%)	125 mg (100%)	#2 méret
		PEG 4000	Tween 80			
11-15	5 mg (3%)	89,9 mg (71,9%) ^c	30 mg (24,0%)	0,125 mg (0,1%)	125 mg (100%)	#2 méret
11-16	5 mg (3%)	104,9 mg (83,9%) ^c	15 mg (12,0%)	0,125 mg (0,1%)	125 mg (100%)	#2 méret
11-17	5 mg (3%)	104,4 mg (83,5%)	15 mg (12,0%)	0,625 mg (0,5%)	125 mg (100%)	#2 méret

^a PEG 3350 nagy alkálifém nyomtartalommal (390 um/ml nátrium)

^b A PEG 3350 porított formája (az összes többi granuláris)

^c A PEG 4000 porított formája (az összes többi granuláris)

12. táblázat

Formuláció	Összetétel						Kapszula méret
	(Ia) vegyület	Szolubilizáló ágens	Szolubilizáló ágens	Szolubilizáló ágens	Citromsav	Összesen	
12-1	20 mg (3%)	PEG 1450	Galucize 44/14	323,1 (48,45%)	0,667 mg (0,1%)	667 mg (100%)	#0 méret
12-2	20 mg (3%)	PEG 1450	Tween 80	160 mg (24,0%)	0,667 mg (0,1%)	667 mg (100%)	#0 méret
12-3	20 mg (3%)	PEG 3350	Galucize 44/14	323,1 (48,45%)	0,667 mg (0,1%)	667 mg (100%)	#0 méret
12-4	20 mg (3%)	PEG 3350	Tween 80	160 mg (24,0%)	0,667 mg (0,1%)	667 mg (100%)	#0 méret
12-5	20 mg (3%)	PEG 4000	Galucize 44/14	323,1 (48,45%)	0,667 mg (0,1%)	667 mg (100%)	#0 méret
12-6	20 mg (3%)	PEG 4000	Tween 80	160 mg (24,0%)	0,667 mg (0,1%)	667 mg (100%)	#0 méret
12-7	20 mg (3%)	PEG 1450	Galucize 44/14	323,1 (48,45%)	0,667 mg (0,1%)	667 mg (100%)	#0 méret
12-8	20 mg (3%)	PEG 1450	Tween 80	160 mg (24,0%)	0,667 mg (0,1%)	667 mg (100%)	#0 méret
12-9	20 mg (3%)	PEG 3350	Galucize 44/14	323,1 (48,45%)	0,667 mg (0,1%)	667 mg (100%)	#0 méret
12-10	20 mg (3%)	PEG 3350	Tween 80	160 mg (24,0%)	0,667 mg (0,1%)	667 mg (100%)	#0 méret



13. táblázat

Formuláció	Összetétel					Kapszula méret
	(Ia) vegyület	Szolubilizáló ágens	Szolubilizáló ágens	Citromsav	Összesen	
13-1	5 mg (3%)	PEG 1450	Gelucire 44/14 80,9 (48,45%)	0,125 mg (0,1%)	167 mg (100%)	#2 méret
13-2	5 mg (3%)	PEG 1450	Tween 80 40 mg (24,0%)	0,125 mg (0,1%)	167 mg (100%)	#2 méret
13-3	5 mg (3%)	PEG 3350	Gelucire 44/14 20 mg (12,0%)	0,125 mg (0,1%)	167 mg (100%)	#2 méret
13-4	5 mg (3%)	PEG 3350	Tween 80 80,9 (48,45%)	0,125 mg (0,1%)	167 mg (100%)	#2 méret
13-5	5 mg (3%)	PEG 1450	Gelucire 44/14 40 mg (24,0%)	0,125 mg (0,1%)	167 mg (100%)	#2 méret
13-6	5 mg (3%)	PEG 4000	Tween 80 20 mg (12,0%)	0,125 mg (0,1%)	167 mg (100%)	#2 méret
13-7	5 mg (3%)	PEG 4000	Gelucire 44/14 80,9 (48,45%)	0,125 mg (0,1%)	167 mg (100%)	#2 méret
13-8	5 mg (3%)	PEG 1450	Tween 80 40 mg (24,0%)	0,125 mg (0,1%)	167 mg (100%)	#2 méret
13-9	5 mg (3%)	PEG 3350	Gelucire 44/14 20 mg (12,0%)	0,125 mg (0,1%)	167 mg (100%)	#2 méret

1. összehasonlító példa (por a kapszulában):

Az (Ia) vegyület és 90 tömeg% vízmentes laktóz keverékét #1 méretű szürke, opak keményzselatin kapszulákban töltöttük és a kapszulákat lezártuk. A kapszulákat 2 kutya mindegyikének körülbelül 2 mg/kg adagban beadtuk, majd plazmamintákat vettünk és farmakokinetikai paraméterekre, köztük a hatóanyag koncentrációjának időtől való függésére analizáltuk. A fenti 1. példában leírt módon meghatároztuk az abszolút orális biológiai hasznosulást és a variációs koefficiens.

1. Összehasonlító összetétel		
Alkotórész	Mennyiség (mg)	Az összes %-a
(Ia) vegyület	20,0	10,0%
Vízmentes laktóz	180,0	90,0%
Összesen	200,0	100,0%
Farmakokinetika		
F (orális biológiai hasznosulás)		2,7%
C.V. (variációs koefficiens)		7,4%

2. összehasonlító példa (oldat):

Az (Ia) vegyületet 4 mg/ml koncentrációban oldottuk (ioncserélő gyantán átvezetéssel tisztított) 10% Cremophor EL/10% etanol/80% víz elegyében, és az oldatot orális szondatáplálással 3 kutya mindegyikének körülbelül 2 mg/kg-os adagban beadtuk. Plazmamintákat vettünk és farmakokinetikai paraméterekre, köztük a hatóanyag koncentrációjának az időtől való függésére vizsgáltuk. A görbe alatti területeket (AUC's) kiszámoltuk és az abszolút orális biológiai hasznosulásnak az (Ia) képletű vegyület PEG 400 oldatból kutyáknak intravénásan való beadásakor kapott értékéhez viszonyítva meghatároztuk.

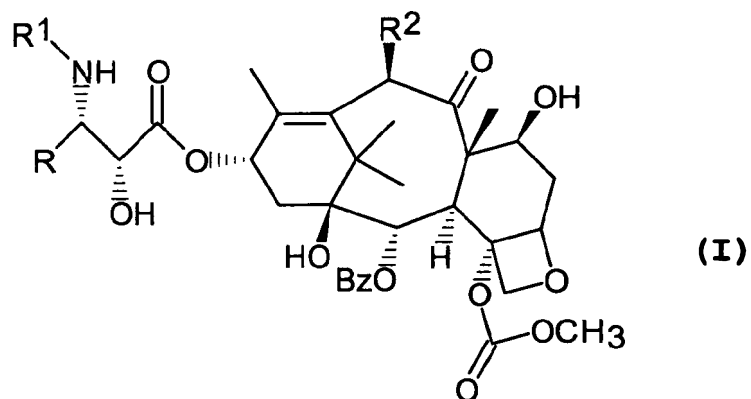


2. Összehasonlító összetétel	
Alkotórész	Mennyiség
(Ia) vegyület	4,0 mg
Cremophor EL	0,1 ml
Etanol	0,1 ml
Víz	1,0 ml-re feltöltve
Összesen	1,0 ml
Farmakokinetika	
F (orális biológiai hasznosulás)	15,9%
C.V. (variációs koefficiens)	8%

Bár a találmány egyes megvalósításait a fentiekben elírtuk és/vagy példákkal bemutattuk, a szakterületen járatos személyek számára a fenti közlésekből különböző egyéb megvalósítások is nyilvánvalóak lesznek. A találmány ezért nem korlátozódik a leírt és/vagy példákkal bemutatott megvalósításokra, hanem jelentős változtatásai és módosításai is lehetségesek a mellékelt szabadalmi igénypontok oltalmi körének túllépése nélkül.

Szabadalmi igénypontok

1. Gyógyszerkészítmény, amely egy



általános képletű — amely képletben

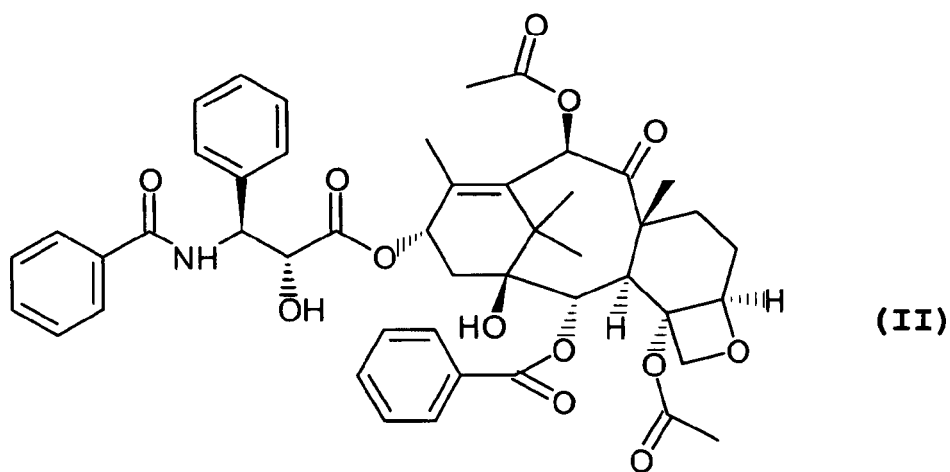
R jelentése fenil-, izopropil- vagy terc-butyl-csoport;

R¹ jelentése -C(O)R² általános képletű csoport, amelyben

R² jelentése (CH₃)₃CO-, (CH₃)₃CCH₂-, CH₃(CH₂)₃O- képletű csoport,
ciklobutil, ciklohexi-oxi- vagy (2-furil)-csoport; és

R² jelentése acetoxics csoport —

vagy



képletű, szájon át hatásos taxánszármazékot és az említett taxán-származék számára gyógyszerészetileg elfogadható szolubilizálószer tartalmaz.



2. Az 1. igénypont szerinti készítmény, amelyben az említett vegyület az olyan (I) általános képletű vegyületek közül választott, amelyekben R, R¹ és R² jelentése az alábbiak szerinti:

R	R ¹	R ²
(CH ₃) ₃ C-	(CH ₃) ₃ COC(O)-	CH ₃ C(O)O-
(CH ₃) ₂ CH-	(CH ₃) ₃ COC(O)-	CH ₃ C(O)O-
fenil-	(CH ₃) ₃ CCH ₂ C(O)-	CH ₃ C(O)O-
fenil-	ciklobutil-C(O)-	CH ₃ C(O)O-
(CH ₃) ₃ C-	ciklohexil-O-C(O)-	CH ₃ C(O)O-
(CH ₃) ₃ C-	(CH ₃)CCH ₂ C(O)-	CH ₃ C(O)O-
fenil-	(CH ₃) ₃ COC(O)-	CH ₃ C(O)O-
fenil-	CH ₃ (CH ₂) ₃ OC(O)-	CH ₃ C(O)O-
(CH ₃) ₃ C-	ciklobutil-C(O)-	CH ₃ C(O)O-
(CH ₃) ₃ C-	(2-furil)-C(O)-	CH ₃ C(O)O-

3. Az 1. igénypont szerinti készítmény, amely olyan (I) általános képletű vegyületet tartalmaz, amelyben R jelentése terc-butil-csoport, R¹ jelentése (CH₃)₃CO(O)- képletű csoport és R² jelentése acetoxi-csoport.

4. Az 1. igénypont szerinti készítmény, amely 1 és 20 tömeg% közötti mennyiségben tartalmazza az említett taxánszármazékot, és 10 és 90 tömeg% közötti mennyiségben az említett szolubilizálószer.

5. Az 1. igénypont szerinti készítmény, amelyben az említett szolubilizálószer lényegileg a következő szolubilizáló vegyületek közül legalább az egyikből áll: (a) egy poliéter-glikol; (b) egy telített vagy telítetlen poliglikolizált glicerid; vagy (c) egy szilárd amfifil felületaktív anyag; és adott esetben tartalmaz még (d) egy poliéter-glikoltól eltérő alkoholt; (e) egy többértékű alkohol zsírsav-észter származékát; (f) egy (c)-től eltérő felületaktív anyagot; (g) növényi olajat és (h) ásványi olajat



vagy a (d)-(h) komponensek bármelyikeinek elegyét.

6. Az 5. igénypont szerinti készítmény, amelyben az említett poliéter-glikol szolubilizáló vegyület egy polietilénglikol és egy polipropilénglikol vagy keverékeik közül választott.

7. A 6. igénypont szerinti készítmény, amelyben az említett poliéter-glikol szolubilizáló vegyület egy polietilénglikol.

8. A 7. igénypont szerinti készítmény, amelyben az említett polietilénglikol molekulatömege a 200 és 8000 közötti tartományban van.

9. Az 5. igénypont szerinti készítmény, amelyben az említett poliglikolizált glicerid szolubilizáló vegyület telített.

10. Az 5. igénypont szerinti készítmény, amelyben az említett szilárd amfifil felületaktív anyag szolubilizáló vegyület a polietilénglikolok hidroxil-subsztituált sztearinsav-észterei és a polietilénglikolok α -tokoferil-polietilén-szukcinát-észterei közül választott.

11. Az 5. igénypont szerinti készítmény, amelyben az említett többértékű alkohol említett zsírsav-észter-származéka a közepes lánchosszúságú zsírsav-monogliceridek, közepes lánchosszúságú zsírsav-monogliceridek, közepes lánchosszúságú zsírsav-digliceridek, közepes lánchosszúságú zsírsav-trigliceridek és az említett mono-, di- és trigliceridek keverékei közül választott.

12. Az 5. igénypont szerinti készítmény, amelyben az említett egyéb felületaktív anyag a poli(oxi-etilén)-ricinusolaj-származékok, a szorbitán részleges zsírsav-észtereknek poli(oxi-etilén)-származékai, a polipropilénglikol poli(oxi-alkilén)-származé-

kai, a poli(oxi-etilén)-sztearátok, szorbitán-zsírsav-észterek és lecitin közül választott.

13. Az 5. igénypont szerinti készítmény, amelyben az említett növényi olaj a szójaolaj, olívaolaj, földimogyoró olaj és napraforgóolaj közül választott.

14. Az 5. igénypont szerinti készítmény, amelyben az említett, gyógyszerészetileg elfogadható szolubilizálószer lényegében az említett szolubilizálószerként a polietilén-glikol vegyületből áll.

15. A 14. igénypont szerinti készítmény, amelyben az említett szolubilizáló vegyület olyan polietilén-glikolt tartalmaz, amely szobahőmérsékleten folyékony, és olyan polietilén-glikolt, amely szobahőmérsékleten szilárd.

16. A 14. vagy 15. igénypontok szerinti készítmény, amely tartalmaz továbbá legalább egy, az említett szilárd amfifil felületaktív anyagtól eltérő felületaktív anyagot.

17. Az 5. igénypont szerinti készítmény, amelyben az említett, biológiai hasznosulást növelő, gyógyszerészetileg elfogadható ágens az említett szolubilizálószerként lényegileg telített poliglikolizált gliceridből áll.

18. Az 5. igénypont szerinti készítmény, amelyben az említett, gyógyszerészetileg elfogadható szolubilizálószer lényegében az említett szolubilizáló vegyületként szilárd, amfifil felületaktív anyagból áll.

19. Az 5. igénypont szerinti készítmény, amelyben az említett szolubilizáló vegyület szobahőmérsékleten szilárd.

20. Az 5. igénypont szerinti készítmény, amelyben az említett

tett szolubilizáló vegyület szobahőmérsékleten folyékony.

21. Az 5. igénypont szerinti készítmény, amely az említett taxánszármazékot és az említett szolubilizáló vegyületek közül többől is álló szolubilizáló ágenst tartalmaz.

22. A 21. igénypont szerinti készítmény, amelyben az említett többféle szolubilizáló vegyület közül legalább az egyik szobahőmérsékleten szilárd, és az említett többféle szolubilizáló vegyület közül legalább egy másik szobahőmérsékleten folyékony.

23. A 21. igénypont szerinti készítmény, amelyben az említett szolubilizáló vegyület legalább egy poliéter-glikolt és legalább egy poliglikolizált gliceridet tartalmaz.

24. A 21. igénypont szerinti készítmény, amelyben az említett szolubilizáló vegyület legalább egy poliéter-glikolt és legalább egy poliglikolizált gliceridet tartalmaz.

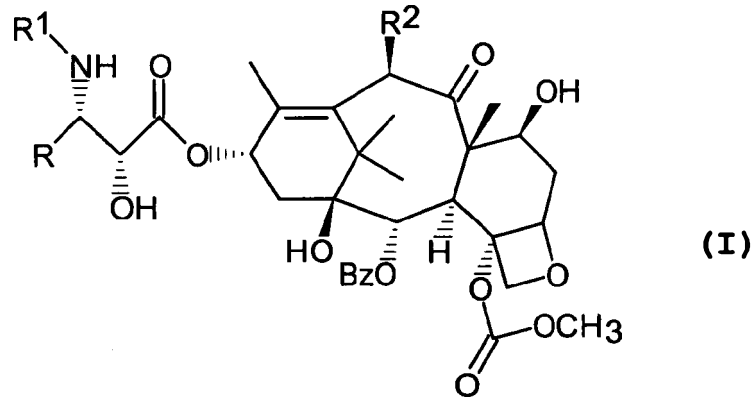
25. A 21. igénypont szerinti készítmény, amely 4 és 10 tömeg% közötti mennyiségű említett taxánszármazékot, 15 és 60 tömeg% közötti mennyiségű említett poliéter-glikolt, 15 és 60 tömeg% közötti mennyiségű említett poliglikolizált gliceridet, 15 és 60 tömeg% közötti mennyiségű említett szilárd amfifil felületaktív anyagot és 5 és 40 tömeg% közötti mennyiségű említett egyéb felületaktív anyagot tartalmaz.

26. Az 1., 2., 3., 14., 15., 16., 17., 18., 23. vagy 24. igénypontok bármelyike szerinti készítmény egységadag formában, amely egységenként 2 mg és 25 mg közötti mennyiségű említett taxánszármazékot tartalmaz.

27. A 25. igénypont szerinti készítmény, amelyben az említ-

EREDETI SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Gyógyszerkészítmény, amely egy



általános képletű — amely képletben

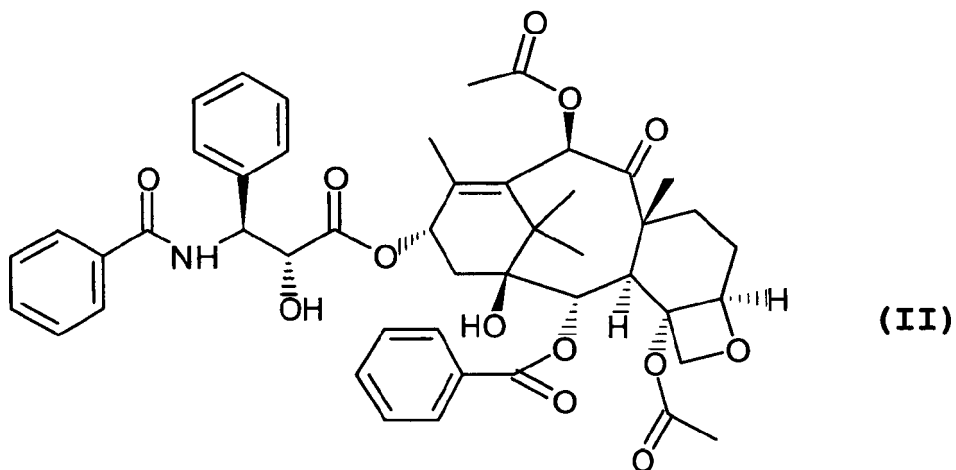
R jelentése fenil-, izopropil- vagy terc-butil-csoport;

R¹ jelentése -C(O)R² általános képletű csoport, amelyben

R² jelentése (CH₃)₃CO-, (CH₃)₃CCH₂-, CH₃(CH₂)₃O- képletű csoport, ciklobutil, ciklohexi-oxi- vagy (2-furil)-csoport; és

R² jelentése acetoxics csoport —

vagy



képletű, szájon át hatásos taxánszármazékot és az említett taxán-származék számára gyógyszerészetileg elfogadható szolubilizálószeret tartalmaz.

2. Az 1. igénypont szerinti készítmény, amelyben az említett vegyület az olyan (I) általános képletű vegyületek közül választott, amelyekben R, R¹ és R² jelentése az alábbiak szerinti:

R	R ¹	R ²
(CH ₃) ₃ C-	(CH ₃) ₃ COC(O)-	CH ₃ C(O)O-
(CH ₃) ₂ CH-	(CH ₃) ₃ COC(O)-	CH ₃ C(O)O-
fenil-	(CH ₃) ₃ CCH ₂ C(O)-	CH ₃ C(O)O-
fenil-	ciklobutil-C(O)-	CH ₃ C(O)O-
(CH ₃) ₃ C-	ciklohexil-O-C(O)-	CH ₃ C(O)O-
(CH ₃) ₃ C-	(CH ₃)CCH ₂ C(O)-	CH ₃ C(O)O-
fenil-	(CH ₃) ₃ COC(O)-	CH ₃ C(O)O-
fenil-	CH ₃ (CH ₂) ₃ OC(O)-	CH ₃ C(O)O-
(CH ₃) ₃ C-	ciklobutil-C(O)-	CH ₃ C(O)O-
(CH ₃) ₃ C-	(2-furil)-C(O)-	CH ₃ C(O)O-

3. Az 1. igénypont szerinti készítmény, amely olyan (I) általános képletű vegyületet tartalmaz, amelyben R jelentése terc-butil-csoport, R¹ jelentése (CH₃)₃CO(O)- képletű csoport és R² jelentése acetoxi-csoport.

4. Az 1. igénypont szerinti készítmény, amely 1 és 20 tömeg% közötti mennyiségben tartalmazza az említett taxánszarmazékot, és 10 és 90 tömeg% közötti mennyiségben az említett szolubilizálószer.

5. Az 1. igénypont szerinti készítmény, amelyben az említett szolubilizálószer lényegileg a következő szolubilizáló vegyületek közül legalább az egyikből áll: (a) egy poliéter-glikol; (b) egy telített vagy telítetlen poliglikolizált glicerid; vagy (c) egy szilárd amfifil felületaktív anyag; és adott esetben tartalmaz még (d) egy poliéter-glikoltól eltérő alkoholt; (e) egy többértékű alkohol zsírsav-észter származékát; (f) egy (c)-től eltérő felületaktív anyagot; (g) növényi olajat és (h) ásványi olajat



vagy a (d)-(h) komponensek bármelyikeinek elegyét.

6. Az 5. igénypont szerinti készítmény, amelyben az említett poliéter-glikol szolubilizáló vegyület egy polietilénglikol és egy polipropilénglikol vagy keverékeik közül választott.

7. A 6. igénypont szerinti készítmény, amelyben az említett poliéter-glikol szolubilizáló vegyület egy polietilénglikol.

8. A 7. igénypont szerinti készítmény, amelyben az említett polietilénglikol molekulatömege a 200 és 8000 közötti tartományban van.

9. Az 5. igénypont szerinti készítmény, amelyben az említett poliglikolizált glicerid szolubilizáló vegyület telített.

10. Az 5. igénypont szerinti készítmény, amelyben az említett szilárd amfifil felületaktív anyag szolubilizáló vegyület a polietilénglikolok hidroxil-subsztituált sztearinsav-észterei és a polietilénglikolok α -tokoferil-polietilén-szukcinát-észterei közül választott.

11. Az 5. igénypont szerinti készítmény, amelyben az említett többértékű alkohol említett zsírsav-észter-származéka a közepes lánchosszúságú zsírsav-monogliceridek, közepes lánchosszúságú zsírsav-monogliceridek, közepes lánchosszúságú zsírsav-digliceridek, közepes lánchosszúságú zsírsav-trigliceridek és az említett mono-, di- és trigliceridek keverékei közül választott.

12. Az 5. igénypont szerinti készítmény, amelyben az említett egyéb felületaktív anyag a poli(oxi-etilén)-ricinusolaj-származékok, a sorbitán részleges zsírsav-észtereknek poli(oxi-etilén)-származékai, a polipropilénglikol poli(oxi-alkilén)-származé-

kai, a poli(oxi-etilén)-sztearátok, szorbitán-zsírsav-észterek és lecitin közül választott.

13. Az 5. igénypont szerinti készítmény, amelyben az említett növényi olaj a szójaolaj, olívaolaj, földimogyoró olaj és napraforgóolaj közül választott.

14. Az 5. igénypont szerinti készítmény, amelyben az említett, gyógyszerészetileg elfogadható szolubilizálószer lényegében az említett szolubilizálószerként a polietilén-glikol vegyületből áll.

15. A 14. igénypont szerinti készítmény, amelyben az említett szolubilizáló vegyület olyan polietilén-glikolt tartalmaz, amely szobahőmérsékleten folyékony, és olyan polietilén-glikolt, amely szobahőmérsékleten szilárd.

16. A 14. vagy 15. igénypontok szerinti készítmény, amely tartalmaz továbbá legalább egy, az említett szilárd amfifil felületaktív anyagtól eltérő felületaktív anyagot.

17. Az 5. igénypont szerinti készítmény, amelyben az említett, biológiai hasznosulást növelő, gyógyszerészetileg elfogadható ágens az említett szolubilizálószerként lényegileg telített poliglikolizált gliceridből áll.

18. Az 5. igénypont szerinti készítmény, amelyben az említett, gyógyszerészetileg elfogadható szolubilizálószer lényegében az említett szolubilizáló vegyületként szilárd, amfifil felületaktív anyagból áll.

19. Az 5. igénypont szerinti készítmény, amelyben az említett szolubilizáló vegyület szobahőmérsékleten szilárd.

20. Az 5. igénypont szerinti készítmény, amelyben az említett



tett szolubilizáló vegyület szobahőmérsékleten folyékony.

21. Az 5. igénypont szerinti készítmény, amely az említett taxánszármazékot és az említett szolubilizáló vegyületek közül többől is álló szolubilizáló ágenst tartalmaz.

22. A 21. igénypont szerinti készítmény, amelyben az említett többféle szolubilizáló vegyület közül legalább az egyik szobahőmérsékleten szilárd, és az említett többféle szolubilizáló vegyület közül legalább egy másik szobahőmérsékleten folyékony.

23. A 21. igénypont szerinti készítmény, amelyben az említett szolubilizáló vegyület legalább egy poliéter-glikolt és legalább egy poliglikolizált gliceridet tartalmaz.

24. A 21. igénypont szerinti készítmény, amelyben az említett szolubilizáló vegyület legalább egy poliéter-glikolt és legalább egy poliglikolizált gliceridet tartalmaz.

25. A 21. igénypont szerinti készítmény, amely 4 és 10 tömeg% közötti mennyiségű említett taxánszármazékot, 15 és 60 tömeg% közötti mennyiségű említett poliéter-glikolt, 15 és 60 tömeg% közötti mennyiségű említett poliglikolizált gliceridet, 15 és 60 tömeg% közötti mennyiségű említett szilárd amfifil felületaktív anyagot és 5 és 40 tömeg% közötti mennyiségű említett egyéb felületaktív anyagot tartalmaz.

26. Az 1., 2., 3., 14., 15., 16., 17., 18., 23. vagy 24. igénypontok bármelyike szerinti készítmény egységadag formában, amely egységenként 2 mg és 25 mg közötti mennyiségű említett taxánszármazékot tartalmaz.

27. A 25. igénypont szerinti készítmény, amelyben az említ-



tett egységadag forma kapszulába van bezárva.

28. Az 1. igénypont szerinti készítmény, amely továbbá egy gyógyszerészetileg elfogadható savat is tartalmaz.

29. A 28. igénypont szerinti készítmény, amelyben az említett gyógyszerészetileg elfogadható sav citromsav.

30. Eljárás a daganatnövekedés emlős gazdában való meggátolására, azzal jellemezve, hogy az erre szoruló emlősnek egy 1., 2., 3., 14., 15., 16., 17., 18., 23. vagy 24. igénypontok bármelyike szerinti készítmény daganatnövekedést gátló mennyiségét adjuk be.

31. A 30. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a beadás szájon át történik.

32. Eljárás a petefészek-, mell-, agy-, prosztatata-, vastagbél-, gyomor-, veserák és/vagy hererák, Kaposi-szarkóma, cholangiocarcinoma, choriocarcinoma, neuroblastoma, Wilms-féle tumor, Hodgkin-féle betegség, melanómák, myeloma multiplex, krónikus lymphocytás leukaeniák, akut vagy krónikus granulocyticus lymphomák betegekben szükség esetén való kezelésére, azzal jellemezve, hogy az erre szoruló páciensnek egy 1. igénypont szerinti gyógyszerkészítményt adunk be.