

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **03.05.2006**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14.11.2007**
(Věstník č. 46/2007)

(21) Číslo dokumentu:

2006-286

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/221 (2006.01)
A61K 31/215 (2006.01)
A61K 31/122 (2006.01)
A61K 31/045 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

(71) Přihlašovatel:

I.Q.A., a. s., Praha, CZ

(72) Původce:

Svoboda Michal RNDr. CSc., Praha, CZ

Svobodová Xénia RNDr. CSc. MBA, Praha, CZ

Potůček Martin PharmDr., Ratnovce, SK

Krátký Vieroš Ing. PhD., Hliník nad Hronom, SK

Hanzlík Pavel Ing., Praha, CZ

(74) Zástupce:

Ing. Marta Gabrielová, Politických vězňů 7, Praha 1,
11000

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Farmaceutický prostředek s obsahem
taxanového derivátu, určený pro přípravu
infúzního roztoku, způsob jeho výroby a
použití**

(57) Anotace:

Farmaceutický prostředek s obsahem taxanového derivátu určený pro přípravu zejména infúzního roztoku pro podávání pacientům, obsahující koncentrát, který sestává z farmaceuticky účinného množství docetaxelu, vhodného rozpouštědla, jímž je ethanol, povrchově aktivní látky polysorbátu 80 farmaceuticky účinného množství citrátového pufru; a popřípadě kosolvent, sestávající z vodného roztoku farmaceuticky účinného množství polysorbátu 80 a případně i ethanolu a/nebo farmaceuticky účinného množství citrátového pufru. Tento prostředek se vyznačuje výjimečnou chemickou a fyzikální stálostí. Řešení zahrnuje také způsob výroby farmaceutického prostředku a jeho použití.

Farmaceutický prostředek s obsahem taxanového derivátu, určený pro přípravu infúzního roztoku, způsob jeho výroby a použití

Oblast techniky

Vynález se týká nového farmaceutického prostředku s obsahem taxanového derivátu docetaxelu, určený zejména pro přípravu infúzního roztoku, způsobu jeho výroby a použití. Tento prostředek se vyznačuje výjimečnou chemickou a fyzikální stálostí.

Dosavadní stav techniky

Docetaxel je protinádorově účinné chemoterapeutikum ze skupiny taxanů. Připravuje se semisynteticky, přičemž výchozí látka 10-deacetylbaaccatin III se extrahuje z jehličí tisu (*Taxus baccata*), viz EP 0253738 a EP 0336841 (Aventis Pharma). Jsou známy i alternativní přípravy z jiných přírodních taxanů, výchozí látkou může být např. 9-dihydro-13-acetylbaaccatin z tisu *Taxus canadensis* (EP 0639186, Abbott Lab.).

Docetaxel je *in vivo* účinný vůči široké škále nádorů. Podává se především v případech karcinomu prsu, ale i karcinomu vaječníků a plic. Později byla popsána jeho účinnost rovněž pro léčbu hepatocelulárního karcinomu (EP1214061, Aventis Pharma) a dalších zhoubných nádorů. Mechanismus účinku docetaxelu zahrnuje inhibici mitózy ovlivněním buněčných mikrotubulů, kterým brání v rozkladu na tubulární bílkoviny.

Taxanové sloučeniny (taxany) obecně vykazují omezenou rozpustnost ve vodě. Prostředky, určené pro přípravu roztoku vhodného pro injekční aplikaci, proto obvykle obsahují povrchově aktivní činidlo a ethanol. Ethanol je nejlepším biokompatibilním rozpouštědlem pro převedení docetaxelu i dalších účinných látek ze skupiny taxanů do roztoku.

Docetaxel byl jako nová, biologicky aktivní látka poprvé popsán ve francouzském patentu FR 2601675 (EP 0253 738). Patent nárokoval i prostředek s obsahem docetaxelu pro parenterální, zejména nitrožilní podání. Pro takový prostředek bylo navrženo použití pomocných látek, a to emulgátorů, dispersních činidel nebo smáčedel, zejména propylenglykolu, rostlinných olejů a

injikovatelných organických esterů. V příkladě uvedeném ve výše zmíněném patentu byl docetaxel rozpuštěn ve směsi ethoxylovaného ricinového oleje a ethanolu v poměru objemů 1:1 a vzniklá směs byla následně ředěna fyziologickým roztokem v poměru objemů 1:9. Prostředek byl aplikován do 1 hodiny od naředění.

Obecně se uvedením taxanů a konkrétně taxolu (paclitaxelu) do roztoku zabývá práce zveřejněná v Journal of the National Cancer Inst. 82(15), 1990, 1247-59. Popisuje prostředek s obsahem taxolu, který se rozpouští ve směsi tvořené 50 % dehydratovaného alkoholu a 50 % ethoxylovaného ricinového oleje (CremophorEL). Obdobně je v Chemical Abstract 106(22), 1987 (v abstraktu č. 182 581c) uveden systém pomocných rozpouštědel, tvořený polyetylen-polypropylenglykolovým blokovým kopolymerem (Pluronic L64), ethanolem a polysorbátem, s nímž taxol vytváří stálý prostředek, aplikovatelný po naředění vodou.

Použití povrchově aktivních látek (např. Cremoforu) v množství, nezbytném pro rozpuštění terapeuticky dostačující dávky účinné látky, však u pacientů vyvolává nežádoucí účinky, jako je rozšíření cév, dušnost, snížený krevní tlak a anafylaktický šok (viz Journal of National Cancer Inst. 82(15), 1990, 1247-59 a Weiss et al., J. Clin. Oncol. 8, 1263-1268, 1990).

Injikovatelné farmaceutické prostředky v povrchově aktivním činidle, obsahujícím malá množství ethanolu, nadto mohou být v infúzním roztoku rozpuštěny jen za extrémně intenzivního míchání, které však nemusí být na klinickém pracovišti k dispozici. Podle EP 0671912 (Aventis Pharma) se tato nevýhoda odstraní přípravou intermediárního roztoku, tvořeného docetaxelem v povrchově aktivním činidle a vodným roztokem s přísadou, usnadňující rozpuštění intermediárního roztoku ve vodném infúzním roztoku.

Stálé farmaceutické prostředky s obsahem docetaxelu, určené k nitrožilní aplikaci, lze rovněž připravit za použití fosfolipidů (viz EP 0758231, Aventis Pharma). Jejich výhodou je téměř úplná nepřítomnost farmaceuticky nevhodných organických rozpouštědel.

Jiným řešením je farmaceutický prostředek, v němž je docetaxel konjugován s vodou rozpustným polymerem nebo vodou rozpustným chelatačním činidlem (EP 0932399, PG-TXL Company, L.P.).

Další možností jak převést vodou obtížně rozpustný docetaxel do roztoku pro nitrožilní aplikaci je jeho rozpuštění v rostlinném oleji, naředění vodou a začlenění do liposomů, nebo asociace s nosiči, jako jsou cyklodextriny či polyethylenglykoly (EP0667771, Aventis Pharma).

Tukovou emulzi s fosfolipidy a emulgujícím proteinem, využitelnou rovněž pro začlenění docetaxelu do emulze liposomů, předkládá i EP 1585504 (Azaya Therapeutics, Inc.). EP 1305006 (Pharmasol G.m.b.H.) popisuje emulze typu oleje ve vodě i vody v oleji, neobsahující organická rozpouštědla, využitelné pro formování docetaxelu do injikovatelného roztoku. Další prostředky ve formě tukové emulze předkládá patentová přihláška WO 2005065676 (Otsuka Pharma Factory Inc.). Jiná přihláška vynálezu téhož přihlašovatele předkládá prostředek obsahující docetaxel v roztoku ethanolu a polyethylenglykolu, který se dále mísí s infúzním roztokem (JP 2005225818).

Problémem převedení obecně vodou obtížně rozpustných látek (včetně docetaxelu) do roztoku se zabývá i EP 1510206 (Novagali Pharma S.A.), předkládající bezvodé olejové prostředky, které samovolně vytvářejí nanoemulze. Kromě aktivního činidla obsahují vitamin E, pomocné rozpouštědlo a povrchově aktivní látku; popřípadě i druhou biologicky aktivní sloučeninu. Jiné řešení pro látky s nízkou rozpustností ve vodě je popsáno v EP1246608 (ImaRx Therapeutics, Inc.). Nárokovaný injikovatelný prostředek obsahuje kromě aktivní sloučeniny polyvinylpyrrolidon, mastnou kyselinu a povrchově aktivní látku.

EP 156 0577 (Bristol-Myers Squibb Company) předkládá deriváty docetaxelu obsahující atom síry, které jsou do prostředků pro nitrožilní aplikaci formovány za použití ethanolu, polyoxyethylovaného ricinového oleje a směsi antioxidantů.

Dosud jediné registrované léčivo s obsahem docetaxelu, Taxotere^R, je popsáno v EP 0522936 (Aventis Pharma). Farmaceutický prostředek tvoří roztok docetaxelu v povrchově aktivním činidle (zvoleném z polysorbátů, esterů polyoxyethylenglykolů, nebo esterů polyethylenglykolu a hydrogenovaného ricinového oleje) s malým množstvím ethanolu. Tento matečný roztok se pro aplikaci následně ředí fyziologickým roztokem nebo roztokem glukózy. Vzniklý infúzní roztok vykazuje bez přítomnosti ethanolu fyzikální stálost v řádu několika měsíců. Tentýž roztok s ethanolem (jehož obsah se pohybuje od méně než 0,01 ml/l do 0,05 ml/l) vykazuje stálost od 8 do 45 hodin (viz EP0522936, Aventis).

Obdobný injikovatelný roztok nárokuje i další patent firmy Aventis Pharma (EP 0671912), týkající se taxanových sloučenin včetně docetaxelu. Farmaceutický prostředek se skládá z roztoku docetaxelu v povrchově aktivním činidle (zvoleném z polysorbátů či esterů polyoxyethylenglykolu a glyceridů mastných kyselin) s malým množstvím ethanolu a z ředící přísady. Ta je tvořena organickou sloučeninou o molekulové hmotnosti menší než 200, nebo minerální soli a brání tvorbě gelové fáze po smísení výše zmíněného roztoku s vodným roztokem.

Jiné uspořádání bylo navrženo pro formulování nitrožilně aplikovaných farmaceutických prostředků, obsahujících taxanové deriváty s atomem síry. EP 1558241 (Bristol-Myers Squibb) předkládá řešení, spočívající v použití dvou zásobníků, z nichž jeden obsahuje aktivní sloučeninu v rozpouštědle za přítomnosti pufru a druhý zásobník obsahuje pomocné rozpouštědlo v přítomnosti pufru. Obsahy obou zásobníků se smísí před aplikací prostředku. Takové prostředky vykazují zvýšenou stálost během skladování i následného naředění vodou, neboť v nich nedochází k degradaci taxanového derivátu účinkem peroxidových nečistot z polyoxyetylovaného ricinového oleje jako pomocného rozpouštědla.

Upřednostňované složení prostředku podle výše zmíněného vynálezu zahrnuje 0,001 až 20 mg/ml aktivní složky a 5 % až 95 % (objem/objem) ethanolu ve vodném roztoku tartarátového pufru v prvním zásobníku a 1 % až 95 % (objem/objem) polyoxyetylovaného ricinového oleje ve vodném roztoku tartarátového pufru ve druhém zásobníku.

Roztok farmaceutického prostředku o přijatelné stálosti a rozpustnosti lze podle zmíněného patentu připravit jednoduše za použití 75% roztoku ethanolu v pufru. Pro aplikaci pacientům se však vzhledem k vysokému obsahu ethanolu musí ředit fyziologickým roztokem nebo roztokem glukózy. Tento postup vyvolává srážení, které se odstraňuje přidáním pomocného rozpouštědla, s výhodou polyoxyetylovaného ricinového oleje. Stálost injekčního roztoku, obsahujícího takové pomocné rozpouštědlo, je pak mnohem nižší než v jeho nepřítomnosti.

Nyní bylo zjištěno, že koncentrát obsahující docetaxel, rozpuštěný v polysorbátu 80 a ethanolu za přídavku citrátového či jiného fyziologicky přijatelného pufru, vykazuje překvapivě vysokou chemickou a fyzikální stálost. Zjištěná stálost v řádu několika let nebyla zatím u podobných farmaceutických prostředků popsána. Vysoká stálost byla potvrzena i u

premixu, získaného naředěním koncentrátu kosolventem (pomocným rozpouštědlem). Koncentrát lze s výhodou dlouhodobě skladovat v rámci komerčních účelů a i po dlouhé skladovací periodě poskytné po přidavku kosolventu a po obvyklém naředění zdravotnickým personálem stálý infúzní roztok.

Podstata vynálezu

Předmětem předloženého vynálezu je farmaceutický prostředek, obsahující koncentrát, který sestává z:

- a) farmaceuticky účinného množství docetaxelu,
- b) vhodného rozpouštědla,
- c) povrchově aktivní látky a
- d) farmaceuticky účinného množství pufru;

a popřípadě kosolvent, sestávající z:

- e) vodného roztoku farmaceuticky účinného množství povrchově aktivní látky a případně i
- f) vhodného organického rozpouštědla a/nebo farmaceuticky účinného množství pufru.

Význakem farmaceutického prostředku podle předloženého vynálezu je skutečnost, že obsahuje premix, který sestává ze směsi koncentrátu a kosolventu.

Dále je význakem farmaceutického prostředku podle předmětného vynálezu skutečnost, že obsahuje premix upravený do formy vhodné pro podávání.

Význakem farmaceutického prostředku podle předloženého vynálezu je rovněž skutečnost, že obsahuje premix, který je do formy vhodné pro podávání upraven přidavkem vodného roztoku pro infuze, zvoleným z množiny 0,9% vodného roztoku NaCl a 5% vodného roztoku glukózy.

Vhodným rozpouštědlem pro farmaceutický prostředek podle předloženého vynálezu je ethanol. Vhodnou povrchově aktivní látkou je podle vynálezu polysorbát 80.

Význakem farmaceutického prostředku podle předloženého vynálezu je skutečnost, že vhodným pufrem je citrátový pufr.

Předmětem předloženého vynálezu je dále farmaceutický prostředek, který obsahuje koncentrát sestávající z:

- a) trihydrátu docetaxelu v množství od 16,0 do 85,4 mg/ml, což odpovídá množství od 15 do 85 mg/ml bezvodého docetaxelu,
- b) absolutního ethanolu v množství od 3 % do 57 % (hmotnost/hmotnost),
- c) povrchově aktivní látky v množství od 30 % do 96 % (hmotnost/hmotnost), a
- d) od 1 % do 25 % (hmotnost/hmotnost) pufru o koncentraci 47 až 71 mmol.l⁻¹ mohohydrátu kyseliny citrónové a 0,17 až 1,36 mmol.l⁻¹ dihydrátu citranu trojsodného,

a popřípadě kosolvent, obsahující

- e) povrchově aktivní látku v množství 5 % do 35 % (hmotnost/hmotnost), a
- případně i

- f) od 1 % do 10 % (hmotnost/hmotnost) absolutního ethanolu a/nebo farmaceuticky účinného množství pufru.

Výhodným provedením je farmaceutický prostředek podle předloženého vynálezu, který obsahuje koncentrát sestávající z:

- a) trihydrátu docetaxelu v množství od 16,0 do 85,4 mg/ml, což odpovídá množství od 15 do 85 mg/ml bezvodého docetaxelu,
- b) absolutního ethanolu v množství od 3 % do 57 % (hmotnost/hmotnost),
- c) povrchově aktivní látky v množství od 48 % do 58 % (hmotnost/hmotnost), a
- d) od 1 % do 25 % (hmotnost/hmotnost) pufru o koncentraci 47 až 71 mmol.l⁻¹ mohohydrátu kyseliny citrónové a 0,17 až 1,36 mmol.l⁻¹ dihydrátu citranu trojsodného,

a popřípadě kosolvent, obsahující

- e) povrchově aktivní látku v množství 5 % do 35 % (hmotnost/hmotnost), a
- případně i
- f) od 1 % do 10 % (hmotnost/hmotnost) absolutního ethanolu a/nebo farmaceuticky účinného množství pufru.

Předmětem předloženého vynálezu je dále farmaceutický prostředek s obsahem taxanového derivátu, jehož podstata spočívá v tom, že obsahuje koncentrát, sestávající z farmaceuticky účinného množství docetaxelu ve směsi rozpouštědla, povrchově aktivní látky a pufru.

Význakem farmaceutického prostředku podle předloženého vynálezu je skutečnost, že obsahuje koncentrát upravený do formy vhodné pro podávání, a to vodným roztokem pro infuze, zvoleným z množiny 0,9% vodného roztoku NaCl a 5% vodného roztoku glukózy.

Dále je význakem farmaceutického prostředku podle předloženého vynálezu skutečnost, že rozpouštědlem je ethanol, povrchově aktivní látkou je polysorbát 80 a pufr je citrátový pufr.

Předmětem předloženého vynálezu je dále farmaceutický prostředek obsahující koncentrát, sestávající z:

- a) trihydrátu docetaxelu v množství od 16,0 do 42,4 mg/ml, což odpovídá od 15,0 do 40,0 mg/ml bezvodého docetaxelu,
- b) absolutního ethanolu v množství od 3 % do 57 % (hmotnost/hmotnost),
- c) povrchově aktivní látky v množství od 30 % do 96 % (hmotnost/hmotnost) a
- d) 1 % až 25 % (hmotnost/hmotnost) pufru o koncentraci 47 až 71 mmol.l⁻¹ monohydrátu kyseliny citrónové a 0,17 až 1,36 mmol.l⁻¹ dihydrátu citranu trojsodného.

Výhodným provedením je farmaceutický prostředek podle předmětného vynálezu obsahující koncentrát, sestávající z:

- a) trihydrátu docetaxelu v množství od 16,0 do 42,4 mg/ml, což odpovídá od 15,0 do 40,0 mg/ml bezvodého docetaxelu,
- b) absolutního ethanolu v množství od 3 % do 57 % (hmotnost/hmotnost),
- c) povrchově aktivní látky v množství od 60 % do 70 % (hmotnost/hmotnost) a
- d) 1 % až 25 % (hmotnost/hmotnost) pufru o koncentraci 47 až 71 mmol.l⁻¹ monohydrátu kyseliny citrónové a 0,17 až 1,36 mmol.l⁻¹ dihydrátu citranu trojsodného.

Předmětem vynálezu je dále způsob výroby farmaceutického prostředku podle předloženého vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že se taxanový derivát docetaxel v roztoku sestávajícího z ethanolu, polysorbátu 80 a pufru smísí s roztokem, sestávajícím z vodného roztoku ethanolu, polysorbátu 80 a popřípadě pufru, k přípravě premixu, který se poté upraví do formy vhodné pro podávání.

Význakem způsobu podle předmětného vynálezu je, že se premix upraví do formy vhodné pro podávání naředěním v poměru 1 až 2 díly premixu na 25 dílů infuze sterilním vodným roztokem pro infuze, tvořeným 0,9% vodným roztokem NaCl nebo 5% vodným roztokem glukózy.

Předmětem vynálezu je dále způsob výroby farmaceutického prostředku podle předmětného vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že se taxanový derivát docetaxel uvede do roztoku, sestávajícího z ethanolu, polysorbátu 80 a pufru, k získání koncentráту, který se poté upraví do formy vhodné pro podávání.

Dále je význakem způsobu výroby farmaceutického prostředku podle předmětného vynálezu, že se koncentrát upraví do formy vhodné pro podávání naředěním v poměru 4 až 8 dílů koncentráту na 25 dílů infuze sterilním vodným roztokem pro infuze, tvořeným 0,9% vodným roztokem NaCl nebo 5% vodným roztokem glukózy.

Význakem způsobu výroby farmaceutického prostředku podle předmětného vynálezu je, že prostředek se upraví do formy vhodné pro nitrožilní podávání.

Předmětem předloženého vynálezu je také použití farmaceutického prostředku podle vynálezu pro přípravu léčiva ve formě vhodné k nitrožilnímu podávání pro léčení různých typů rakovinných onemocnění a jiných onemocnění, projevujících se abnormální proliferací buněk.

Předmětem předloženého vynálezu je dále souprava pro inhibování růstu tumorů, která zahrnuje koncentrát, sestávající z taxanového derivátu docetaxelu, vhodného rozpouštědla, povrchově aktivní látky a farmaceuticky účinného množství pufru a kosolvent, obsahující farmaceuticky účinné množství povrchově aktivní látky, vhodné rozpouštědlo a popřípadě i farmaceuticky účinné množství pufru, přičemž koncentrát a kosolvent jsou určeny pro použití v kombinaci k vytvoření premixu, jež se ředí před podáním pacientovi sterilním vodným roztokem pro infuze.

Farmaceutický prostředek podle vynálezu se připravuje tak, že koncentrát a kosolvent se smísí před podáváním k vytvoření premixu (základního roztoku), který se poté pro přípravu formy vhodné pro podávání ředí fyziologickým roztokem (0,9% vodný roztok NaCl) nebo 5% vodným roztokem glukózy bezprostředně před nitrožilní aplikací.

Ve výhodném provedení je předmětem předkládaného vynálezu farmaceutický prostředek, který obsahuje koncentrát docetaxelu ve směsi rozpouštědla, povrchově aktivní látky a pufru. Pro přípravu formy vhodné pro podávání je bezprostředně před podáním naředěn předepsaným množstvím sterilního vodného roztoku pro infuze, tj. 0,9% vodným roztokem NaCl nebo 5% vodným roztokem glukózy.

Prostředek podle předkládaného vynálezu poskytuje výhodný způsob pro podávání aktivní sloučeniny docetaxelu za uchování její rozpustnosti, významného zvýšení chemické stálosti sloučeniny během doby skladování a fyzikální stálosti připravených koncentrovaných roztoků i premixu.

Docetaxel je sloučenina stabilizující buněčné mikrotubuly a jako taková může být použita k léčbě různých typů rakovinných onemocnění nebo jiných onemocnění, projevujících se abnormální proliferací buněk. Prostředek podle vynálezu je zvláště vhodný pro použití k výrobě léčiva určeného k léčbě pacientů, trpících rakovinovým nebo jiným hyperproliferativním buněčným onemocněním. Tak jak je zde použitý, zahrnuje výraz "rakovinové onemocnění", ne však výlučně, karcinomy měkkých a tvrdých tkání a karcinomy týkající se krve. Výraz "rakovinové onemocnění" se vztahuje k onemocněním pokožky, tkání, orgánů, kostí, chrupavek, krve a cév. Výraz "rakovinové onemocnění" dále zahrnuje primární i metastázující typy rakovinného bujení.

Prostředek podle vynálezu je s výhodou poskytován ve formě jednotek dávkování v uzavřených lahvičkách, s výhodou ve skleněných lahvičkách.

Jako rozpouštědlo je v prostředku podle předkládaného vynálezu použit ethanol, který je nejlepším biokompatibilním rozpouštědlem pro převedení docetaxelu i dalších účinných látek ze skupiny taxanů do roztoku.

Koncentrace docetaxelu v nárokovaném prostředku je 40 mg na jeden ml koncentrátu u formulací využívajících kosolvent. Tato koncentrace umožňuje přípravu premixu s obsahem 10 mg docetaxelu na 1 ml. Premix je pak v potřebném množství (obvykle v poměru 1 až 2 díly premixu na 25 dílů infuze) naředěn vodným roztokem pro infuze a parenterálně aplikován v průběhu jedné hodiny.

Jako povrchově aktivní látka je v prostředku podle vynálezu použit polysorbát 80, neiontová povrchově aktivní, emulgační látka. Je derivátem sorbitolu; chemicky se jedná o monooleát polyoxyethylen (20) sorbitanu.

Tato povrchově aktivní látka byla vybrána z důvodu dobré rozpouštěcí kapacity pro docetaxel a schopnosti udržet tuto látku ve vodném roztoku po delší dobu, aniž by došlo k jejímu srážení. Farmaceutické prostředky s obsahem polysorbátu 80 se jeví jako výhodnější pro parenterální podání než prostředky s obsahem ethoxylovaného ricinového oleje s ohledem na odlišné farmakokinetické chování polysorbátu 80. Tato sloučenina je mnohem rychleji eliminována z plasmy pacientů hydrolýzou za účasti karboxylesterázy (viz Clin. Pharmacokinetics 2003, 42(7), 665-685).

Prostředek podle předkládaného vynálezu obsahuje v koncentrátu polysorbát 80 v množství 30 až 96 % hmotnostních a s výhodou od 48 do 58 % hmotnostních vzhledem k hmotnosti koncentrátu. V kosolventu pak obsahuje množství 5 až 35 % hmotnostních a s výhodou od 16 do 20 % hmotnostních vzhledem k hmotnosti kosolventu. Na jeden miligram docetaxelu ve formě vhodné pro podávání (v infúzním roztoku) tak připadá 13 až 46 mg polysorbátu 80 a s výhodou 20,0 až 30,0 mg. Po přípravě premixu a jeho zředění činí nejvyšší koncentrace polysorbátu ve formě vhodné pro podávání 2,0 % hmotnostního, obvykle se však pohybuje v rozmezí od 1,0 do 1,6 % hmotnostního vzhledem ke hmotnosti výsledného infúzního roztoku jako formy vhodné pro podávání.

Ve výhodném provedení prostředek podle vynálezu, nezahrnujícím kosolvent, obsahuje v koncentrátu polysorbát 80 v množství 30 do 96 % hmotnostních s výhodou pak 60 až 70 % hmotnostních vzhledem ke hmotnosti prostředku. Na jeden miligram docetaxelu ve formě vhodné pro podávání tak připadá, stejně jako u dvousložkového uspořádání prostředku, 13 až 46 mg polysorbátu 80 a s výhodou 20 až 30 mg. Po přípravě premixu a jeho zředění opět činí nejvyšší koncentrace polysorbátu 80 ve formě vhodné pro podávání 2,0 % hmotnostního, obvykle se však pohybuje v rozmezí od 1,0 do 1,6 % hmotnostního vzhledem ke hmotnosti výsledného infúzního roztoku jako formy vhodné pro podávání.

Bylo zjištěno, že pro dosažení optimální stálosti prostředku musí tento obsahovat farmaceuticky přijatelný pufr s převahou kyselé složky. Upřednostňovaným puffrem je

citrátový pufr, připravený za použití nadbytku kyseliny citrónové. Takový pufr s výhodou zahrnuje 1000 mg až 1500 mg monohydrátu kyseliny citrónové a 5 mg až 100 mg dihydrátu citranu trojsodného na 100 ml roztoku.

Upřednostňovaný prostředek podle tohoto vynálezu obsahuje koncentrát sestávající z

- a) trihydrátu docetaxelu v množství od 16,0 do 85,4 mg/ml, což odpovídá množství od 15 do 85 mg/ml bezvodého docetaxelu,
- b) absolutního ethanolu v množství od 3 % do 57 % (hmotnost/hmotnost),
- c) povrchově aktivní látky v množství od 30 % do 96 % (hmotnost/hmotnost), a
- d) 1 % až 25 % (hmotnost/hmotnost) pufru o koncentraci 47 až 71 mmol.l⁻¹ monohydrátu kyseliny citrónové a 0,17 až 1,36 mmol.l⁻¹ dihydrátu citranu trojsodného;
a popřípadě kosolvent, sestávající z
- e) povrchově aktivní látky v množství od 5 % do 35 % (hmotnost/hmotnost), a
případně i
- f) 1 % až 10 % (hmotnost/hmotnost) absolutního ethanolu a/nebo farmaceuticky účinného množství pufru.

Výhodné provedení prostředku podle předkládaného vynálezu představuje pouze koncentrát, sestávající z:

- a) trihydrátu docetaxelu v množství od 16,0 do 42,4 mg/ml, což odpovídá množství od 15,0 do 40,0 mg/ml bezvodého docetaxelu,
- b) absolutního ethanolu v množství od 3 % do 56 % (hmotnost/hmotnost),
- c) povrchově aktivní látky v množství od 30 % do 96% (hmotnost/hmotnost), a
- d) množství od 1 % do 26 % (hmotnost/hmotnost) pufru o koncentraci 47 až 71 mmol.l⁻¹ monohydrátu kyseliny citrónové a 0,17 až 1,36 mmol.l⁻¹ dihydrátu citranu trojsodného.

Zvláště upřednostňovaná složení předkládaného farmaceutického prostředku jsou podrobně uvedena v Tabulce I.

Následující příklady provedení vynálezu jsou uváděny k jeho ozřejmení, aniž by ho měly jakýmkoliv způsobem omezovat.

Popis obrázků na výkresech

Obrázky 1 A až 1D znázorňují graf závislosti obsahu nečistot, vzniklých rozpadem docetaxelu, ve vzorku koncentráту farmaceutického prostředku o složení podle příkladu 1 v závislosti na čase. Na ose y je vyneseno množství celkových nečistot (symbol Π) a množství dvou zvolených nečistot se sklonem k nejrychlejšímu nárůstu (symbol © pro nečistotu 1 a ® pro nečistotu 2) v % hmotnostních vzhledem ke hmotnosti vzorku. Na ose x je vynesěn čas v hodinách.

Obrázek 1A znázorňuje výše uvedenou závislost při teplotě 25 °C;

Obrázek 1B znázorňuje výše uvedenou závislost při teplotě 40 °C;

Obrázek 1C znázorňuje výše uvedenou závislost při teplotě 55 °C; a

Obrázek 1D znázorňuje výše uvedenou závislost při teplotě 70 °C.

Obrázky 2A až 2D znázorňují graf závislosti obsahu nečistot, vzniklých rozpadem docetaxelu, ve vzorku koncentráту farmaceutického prostředku o složení podle příkladu 2 v závislosti na čase. Na ose y je vyneseno množství celkových nečistot (symbol Π) a množství dvou zvolených nečistot se sklonem k nejrychlejšímu nárůstu (symbol © pro nečistotu 1 a ® pro nečistotu 2) v % hmotnostních vzhledem ke hmotnosti vzorku. Na ose x je vynesěn čas v hodinách.

Obrázek 2A znázorňuje výše uvedenou závislost při teplotě 25 °C;

Obrázek 2B znázorňuje výše uvedenou závislost při teplotě 40 °C;

Obrázek 2C znázorňuje výše uvedenou závislost při teplotě 55 °C; a

Obrázek 2D znázorňuje výše uvedenou závislost při teplotě 70 °C.

Příklady provedení vynálezu

Chemická stálost prostředku

Chemická stálost prostředku podle předkládaného vynálezu byla testována v jeho koncentráту. Při různých teplotách byla měřena procentní množství sumy nečistot a dvou vybraných hlavních nečistot se sklonem k největšímu nárůstu, vznikajících rozkladem docetaxelu, v

závislosti na čase. Nárokový prostředek, jehož složení jsou uvedena v tabulce č. I, byl vystaven teplotám 25, 40, 55 a 70 °C po dobu až 120 hodin. Procentní nárůsty sumy nečistot i jednotlivě dvou hlavních nečistot ve vzorcích byly stanoveny pomocí HPLC, viz obr. č. 1A až 1D, 2A až 2D a tabulky č. II a III. Nárůsty byly vyhodnoceny i metodami matematické regresní analýzy umožňujícími extrapolaci ke stanovení časové periody pro dosažení stanovené limitní koncentrace nečistot. Testovaná složení prostředku podle vynálezu vykazují v závislosti na čase mimořádně nízké nárůsty nečistot; matematická extrapolace na laboratorní teplotu potvrdila vysokou míru jejich stability, překračující dobu dvou let.

Fyzikální stálost premixu prostředku podle předkládaného vynálezu, vymezená vznikem zákalu (precipitace docetaxelu), činila nejméně 2 hodiny od přípravy premixu (údaje nejsou uvedeny).

Tabulka I

Složení prostředku podle příkladů 1 a 2

Složení prostředku	podle příkladu 1			podle příkladu 2		
	koncentrát:		kosolvent:	koncentrát:		kosolvent:
	v mg/ml	v g/20 ml	v g/100 ml	v mg/ml	v g/20 ml	v g/100 ml
Docetaxel x 3H ₂ O	42,68 ¹	0,8536 ²	—	42,68	0,8536	—
Etanol abs.	300,0	6,00	2,71	380,0	7,60	—
Polysorbát 80	570,0	11,40	15,67	465,0	9,30	19,17
Pufr ³	80,0	1,60	—	100,0	2,00	—
Čištěná voda	—	—	do 100 ml	—	—	do 100 ml

Poznámky

¹Odpovídá 40 mg bezvodého docetaxelu.

²Odpovídá 0,80 g bezvodého docetaxelu.

³Složení pufru:

1. Monohydrát kyseliny citrónové..... 1300mg

2. Dihydrát citranu trojsodného..... 40mg
3. Čištěná voda.....do 100ml

Příklad 1

Příprava koncentrátu

Do baňky se naváží 853,6 mg trihydrátu docetaxelu a 6,0 g absolutního etanolu a směs se protřepává až do úplného rozpuštění substance. K roztoku se pak přidá 11,4 g polysorbátu 80 a směs se opět důkladně promíchá.

Dále se připraví vodný roztok pufru, tvořený monohydrátem kyseliny citronové a dihydrátem citranu trojsodného o koncentraci 62 mmol.l⁻¹ kyseliny a 1,4 mmol.l⁻¹ soli. Do baňky s docetaxelovým roztokem v etanolu a polysorbátu 80 se přidá 1,6 g toto pufru a směs se míchá až do vzniku homogenního roztoku. Takto připravený koncentrát má koncentraci 40 mg docetaxelu v jednom mililitru roztoku.

Z připraveného koncentrátu se odebere vzorek, v němž se HPLC analýzou stanoví profil nečistot, 10 ml se odebere na přípravu premixu a zbytek se rozdělí do čtyř dobře uzavřených kontejnerů, skladovaných při teplotách 25, 40, 55 a 70 °C. V intervalu 24, 48, 96 a 120 hodin se z každého kontejneru odebere vzorek a stanoví se v něm procentní podíl nečistot. Výsledky pro sumu nečistot a dvě vybrané nečistoty jsou přehledně uvedeny v Tabulce II a na Obr. 1A až 1D.

Tabulka II: Chemická stálost koncentrátu prostředku podle příkladu 1, vyjádřená v % hmotn. vzhledem ke hmotnosti vzorku

Nečistota \ Čas °C	0 hodin	24 hodin				48 hodin			
		25	40	55	70	25	40	55	70
Nečistota 1	0,084	0,082	0,088	0,108	0,253	0,086	0,094	0,128	0,352
Nečistota 2	0,106	0,108	0,109	0,124	0,269	0,109	0,110	0,141	0,431
Suma nečistot	0,504	0,504	0,511	0,549	0,886	0,509	0,521	0,587	1,244

Čas Nečistota °C	96 hodin				120 hodin			
	25	40	55	70	25	40	55	70
Nečistota 1	0,086	0,108	0,201	0,389	0,088	0,118	0,214	0,436
Nečistota 2	0,110	0,116	0,180	0,803	0,110	0,124	0,204	1,061
Suma nečistot	0,512	0,535	0,699	1,975	0,514	0,559	0,744	2,366

Příprava kosolventu

Dále se připraví roztok kosolventu: do čisté baňky se naváží 2,71 g absolutního etanolu, 15,67 g polysorbátu 80 a směs se doplní čištěnou vodou do 100 ml. Následně se míchá až do vzniku homogenního roztoku.

Příprava premixu

Premix se připraví důkladným promícháním 10 ml koncentráту a 30 ml kosolventu. Takto připravený premix má koncentraci 10 mg docetaxelu v 1 ml roztoku.

Příklad 2

Při práci se postupuje identickým způsobem jako v příkladu 1, jen s tím rozdílem, že při přípravě koncentráту se použije 7,6 g absolutního ethanolu, 9,3 g polysorbátu 80 a 2,0 g pufru se stejným složením jako v příkladu 1. Kosolvent je v tomto případě tvořen 19,17% (hmotnost/hmotnost) roztokem polysorbátu 80.

Výsledky týkající se chemické stálosti, dané procentním zastoupením sumy nečistot a dvou vybraných nečistot v testovaných vzorcích, jsou souhrnně uvedeny v Tabulce III a na Obr. 2A až 2D.

Tabulka III: Chemická stálost prostředku podle příkladu 2, vyjádřená v % hmotn. vzhledem ke hmotnosti vzorku

Čas Nečistota °C	0 hodin	24 hodin				48 hodin			
		25	40	55	70	25	40	55	70
Nečistota 1	0,082	0,085	0,086	0,103	0,242	0,085	0,091	0,120	0,364

Nečistota 2	0,109	0,108	0,110	0,122	0,255	0,109	0,112	0,136	0,437
Suma nečistot	0,501	0,504	0,514	0,536	0,900	0,505	0,520	0,590	1,254

Čas Nečistota °C	96 hodin				120 hodin			
	25	40	55	70	25	40	55	70
Nečistota 1	0,086	0,106	0,155	0,390	0,086	0,111	0,181	0,441
Nečistota 2	0,109	0,116	0,176	0,759	0,111	0,121	0,210	1,006
Suma nečistot	0,510	0,529	0,685	1,965	0,511	0,548	0,730	2,303

1. Farmaceutický prostředek s obsahem taxanového derivátu, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje koncentrát sestávající z:

- a) farmaceuticky účinného množství docetaxelu,
- b) vhodného rozpouštědla,
- c) povrchově aktivní látky a
- d) farmaceuticky účinného množství pufru;

a popřípadě kosolvent, obsahujícího:

- e) vodný roztok farmaceuticky účinného množství povrchově aktivní látky a

popřípadě i

- f) vhodné organické rozpouštědlo a/nebo farmaceuticky účinné množství pufru.

2. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje premix, který sestává ze směsi koncentrátu a kosolventu.

3. Farmaceutický prostředek podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje premix upravený do formy vhodné pro podávání.

4. Farmaceutický prostředek podle nároku 3, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje premix, který je do formy vhodné pro podávání upraven přidavkem vodného roztoku pro infuze, zvoleným z množiny 0,9% vodného roztoku NaCl a 5% vodného roztoku glukózy.

5. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že vhodným rozpouštědlem je ethanol.

6. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že vhodnou povrchově aktivní látkou je polysorbát 80.

7. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že vhodným pufrům je citrátový pufr.

8. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje koncentrát sestávající z:

- a) trihydrátu docetaxelu v množství od 16,0 do 85,4 mg/ml, což odpovídá množství od 15 do 85 mg/ml bezvodého docetaxelu,
- b) absolutního ethanolu v množství od 3 % do 57 % (hmotnost/hmotnost),
- c) povrchově aktivní látky v množství od 30 % do 96 % (hmotnost/hmotnost), a
- d) od 1 % do 25 % (hmotnost/hmotnost) pufru o koncentraci 47 až 71 mmol.l⁻¹ mohohydrátu kyseliny citrónové a 0,17 až 1,36 mmol.l⁻¹ dihydrátu citranu trojsodného;

a popřípadě kosolvent, obsahující

- e) povrchově aktivní látku v množství 5 % do 35 % (hmotnost/hmotnost), a

případně i

- f) od 1 % do 10 % (hmotnost/hmotnost) absolutního ethanolu a/nebo farmaceuticky účinného množství pufru.

9. Farmaceutický prostředek podle nároku 8, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje koncentrát sestávající z:

- a) trihydrátu docetaxelu v množství od 16,0 do 85,4 mg/ml, což odpovídá množství od 15 do 85 mg/ml bezvodého docetaxelu,
- b) absolutního ethanolu v množství od 3 % do 57 % (hmotnost/hmotnost),
- c) povrchově aktivní látky v množství od 48 % do 58 % (hmotnost/hmotnost), a
- d) od 1 % do 25 % (hmotnost/hmotnost) pufru o koncentraci 47 až 71 mmol.l⁻¹ mohohydrátu kyseliny citrónové a 0,17 až 1,36 mmol.l⁻¹ dihydrátu citranu trojsodného;

a popřípadě kosolvent, obsahující

- e) povrchově aktivní látku v množství 5 % do 35 % (hmotnost/hmotnost), a

případně i

- f) od 1 % do 10 % (hmotnost/hmotnost) absolutního ethanolu a/nebo farmaceuticky účinného množství pufru.

10. Farmaceutický prostředek s obsahem taxanového derivátu, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje koncentrát, sestávající z farmaceuticky účinného množství docetaxelu ve směsi rozpouštědla, povrchově aktivní látky a pufru.

11. Farmaceutický prostředek podle nároku 10, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje koncentrát upravený do formy vhodné pro podávání.

12. Farmaceutický prostředek podle nároku 11, v y z n a č u j í c í s e t í m, že koncentrát je do formy vhodné pro podávání upraven přidavkem vodného roztoku pro infuze, zvoleným z množiny 0,9% vodného roztoku NaCl a 5% vodného roztoku glukózy.

13. Farmaceutický prostředek podle nároku 10, v y z n a č u j í c í s e t í m, že rozpouštědlem je ethanol.

14. Farmaceutický prostředek podle nároku 10, v y z n a č u j í c í s e t í m, že povrchově aktivní látkou je polysorbát 80.

15. Farmaceutický prostředek podle nároku 10, v y z n a č u j í c í s e t í m, že vhodným pufrem je citrátový pufr.

16. Farmaceutický prostředek podle nároku 10, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje koncentrát, sestávající z:

- a) trihydrátu docetaxelu v množství od 16,0 do 42,4 mg/ml, což odpovídá od 15,0 do 40,0 mg/ml bezvodého docetaxelu,
- b) absolutního ethanolu v množství od 3 % do 57 % (hmotnost/hmotnost),
- c) povrchově aktivní látky v množství od 30 % do 96 % (hmotnost/hmotnost) a
- d) 1 % až 25 % (hmotnost/hmotnost) pufru o koncentraci 47 až 71 mmol.l⁻¹ monohydrátu kyseliny citrónové a 0,17 až 1,36 mmol.l⁻¹ dihydrátu citranu trojsodného.

17. Farmaceutický prostředek podle nároku 10, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje koncentrát, sestávající z:

- a) trihydrátu docetaxelu v množství od 16,0 do 42,4 mg/ml, což odpovídá od 15,0 do 40,0 mg/ml bezvodého docetaxelu,
- b) absolutního ethanolu v množství od 3 % do 57 % (hmotnost/hmotnost),
- c) povrchově aktivní látky v množství od 60 % do 70 % (hmotnost/hmotnost) a
- d) 1 % až 25 % (hmotnost/hmotnost) pufru o koncentraci 47 až 71 mmol.l⁻¹ monohydrátu kyseliny citrónové a 0,17 až 1,36 mmol.l⁻¹ dihydrátu citranu trojsodného.

18. Způsob výroby farmaceutického prostředku podle nároku 1 až 4, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se taxanový derivát docetaxel v roztoku sestávajícího z ethanolu, polysorbátu 80 a pufru smísí s roztokem, sestávajícím z vodného roztoku ethanolu, polysorbátu 80 a popřípadě pufru, k přípravě premixu, který se poté upraví do formy vhodné pro podávání.

19. Způsob podle nároku 18, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se premix upraví do formy vhodné pro podávání naředěním v poměru 1 až 2 díly premixu na 25 dílů infuze sterilním vodným roztokem pro infuze, tvořeným 0,9% vodným roztokem NaCl nebo 5% vodným roztokem glukózy.

20. Způsob výroby farmaceutického prostředku podle nároku 10 až 12, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se taxanový derivát docetaxel uvede do roztoku, sestávajícího z ethanolu, polysorbátu 80 a pufru, k získání koncentráту, který se poté upraví do formy vhodné pro podávání.

21. Způsob výroby farmaceutického prostředku podle nároku 20, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se koncentrát upraví do formy vhodné pro podávání naředěním v poměru 4 až 8 dílů koncentráту na 25 dílů infuze sterilním vodným roztokem pro infuze, tvořeným 0,9% vodným roztokem NaCl nebo 5% vodným roztokem glukózy.

22. Způsob výroby farmaceutického prostředku podle nároku 18 nebo 20, v y z n a č u j í c í s e t í m, že prostředek se upraví do formy vhodné pro nitrožilní podávání.

23. Použití farmaceutického prostředku podle nároku 1 nebo 10 pro přípravu léčiva ve formě vhodné k nitrožilnímu podávání pro léčení různých typů rakovinných onemocnění a jiných onemocnění, projevujících se abnormální proliferací buněk.

24. Souprava pro inhibování růstu tumorů, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje koncentrát sestávající z taxanového derivátu docetaxelu, vhodného rozpouštědla, povrchově aktivní látky a farmaceuticky účinného množství pufru a kosolvent, obsahující farmaceuticky účinné množství povrchově aktivní látky, vhodné rozpouštědlo a popřípadě i farmaceuticky účinné množství pufru, přičemž koncentrát a kosolvent jsou určeny pro použití v kombinaci k

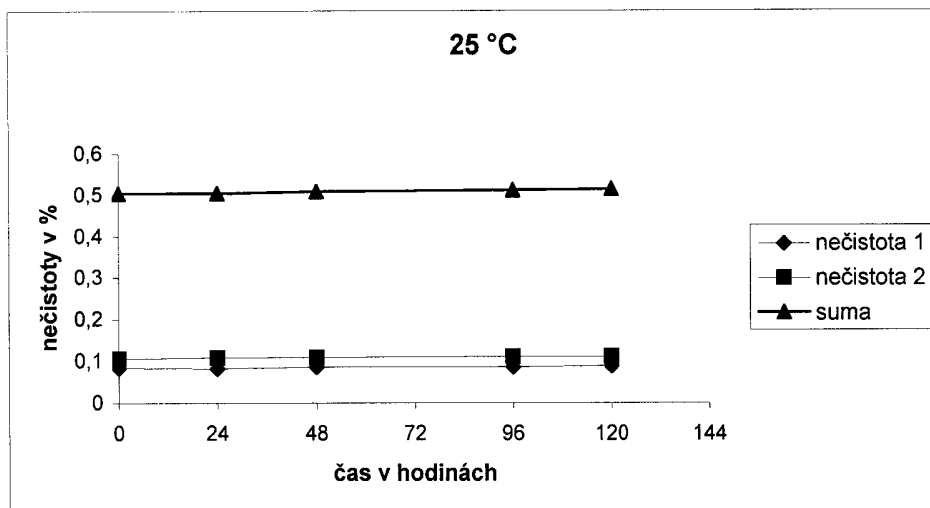
vytvoření premixu, jež se ředí před podáním pacientovi sterilním vodným roztokem pro infuze.

22 - 23

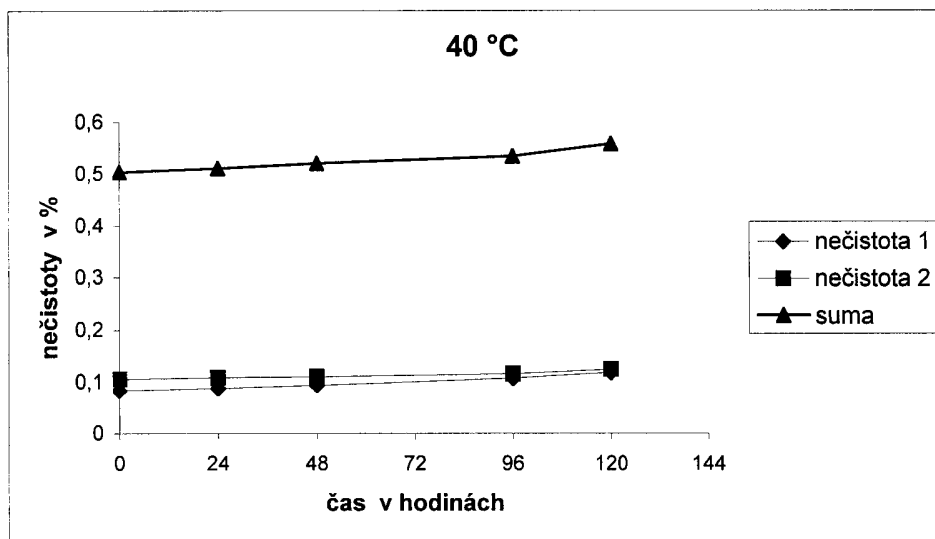
03.05.08

PV 2005-288

Obr. 1A

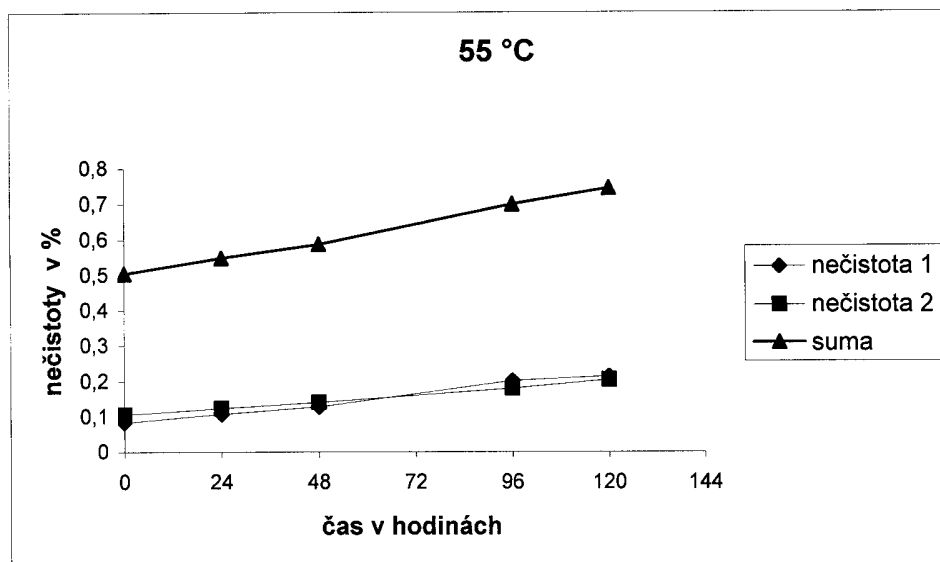


Obr. 1B

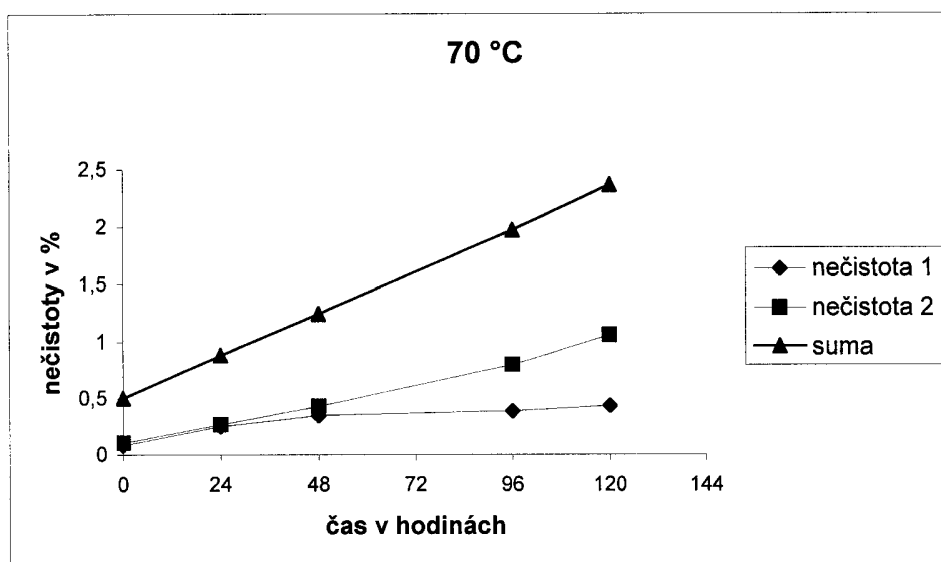


1/4

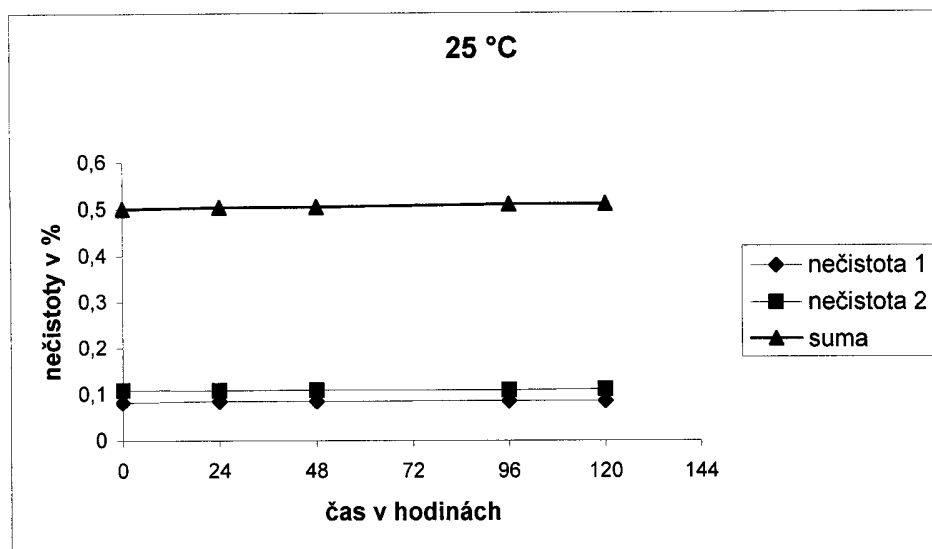
Obr. 1C



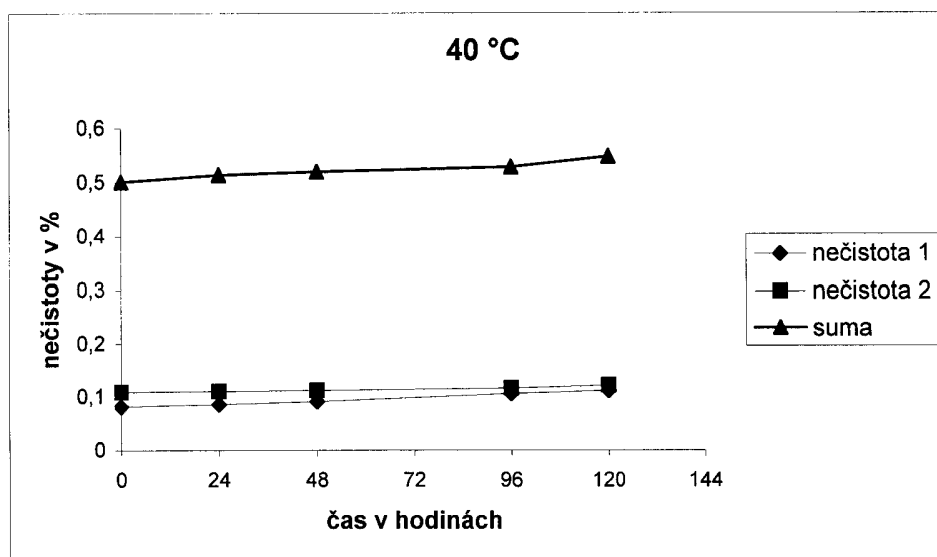
Obr. 1D



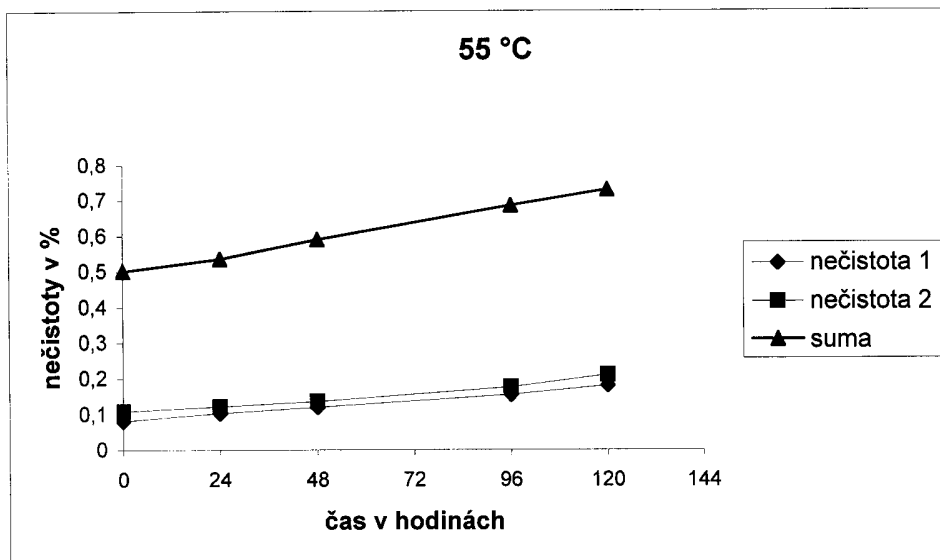
Obr. 2A



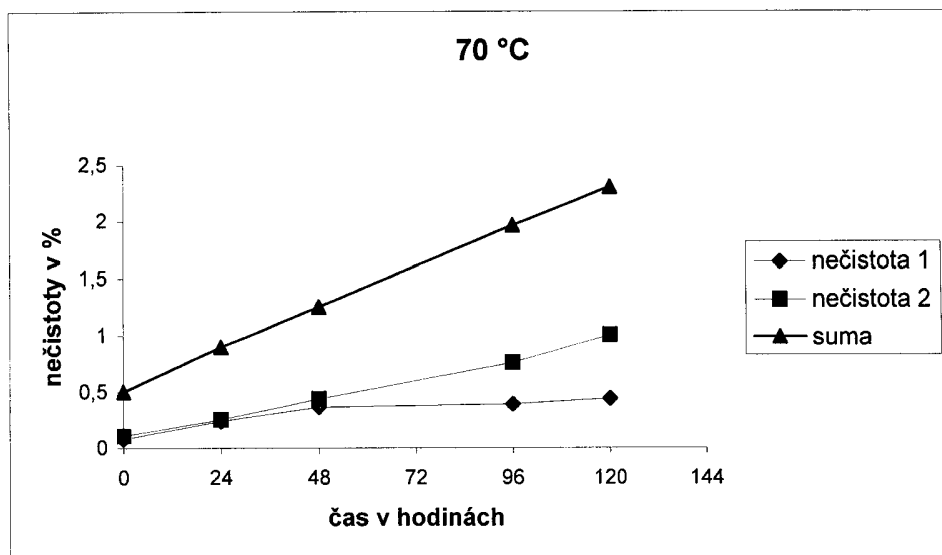
Obr. 2B



Obr. 2C



Obr. 2D



4/9