

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 962120 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **962120**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification

A61K 47/48 (2006.01)

A61K 47/40 (2006.01)

A61K 31/565 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **01.09.1995**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **20.05.1996**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **20.05.1996**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(86) Kansainvälinen hakemus - **01.09.1995 PCT/EP1995/003438**
Internationell ansökan - International
application

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

22.09.1994 GB 9419153

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Pharmacia AB, 171 97 Stockholm, SVERIGE, (SE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Martini, Alessandro, Italy, ITALIA, (IT)

2 • Maccari, Giuseppe, Italy, ITALIA, (IT)

3 • Muggetti, Lorena, Italy, ITALIA, (IT)

4 • Colombo, Giuseppe, Italy, ITALIA, (IT)

5 • Buzzi, Giovanni, Italy, ITALIA, (IT)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab, Iso Roobertinkatu 4 - 6 A, 00120 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Estramustiiniformulaatiot, joilla on parannetut farmaseuttiset ominais uudet

Estramustinformulat med förbättrade farmaceutiska egenskaper

Estramustiiniformulaatiot, joilla on parannetut farmaseuttiset ominaisuudet

5 Tämä keksintö koskee farmaseuttisia koostumuksia, jotka sisältävät estramustiinijohdannaisen ja syklodekstriiniä.

10 Syklodekstriinit (tästäälähin CD) ovat hyvin tunnettuja syklisiä oligosakkarideja, jotka koostuvat D-glukoositäh-teistä, ja joilla on sylinterin muotoinen ontelorakenne, johon voi liittyä erilaisia vierasmolekyylejä. Yksi syklodekstriinien mielenkiintoisimmista ominaisuuksista on-kin niiden kyky muodostaa sulkeumayhdisteitä tai komplekseja. Tämä vuorovaikutus riippuu suuresti vierasmolekyylin hydrofobisuudesta, lääkkeen ja CD:n välisestä steri-15 sestä estyneisyydestä ja CD:n ontelon koosta. Joka tapauksessa tämänkaltainen kompleksoituminen antaa lääkkeille uusia fysikaalis-kemiallisia ominaisuuksia, ja sitä käytetään laajalti farmaseuttisella alalla aktiivisten lääkeaineiden liukoisuuden ja stabiilisuuden paranta-20 miseksi [O. Bekers et al., Drug Dev. Ind. Pharm., 17, 1503 (1991); J. Szejtli, Pharm. Tech. Int., helmikuu 1991, 15], ja tämän seurauksena niiden hajoamisominaisuuksien ja biologisen hyötyosuuden parantamiseksi.

25 Yleisemmin lääke-CD-kompleksoitumista käytetään sellaisen aktiivisten molekyylien biologisen hyötyosuuden parantamiseksi, joilla on hyvin alhainen vesiliukoisuus mutta hyvä absorptionopeus biologisten kalvojen läpi [D. Duchene et al., STP Pharma, 323 (1985)]. Mainitut sulkeu-30 makompleksit valmistetaan tavallisesti liuoksessa, ja sitten kuivaamalla ne saadaan jauhemuodossa.

Useat menetelmät, kuten vaivaaminen [K. Uekama et al., Int. J. Pharm., 10, 1 (1982)], yhteissaostaminen [K. Uekama et al., Int. J. Pharm., 16, 327 (1983)], sumutus-35 kuivaus [H.P.R. Bootsma et al., Int. J. Pharm., 51, 213 (1989)], kylmäkuivaus [P. Chiesi et al., US-patentti

4,603,123, 29. heinäkuuta (1986)], ovat sopivia kiinteiden sulkeumayhdisteiden valmistamiseksi.

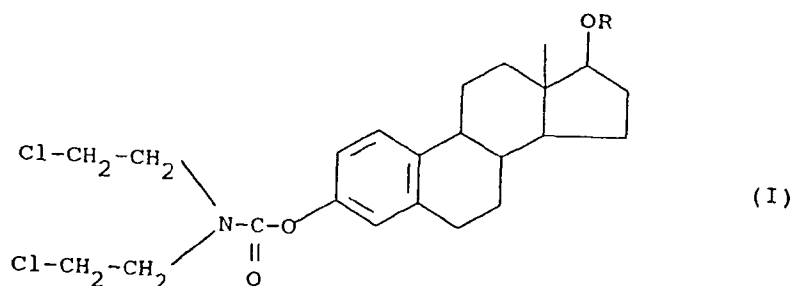
Joissakin tapauksissa kompleksin muodostuminen kiinteässä faasissa on termodynaamisesti spontaania ja inkluusoituminen voitaisiin saavuttaa normaalisti jauhamalla [C. Torricelli et al., Int. J. Pharm., 71, 19 (1991)].

Olemme nyt yllättäen havainneet, että tiettyjen lääkkeiden biologisia hyötyosuusominaisuuksia voidaan vielä parantaa CD:illä, myös sellaisilla molekyyलेillä, joilla on suuri vesiliukoisuus, ja jotka eivät teoriassa tarvitse mitään erityistä formulaatiosuunnittelua, jolla erityisesti olisi tarkoitus parantaa niiden liukoisuutta tai niiden liukenemisnopeutta terapeuttisesta annostusmuodosta.

Tämä keksintö koskee farmaseuttista koostumusta, joka sisältää estramustiinijohdannaisia ja syklodekstriiniä.

20

Keksinnön mukaiset estramustiinijohdannaiset ovat esimerkiksi kaavan I mukaisia yhdisteitä



30

jossa kaavassa R on $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-P-OH} \\ \parallel \\ \text{OH} \end{array}$ tai $\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{R}_1 \\ \parallel \quad | \\ \text{-C-CH-(CH}_2\text{)}_n\text{-NH}_2 \end{array}$,

jossa R₁ on C₁-C₄-alkyyli ja n on 0, 1 tai 2, ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja.

35

Erityisen edullisia estramustiinijohdannaisia ovat kaavan

I mukaiset yhdisteet, jossa kaavassa R on $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{P}-\text{OH} \\ | \\ \text{H} \end{array}$, so.

5 estramustiini-17-fosfaatti ja sen dinatriumsuola, so. estramustiini-17-dinatriumfosfaatti, tai jossa kaavassa

R on $\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{CH}_3 \\ || \quad | \\ -\text{C}-\text{CH}-\text{NH}_2 \end{array}$, so. estramustiini-17-L-alaninaatti ja sen metaanisulfonaattisuola, so. estramustiini-17-L-alaninaatti-metaanisulfonaatti.

10

Estramustiini-17-fosfaatti-dinatriumsuola (GB-patentti 1016959) on lääke, jota käytetään eturauhassyövän hoidossa, eniten sellaisten potilaiden hoidossa, joita ei enää voida hoitaa hormoneilla ja potilaiden, joilla on huono
 15 ennuste. Lääkettä käytetään ennen kaikkea potilaille, joilla tauti on levinnyt etäpesäkkeiden kautta. Koska kasvaimen koko pienenee, syövän aiheuttama kipu myös vähenee. Vaikka estramustiini-17-fosfaatti-dinatriumsuola on tehokas terapiassa ja se absorboituu maha-suolialueen
 20 seinämän läpi, sillä on voimakkaita rajoituksia annettaessa oraalisesti, mikä johtuu sen vuorovaikutuksesta ruokien ja juomien kanssa: lääke on annosteltava potilaan paastotessa, jotta voidaan välttää lääkkeen saostuminen uudelleen, jota indusoivat kationit ja erityisesti kal-
 25 siumionit [P.O. Gunnarsson et al., Europ. J. Clin. Pharmac., 38, 189 (1990)].

30

Tämä asia alentaa dramaattisesti lääkkeen biologista hyötyosuutta ja indusoi gastrointestinaalisia sivuvaikutuksia.

35

Estramustiini-17-L-alaninaatilla (EP-patenttihakemus 351561) on samat terapeuttiset indikaatiot kuin estramustiini-17-fosfaatti-dinatriumsuolalla ja aivan sama uudelleensaostumisen ongelma, vaikkakin anionisten aineiden, kuten kloori-ionien indusoima.

Tämä keksintö koskee yleisesti minkä tahansa CD:n, luonnollisen (α -CD, β -CD ja γ -CD), synteettisen tai semisynteettisen CD:n (kuten esimerkiksi hydroksipropyyli- β -CD tai dimetyyli- β -CD) tai dehydratoidun CD:n käyttöä [A. Martini et al., US-patentti 5,126,333, 30. kesäkuuta (1992)].

Erityisen edullisia syklodekstriineitä ovat β -syklodekstriini, hydroksipropyyli- β -syklodekstriini ja γ -syklodekstriini.

Meidän yllättävä havaintomme on se, että kun syklodekstriinit sekoitetaan estramustiini-17-fosfaatti-dinatriumsuolan kanssa, lääkkeen liukoisuus itsessään ei muutu merkittäväällä tavalla, mutta kationien indusoiman uudelleensaostumisen vaikutukset ovat varsin vähäiset, koska syklodekstriinit kykenevät naamioimaan estramustiini-17-fosfaatin ja kalsiumin tai muiden kationien vuorovaikutuskohdan.

Lääkkeen ja sopivan syklodekstriinin välisen kompleksin muodostuminen liuoksessa voi estää vapaan lääkeaineen tai lääkeaineen suolan uudelleensaostumisen fysiologisissa olosuhteissa. Tämä ilmiö voi olla hyvin edullinen lääkkeen annossa, koska lääkkeen biologinen hyötyosuus kasvaa riippumatta siitä onko potilas paastolla vai ei.

Sen lisäksi, että syklodekstriinit estävät estramustiini-17-fosfaatin uudelleensaostumisen kationien läsnäollessa, ne kykenevät yllättäen saamaan aikaan lääkkeen liikkumisen liuoksessa silloin kun esimerkiksi kalsiumia on läsnä liuotusaliustassa, ja liuottamaan uudelleen kalsiumin kanssa jo muodostuneen estramustiini-17-fosfaattisakan.

Syklodekstriinien on myös osoitettu olevan vuorovaikutuksessa estramustiini-17-L-alaninaatin kanssa estäen anionisten aineiden aiheuttaman uudelleensaostumisen.

Edelleen olemme huomanneet, että tässä hakemuksessa ei ole välttämätöntä muodostaa kompleksia lääkkeen ja syklodekstriinin välille kiinteässä olomuodossa, vaan riittää, että näitä kahta kemiallista ainetta annetaan yksinkertaisena fysikaalisena seoksena.

Lääkeaineen ja syklodekstriinin suhde voi vaihdella, esim. välillä 1:0,5 - 1:10 (moolisuhde). Edullinen moolisuhde on 1:1 - 1:4. Sopiva väli on 1:1 - 1:2.

Tämän keksinnön mukaista lääke-syklodekstriini-koostumusta sisältävä farmaseuttinen formulaatio, joka kuuluu keksinnön suojapiiriin, voidaan valmistaa tunnetuilla ja tavanomaisilla menettelytavoilla. Keksinnön mukaista lääke-syklodekstriinisysteemiä voidaan käyttää valmistettaessa kiinteitä, puolikiinteitä tai nestemäisiä formulaatioita oraalisesti annettaviksi, esim. tabletteja, kovia tai pehmeitä liivatekapseleita, annospusseja jne., lisäämällä yhtä tai useampaa farmaseuttisissa formulaatioissa yleisesti käytettävää lisäainetta tai ilman sitä. Läsne voi olla myös farmaseuttisesti hyväksyttäviä kantoaineita tai laimennusaineita.

Annostus riippuu potilaan iästä, painosta ja tilasta sekä antotavasta. Oraaliseen antoon sopiva annos ihmisille on esimerkiksi 50-1500 mg päivittäin.

Tämä keksintö koskee myös yllä määriteltä farmaseuttista koostumusta käytettäväksi terapeuttisessa hoitomenetelmässä ihmis- tai eläinruumiin hoitamiseksi, erityisesti kasvaimen hoitamiseksi.

Tämä keksintö esittää myös syklodekstriinin käytön sellaisen lääkkeen valmistuksessa, joka soveltuu estramustiini johdannaisen oraaliseksi antamiseksi potilaalle, jolloin mainittu lääke sisältää estramustiini johdannaista ja syklodekstriiniä, ja syklodekstriinin käytön kasvaimen

hoitamiseksi soveltuvan lääkkeen valmistuksessa, jolloin mainittu lääke sisältää estramustiini johdannaisia ja syklodekstriiniä.

- 5 Tämän keksinnön mukaista koostumusta voidaan käyttää menetelmässä kasvaimen hoitamiseksi tai ehkäisemiseksi, jossa menetelmässä potilaalle, joka kärsii kasvaimesta tai joka on altis kärsimään kasvaimesta, annetaan tehokas määrä koostumusta.

10

Seuraavat esimerkit on annettu ainoastaan keksinnön kuvaamiseksi paremmin, mutta niitä ei millään tavalla pidä katsoa keksinnön piiriä rajoittaviksi.

15 **Esimerkki 1**

HCl/KCl-puskurin ($I=0,1$) liuokseen, jonka pH oli 3,1 ja jossa oli 640 µg/ml estramustiini-17-fosfaatti-dinatrium-suolaa (EPS), lisättiin sopivia määriä kalsiumkloridia siten, että moolisuhde lääke:suola oli välillä 1:0 - 1:1.

- 20 Erät suodatettiin ja estramustiini-17-fosfaatti-natrium-suolan määrä liuoksessa määritettiin UV-spektroskopiolla. Tulokset on esitetty taulukossa 1.

Taulukko 1

25

EPS : CaCl ₂ moolisuhde	EPS liuoksessa
1 : 0	100 %
1 : 0,25	42 %
1 : 0,5	21 %
1 : 1	14 %

30

Esimerkki 2

HCl/KCl-puskurin ($I=0,1$) liuokseen, jonka pH oli 3,1 ja jossa oli noin 1 mg/ml estramustiini-17-fosfaatti-dinatrium-suolaa (EPS) ja eri määriä syklodekstriinejä: β-syklodekstriiniä (β-CD), 2-hydroksipropyli-β-syklodekstriiniä (HP-β-CD) tai γ-syklodekstriiniä (γ-CD), lisättiin

35

sopivia määriä kalsiumkloridia siten, että moolisuhde
 lääke:suola oli 1:1. Erät suodatettiin ja estramustiini-
 17-fosfaatti-dinatriumsuolan määrä liuoksessa määritet-
 tiin UV-spektroskopialla. Tulokset on esitetty taulukois-
 5 sa 2a, 2b ja 2c.

Taulukko 2a

EPS : β -CD : CaCl ₂ moolisuhde	EPS liuoksessa
1 : 0 : 1	16 %
1 : 1 : 1	52 %
1 : 2 : 1	90 %
1 : 3 : 1	100 %
1 : 4 : 1	100 %

Taulukko 2b

EPS : HP- β -CD : CaCl ₂ moolisuhde	EPS liuoksessa
1 : 0 : 1	16 %
1 : 1 : 1	54 %
1 : 2 : 1	78 %
1 : 3 : 1	100 %
1 : 4 : 1	100 %

Taulukko 2c

EPS : γ -CD : CaCl ₂ moolisuhde	EPS liuoksessa
1 : 0 : 1	16 %
1 : 1 : 1	52 %
1 : 2 : 1	87 %
1 : 3 : 1	100 %
1 : 4 : 1	100 %

Esimerkki 3

HCl/KCl-puskurin ($I=0,1$) liuokseen, jonka pH oli 3,1 ja jossa oli noin 1 mg/ml estramustiini-17-fosfaatti-dinatriumsuolaa (EPS) ja eri määriä syklodekstriinejä: β -syklodekstriiniä (β -CD), 2-hydroksipropyyli- β -syklodekstriiniä (HP- β -CD) tai γ -syklodekstriiniä (γ -CD), lisättiin sopivia määriä kalsiumkloridia siten, että moolisuhde lääke:suola oli 1:2. Erät suodatettiin ja estramustiini-17-fosfaatti-dinatriumsuolan määrä liuoksessa määritettiin UV-spektroskopiolla. Tulokset on esitetty taulukoissa 3a, 3b ja 3c.

Taulukko 3a

15

EPS : β -CD : CaCl ₂ moolisuhde	EPS liuoksessa
1 : 0 : 2	4 %
1 : 1 : 2	51 %
1 : 2 : 2	86 %
1 : 3 : 2	100 %
1 : 4 : 2	100 %

20

25

Taulukko 3b

EPS : HP- β -CD : CaCl ₂ moolisuhde	EPS liuoksessa
1 : 0 : 2	4 %
1 : 1 : 2	57 %
1 : 2 : 2	77 %
1 : 3 : 2	100 %
1 : 4 : 2	100 %

30

35

Taulukko 3c

	EPS : γ -CD : CaCl ₂ moolisuhde	EPS liuoksessa
5	1 : 0 : 2	4 %
	1 : 1 : 2	39 %
	1 : 2 : 2	56 %
	1 : 3 : 2	96 %
10	1 : 4 : 2	98 %

Esimerkki 4

HCl/KCl-puskurin (I=0,1) liuokseen, jonka pH oli 3,1 ja jossa oli noin 1 mg/ml estramustiini-17-fosfaatti-dinatriumsuolaa (EPS) ja eri määriä syklodekstriinejä: β -syklodekstriiniä (β -CD), 2-hydroksipropyli- β -syklodekstriiniä (HP- β -CD) tai γ -syklodekstriiniä (γ -CD), lisättiin sopivia määriä kalsiumkloridia siten, että moolisuhde lääke:suola oli 1:4. Erät suodatettiin ja estramustiini-17-fosfaatti-dinatriumsuolan määrä liuoksessa määritettiin UV-spektroskopiolla. Tulokset on esitetty taulukoissa 4a, 4b ja 4c.

Taulukko 4a

	EPS : β -CD : CaCl ₂ moolisuhde	EPS liuoksessa
25	1 : 0 : 4	4 %
	1 : 1 : 4	48 %
30	1 : 2 : 4	81 %
	1 : 3 : 4	100 %
	1 : 4 : 4	100 %

35

Taulukko 4b

	EPS : HP- β -CD : CaCl ₂ moolisuhde	EPS liuoksessa
5	1 : 0 : 4	4 %
	1 : 1 : 4	49 %
	1 : 2 : 4	61 %
	1 : 3 : 4	77 %
10	1 : 4 : 4	100 %

Taulukko 4c

	EPS : γ -CD : CaCl ₂ moolisuhde	EPS liuoksessa
15	1 : 0 : 4	4 %
	1 : 1 : 4	30 %
	1 : 2 : 4	65 %
	1 : 3 : 4	92 %
20	1 : 4 : 4	100 %

Esimerkki 5

HCl/KCl-puskurin (I=0,1) liuokseen, jonka pH oli 3,1 ja jossa oli noin 1 mg/ml estramustiini-17-fosfaatti-dinatriumsuolaa (EPS) ja 1 mooli kalsiumkloridia EPS-moolia kohti, lisättiin eri määriä syklodekstriinejä: β -syklodekstriiniä (β -CD), 2-hydroksipropyli- β -syklodekstriiniä (HP- β -CD) tai γ -syklodekstriiniä (γ -CD), siten että moolisuhde lääke:syklodekstriini oli 1:0 - 1:4, syklodekstriinien liuottamisominaisuuksien arvioimiseksi siitä, miten ne liuottavat ennalta muodostuneen EPS-kalsiumsakan. Erät suodatettiin ja estramustiini-17-fosfaatti-dinatriumsuolan määrä liuoksessa määritettiin UV-spektroskopiolla. Tulokset on esitetty taulukoissa 5a, 5b ja 5c.

Taulukko 5a

	EPS : CaCl ₂ : β-CD moolisuhde	EPS liuoksessa
5	1 : 1 : 0	16 %
	1 : 1 : 2	77 %
	1 : 1 : 3	83 %
	1 : 1 : 4	95 %

10

Taulukko 5b

	EPS : CaCl ₂ : HP-β-CD moolisuhde	EPS liuoksessa
15	1 : 1 : 0	16 %
	1 : 1 : 2	65 %
	1 : 1 : 3	67 %
	1 : 1 : 4	73 %

20

Taulukko 5c

	EPS : CaCl ₂ : γ-CD moolisuhde	EPS liuoksessa
25	1 : 1 : 0	16 %
	1 : 1 : 2	64 %
	1 : 1 : 3	68 %
30	1 : 1 : 4	75 %

Esimerkki 6

HCl/KCl-puskurin (I=0,1) liuokseen, jonka pH oli 3,1 ja jossa oli noin 1 mg/ml estramustiini-17-fosfaatti-dinatriumsuolaa (EPS) ja 2 moolia kalsiumkloridia EPS-moolia kohti, lisättiin eri määriä syklodekstriinejä: β-syklodekstriiniä (β-CD), 2-hydroksipropyli-β-syklodekstriiniä (HP-β-CD) tai γ-syklodekstriiniä (γ-CD), siten että moolisuhde lääke:syklodekstriini oli 1:0 - 1:4, syklodekst-

40

riinien liuottamisominaisuuksien arvioimiseksi siitä, miten ne liuottavat ennalta muodostuneen EPS-kalsiumsakan. Erät suodatettiin ja estramustiini-17-fosfaatti-dinatriumsuolan määrä liuoksessa määritettiin UV-spektroskopiolla. Tulokset on esitetty taulukoissa 6a, 6b ja 6c.

Taulukko 6a

EPS : CaCl ₂ : β-CD moolisuhde	EPS liuoksessa
1 : 2 : 0	4 %
1 : 2 : 1	52 %
1 : 2 : 2	66 %
1 : 2 : 3	74 %
1 : 2 : 4	84 %

Taulukko 6b

EPS : CaCl ₂ : HP-β-CD moolisuhde	EPS liuoksessa
1 : 2 : 0	4 %
1 : 2 : 1	52 %
1 : 2 : 2	59 %
1 : 2 : 3	63 %
1 : 2 : 4	65 %

Taulukko 6c

EPS : CaCl ₂ : γ-CD moolisuhde	EPS liuoksessa
1 : 2 : 0	4 %
1 : 2 : 1	41 %
1 : 2 : 2	51 %
1 : 2 : 3	57 %
1 : 2 : 4	62 %

Esimerkki 7

HCl/KCl-puskurin ($I=0,1$) liuokseen, jonka pH oli 3,1 ja jossa oli noin 1 mg/ml estramustiini-17-fosfaatti-dinatriumsuolaa (EPS) ja 4 moolia kalsiumkloridia EPS-moolia kohti, lisättiin eri määriä syklodekstriinejä: β -syklodekstriiniä (β -CD), 2-hydroksipropyli- β -syklodekstriiniä (HP- β -CD) tai γ -syklodekstriiniä (γ -CD), siten että moolisuhde lääke:syklodekstriini oli 1:0 - 1:4, syklodekstriinien liuottamisominaisuuksien arvioimiseksi siitä, miten ne liuottavat ennalta muodostuneen EPS-kalsiumsakan. Erät suodatettiin ja estramustiini-17-fosfaatti-dinatriumsuolan määrä liuoksessa määritettiin UV-spektroskopiolla. Tulokset on esitetty taulukoissa 7a, 7b ja 7c.

15 Taulukko 7a

EPS : CaCl ₂ : β -CD moolisuhde	EPS liuoksessa
1 : 4 : 0	4 %
1 : 4 : 1	50 %
1 : 4 : 2	64 %
1 : 4 : 3	69 %
1 : 4 : 4	79 %

25

Taulukko 7b

EPS : CaCl ₂ : HP- β -CD moolisuhde	EPS liuoksessa
1 : 4 : 0	4 %
1 : 4 : 1	49 %
1 : 4 : 2	56 %
1 : 4 : 3	59 %
1 : 4 : 4	63 %

35

Taulukko 7c

	EPS : CaCl ₂ : γ -CD moolisuhde	EPS liuoksessa
5	1 : 4 : 0	4 %
	1 : 4 : 1	45 %
	1 : 4 : 2	50 %
	1 : 4 : 3	55 %
10	1 : 4 : 4	61 %

Esimerkki 8

Suoritettiin liuotusnopeuskoe, jossa verrattiin markki-
noilla jo olevan estramustiini-17-fosfaatti-dinatrium-
suolaformulaation, jossa ei ole syklodekstriiniä, ja moo-
lisuhteessa 1:2 estramustiini-17-fosfaatti-dinatrium-
suolaa ja hydroksipropyli- β -syklodekstriiniä (EPS/HP- β -
CD) sisältävän formulaation vaikutuksia. Käytettiin USP
XXII n:o 1 -liuotusnopeuskoetta (korimenetelmä) upotus-
olosuhteissa, 37 °C, 100 rpm, HCl/KCl-puskuri, pH 3,1
(I=0,1), jolloin liuotusalustaan lisättiin 1 mooli kal-
siumkloridia lääkeainemoolia kohti. Tulokset on esitetty
taulukossa 8.

25 Taulukko 8

Aika (minuuttia)	Prosenttia liuoksessa	
	EPS	EPS/HP- β -CD
30	10,0	94

30

Esimerkki 9

Suoritettiin liuotusnopeuskoe, jossa verrattiin eri est-
ramustiini-17-fosfaatti-dinatriumsuolaformulaatioiden
(EPS) vaikutuksia, jotka formulaatiot sisälsivät eri syk-
lodekstriinejä: β -syklodekstriiniä (β -CD), 2-hydroksipro-
pyyli- β -syklodekstriiniä (HP- β -CD), γ -syklodekstriiniä

35

(γ -CD), tai dehydratoitua β -syklodekstriiniä (de- β -CD) moolisuhteessa 1:2 lääkkeeseen nähden. Käytettiin USP XXII n:o 1 -liuotusnopeuskoetta (korimenetelmä) upotusolosuhteissa, 37 °C, 100 rpm, HCl/KCl-puskuri, pH 3,1 (I=0,1), jolloin liuotusalustaan lisättiin 1 mooli kalsiumkloridia lääkeainemoolia kohti. Tulokset on esitetty taulukossa 9.

Taulukko 9

10

Aika (min)	Prosenttia liuoksessa			
	EPS:CD moolisuhteessa 1:2 plus			
	β -CD	HP- β -CD	γ -CD	de- β -CD
30	100	100	100	100

15

Esimerkki 10

Suoritettiin liuotusnopeuskoe, jossa verrattiin eri est-ramustiini-17-fosfaatti-dinatriumsuolaformulaatioiden (EPS) vaikutuksia, jotka formulaatiot sisälsivät eri syk-
 20 lodekstriinejä: β -syklodekstriiniä (β -CD) tai 2-hydroksi-propyyli- β -syklodekstriiniä (HP- β -CD), moolisuhteessa 1:2 lääkkeeseen nähden. Käytettiin USP XXII n:o 1 -liuotusnopeuskoetta (korimenetelmä) upotusolosuhteissa, 37 °C, 100 rpm, fosfaattipuskuri, pH 6,8 (I=0,1), jolloin liuotus-
 25 alustaan lisättiin 1 mooli kalsiumkloridia lääkeainemoolia kohti. Tulokset on esitetty taulukossa 10.

Taulukko 10

30

Aika (min)	Prosenttia liuoksessa	
	EPS:CD moolisuhteessa 1:2 plus	
	β -CD	HP- β -CD
30	93	100

35

Esimerkki 11

Suoritettiin liuotusnopeuskoe, jossa verrattiin eri est-
 ramustiini-17-fosfaatti-dinatriumsuolaformulaatioiden
 (EPS) vaikutuksia, jotka formulaatiot sisälsivät eri syk-
 5 lodekstriinejä: β -syklodekstriiniä (β -CD) tai 2-hydroksi-
 propyyli- β -syklodekstriiniä (HP- β -CD), moolisuhteessa 1:2
 lääkkeeseen nähden. Käytettiin USP XXII n:o 1 -liuotusno-
 peuskoetta (korimenetelmä) upotusolosuhteissa, 37 °C, 100
 10 rpm, HCl/KCl-puskuri, pH 3,1 (I=0,1), jolloin liuotus-
 alustaan lisättiin 5 moolia kalsiumkloridia lääkeainemoo-
 lia kohti. Tulokset on esitetty taulukossa 11.

Taulukko 11

15

Aika (min)	Prosenttia liuoksessa	
	EPS:CD moolisuhteessa 1:2 plus	
	β -CD	HP- β -CD
30	100	100

Patenttivaatimukset

1. Farmaseuttinen koostumus, tunnettu siitä, että se sisältää estramustiinijohdannaista ja syklodekstriiniä.
5
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen farmaseuttinen koostumus, tunnettu siitä, että estramustiinijohdannainen on estramustiini-17-fosfaatti tai estramustiini-17-fosfaatti-dinatriumsuola.
10
3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen farmaseuttinen koostumus, tunnettu siitä, että estramustiinijohdannainen on estramustiini-17-L-alaninaatti tai estramustiini-17-L-alaninaatti-metaanisulfonaattisuola.
15
4. Jonkin patenttivaatimuksista 1-3 mukainen farmaseuttinen koostumus, tunnettu siitä, että syklodekstriini on α -syklodekstriini, β -syklodekstriini, γ -syklodekstriini, osittain eetteröity β -syklodekstriini tai dimetyyli- β -syklodekstriini.
20
5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen farmaseuttinen koostumus, tunnettu siitä, että syklodekstriini on β -syklodekstriini.
25
6. Patenttivaatimuksen 4 mukainen farmaseuttinen koostumus, tunnettu siitä, että syklodekstriini on hydroksipropyli- β -syklodekstriini.
- 30 7. Patenttivaatimuksen 4 mukainen farmaseuttinen koostumus, tunnettu siitä, että syklodekstriini on γ -syklodekstriini.
- 35 8. Patenttivaatimuksen 4 mukainen farmaseuttinen koostumus, tunnettu siitä, että syklodekstriini on dehydratoitu syklodekstriini.

9. Jonkin patenttivaatimuksista 1-8 mukainen farmaseuttinen koostumus, tunnettu siitä, että estramustiini johdannaisen ja syklodekstriinin moolisuhde on 1:0,5 - 1:10.
- 5 10. Jonkin patenttivaatimuksista 1-9 mukainen farmaseuttinen koostumus, tunnettu siitä, että se sisältää lisäksi farmaseuttisesti hyväksyttävää kantoainetta tai laimenninta.
- 10 11. Jonkin edellisistä patenttivaatimuksista mukainen farmaseuttinen koostumus käytettäväksi hoitomenetelmässä ihmis- tai eläinruumiin terapeuttiseksi hoitamiseksi.
12. Jonkin patenttivaatimuksista 1-10 mukainen farmaseuttinen koostumus käytettäväksi kasvaimen hoitamiseksi.
- 15 13. Syklodekstriinin käyttö sellaisen lääkkeen valmistamiseksi, joka soveltuu estramustiini johdannaisen oraaliseen annostukseen potilaalle, jolloin lääke sisältää estramustiini johdannaista ja syklodekstriiniä.
- 20 14. Syklodekstriinin käyttö estramustiini johdannaisen saostumisen inhiboimiseksi maha-suolialueella, sellaisen lääkkeen valmistuksessa, joka soveltuu estramustiini johdannaisen oraaliseen annostukseen potilaalle.
- 25 15. Syklodekstriinin käyttö kasvaimen hoitoon käytettävän lääkkeen valmistamiseksi, joka lääke sisältää estramustiini johdannaista ja syklodekstriiniä.



Missing part