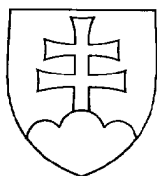


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

279 869

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl. 6:

A 61K 31/16
A 61K 31/17
A 61K 31/255

- (21) Číslo prihlášky: **3176-92**
(22) Dátum podania: **20.10.92**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **07/781 436**
(32) Dátum priority: **23.10.91**
(33) Krajina priority: **US**
(40) Dátum zverejnenia: **08.11.95**
(45) Dátum zverejnenia udelenia vo Vestníku: **13.04.99**
(86) Číslo PCT:

(73) Majiteľ patentu: Bristol-Myers Squibb Company, New York, NY, US;

(72) Pôvodca vynálezu: Alexander Robert Lee, Evansville, IN, US;
Behme Robert Joseph, Newburgh, IN, US;
Scott Joseph Artur, Evansville, IN, US;
Brooke Dana, Evansville, IN, US;

(54) Názov vynálezu: **Farmaceutický lyofilizovaný prípravok na báze ifosfamidu so zvýšenou stabilitou a spôsob jeho výroby**

(57) Anotácia:
Farmaceutický lyofilizovaný prípravok na báze ifosfamidu so zvýšenou stabilitou obsahujúci ako primárny excipient močovinu a prípadne ešte sodnú soľ kyseliny 2-merkaptotetánsulfónovej sa pripraví modifikovaným lyofilizačným postupom za vzniku produktu so zvýšenou tepelnou stálosťou a predĺženou životnosťou pri skladovaní.

Oblasť techniky

Vynález sa týka lyofilizovaného ifosfamidového prípravku so zlepšenými vlastnosťami v porovnaní so známymi farmaceutickými prípravkami a lyofilizátmi a spôsobu jeho výroby.

Doterajší stav techniky

Ifosfamid je chemicky 3-(2-chloretyl)-2-(chloretylamino)-tetrahydro-2H-1,3,2-oxazafosforin-2-oxid a patrí do skupiny oxazafosforínov, ako alkylujúcich cytostatických antitumorových činidiel. Ifosfamid bol zahrnutý do série cytostatických látok, opisovaných a nárokováných Arnoldom a spol. v americkom patentovom spise 3 732 340 z 8.5.1973.

Ifosfamid sa rozpúšťa vo vode mierne nad 10 % hmotnostných. Vodný roztok je však stály len niekoľko dní, pokiaľ sa uchováva pri izbovej teplote. Bezvodá forma ifosfamid je biely kryštalický prášok, rozpúšťajúci sa v rozmedzí 48-51 °C. Pretože bezvodá pevná forma sa začína topiť pod zodpovedajúcim bodom topenia, a je i hygroskopická, je potrebné zlúčeninu chrániť tak pred vyššou teplotou ako i pred vlhkosťou. Ešte ďalšie problémy sú spojené s touto látkou so zreteľom na jej charakteristické vlastnosti, takže boli opisované tak uvádzané nové postupy úpravy farmaceutických prípravkov, ako i zlepšovanie postupov výroby.

V americkom patentovom spise 4 882 452 z 21.11.1989 (Engel a spol.) je opísaný osobitne charakterizovaný kryštalický ifosfamid a spôsob jeho prípravy. Táto forma ifosfamid sa vyznačuje lepšimi vlastnosťami so zreteľom na pohyblivosť suchej formy pri presypávaní, čo umožňuje ľahšie plnenie ampuliek bezvodou formou tejto účinnej látky.

Sauerbier a spol. opisujú v americkom patentovom spise 4 952 572 zatavené ampulky s koncentrovanými nevodnými roztokmi ifosfamid na ďalšie riedenie vodou na parenterálne podávanie.

So zreteľom na také problémy, ako je krátkodobé uchovávanie takých pevných foriem či roztokov ifosfamid v priehradke boli opísané lyofilizované prípravky s tým, že majú podstatne zvýšenú životnosť pri skladovaní, pričom sa osobitne výborne hodia na prípravu injekčných roztokov ifosfamid.

Sauerbier a spol. opisuje v európskej patentovej prihláške 265 812 zo 4.5.1988 lyofilizované ifosfamidové-hexitolové prípravky. O tých sa tvrdí, že sú výhodnejšie v porovnaní s kryštalickým ifosfamidom na plnenie ampuliek na ďalšie použitie. V týchto lyofilizovaných prípravkoch sa výhodne používa ako hexitolová zložka mannitol. Sauerbier a spol. opisujú a nárokovujú si tiež v americkom patentovom spise 4 959 215 lyofilizované ifosfamid-hexitolové prípravky obsahujúce navyše sodnú soľ kyseliny 2-merkaptoetánsulfónovej, ktorej funkciou je ochrana močových ciest. Ako výhodný hexitol sa opäť používa mannitol.

Alexander a spol. opísal už predtým v americkom patentovom spise 4 537 883 hydrátované mannitolové lyofilizáty, obsahujúce oxazafosforín a cyklofosfamid. Opisuje sa, že v takýchto prípravkoch je ako primárny excipient močovina nevhodná. Alam a spol. opísal v americkom patentovom spise 5 036 060 lyofilizované prípravky bez

mannitolu s obsahom cyklofosfamid, kde sa používa ako primárny excipient chlorid sodný.

Lyofilizované prípravky podľa tohto vynálezu, obsahujúce ifosfamid, močovinu a prípadne sodnú soľ kyseliny 2-merkaptoetánsulfónovej, sa vyznačujú zlepšenou stabilitou a podstatne zvýšenou rozpustnosťou a tiež lepším vzhľadom v porovnaní so suchými ifosfamidovými práškami, nevodnými koncentrovanými roztokmi alebo predchádzajúcimi lyofilizovanými prípravkami. V žiadnom prípade sa nedaľo vopred očakávať, že by močovina ako primárny excipient spôsobila vyššiu stabilitu ifosfamidových lyofilizátov v porovnaní s inými excipientmi, osobitne s látkami zo skupiny hexitolov. Alexander a spol. opisujú v americkom patentovom spise 4 537 883, že v lyofilizovaných cyklofosfamidových prípravkoch je mannitol podstatne výhodnejší ako excipient v porovnaní s močovinou ako i ďalšími farmaceutickými excipientmi. Za osobitne výhodnú považuje v opise Sauerbier a spol. prítomnosť hexitolov, zvlášť mannitolu ako primárneho excipientu ifosfamidových lyofilizovaných prípravkov.

Podstata vynálezu

Tento vynález sa týka zlepšených pevných farmaceutických prípravkov s obsahom ifosfamid. Tieto zlepšené prípravky sú lyofilizáty, obsahujúce ako hlavný excipient močovinu. Ochrana močových ciest, teda sodná soľ kyseliny 2-merkaptoetánsulfónovej, sa môže tiež pridávať do zlepšených lyofilizátov. Tieto vylepšené lyofilizátové prípravky sa vyznačujú vyššou tepelnou stálosťou, lepšie sa rozpúšťajú a majú tiež lepší vzhľad pri skladovaní v porovnaní so skôr opisovanými ifosfamidovými prípravkami, rátať medzi ne iné lyofilizátové prípravky a to obzvlášť pri vyššej teplote. Zlepšenie vlastností lyofilizátových prípravkov pri použití močoviny ako primárneho excipientu je neočakávané, hlavne s prihliadnutím na predchádzajúce pokusy s ifosfamidom a našou predchádzajúcou prácou s oxazafosforíncyklofosfamidom. Spôsob prípravy ifosfamid-močovinových lyofilizátov bol vyvinutý so zreteľom na najvyššiu možnú stálosť lyofilizovaného ifosfamid.

Terapeuticky účinná zložka tohto vynálezu, ifosfamid, je veľmi dobre známa látka a veľmi často sa používa ako protirakovinový liek. Akokoľvek je ifosfamid cennou látkou na úseku chemoterapie rakoviny, boli zaznamenané početné problémy so zreteľom na fyzikálno-chemické vlastnosti ifosfamid. Veľké problémy sú hlavne kvôli hygroskopickosti ifosfamid a jeho rozplývavosťou pri veľkej vlhkosti, čo spôsobuje problémy pri príprave, preprave, skladovaní a rekonštituovaní roztokov. Pri každom z týchto stupňov musí byť ifosfamid uskladňovaný pri nízkej relatívnej vlhkosti. Ifosfamidové roztoky nie sú vhodné stále, hlavne so zreteľom na solvolytické postupy, ktorými sa molekula ifosfamid odbúrava. Použitie nevodných/nehydrolyzujúcich rozpúšťadiel na prípravu roztokov ako produktov je komplikované ich prítomnosťou v konečnom roztoku určenom na parenterálne použitie a môže tu ísť i o bezpečnostné problémy.

Použitie farmaceutických lyofilizovaných prípravkov oxazafosforínov v ampulkách alebo zatavených fliačikách predstavuje významné zlepšenie v porovnaní so skoršími farmaceutickými prípravkami týchto protirakovinových činidiel. Zaradenie lyofilizačného postupu dovoľuje ľahšiu výrobu pevných oxazafosforínových prípravkov v zatave-

ných ampulkách na ďalšie rekonštituovanie sterilného roztoku. Lyofilizované prípravky sa rovnako vyznačujú vyššou stálosťou pri skladovaní, ako i lepším rozpúšťaním v porovnaní s predchádzajúcimi pevnými dávkovacími formami. Lyofilizované prípravky podľa tohto vynálezu sa teda vyznačujú neočakávaným zlepšením fyzikálnej a chemickej stálosti pri zvýšenej teplote a životnosti v priehradkách v porovnaní so staršími (skoršími) prípravkami ifosfamidu, ako i prípravkami, obsahujúcimi kombináciu ifosfamidu a sodnej soli kyseliny 2-merkaptotetrasulfónovej.

Tento vynález je výsledkom práce, ktorá bola uskutočňovaná s úmyslom zistiť, či fyzikálne vlastnosti, najmä stálosť pri skladovaní na priehradke a teplotná stabilita sa môže zvýšiť lyofilizovaným ifosfamidovým prípravkom. Počiatočný stupeň tohto výskumu zahŕňoval vyhodnocovanie spôsobilosti a vhodnosti lyofilizovaných častí, vzniknutých lyofilizovaním rôznych ifosfamidových prípravkov a excipientov. Pri tomto vyhodnocovaní boli pozorované niektoré charakteristické vlastnosti lyofilizovaných častí, vrátane v to pôvodný tvar, zmršťovanie alebo spekanie, sfarbenie, homogenita, morfológia, pevnosť a kryštalickosť. Potom boli sledované charakteristické javy pri rozpúšťaní prototypov a tie zahŕňovali rýchlosť rozpúšťania, dokonalosť a úplnosť rozpustenia, ako i charakteristiku vzniknutého roztoku, napr. čírosť a sfarbenie.

Druhá fáza výskumu zahŕňovala krátkodobé urýchlené štúdie stability prípravkov, zvolených na základe ich vyhodnotenia v prvej fáze výskumu. Testované excipienty, ktoré nepokročili do stupňa dvoch vyhodnotení, zahŕňovali laktózu, polyvinylpyrrolidon (PVP), glukózu, natriumbikarbonát, uhličitan sodný a vinnu kyselinu. Lyofilizované prípravky, obsahujúce mannitol, glycin alebo močovinu ako primárny excipient boli zvolené pre stupeň dvoch testov stability. Lyofilizované prípravky s mannitolom alebo glycinom ako primárnych excipientov žltli alebo aj strácali svoju účinnosť v priebehu krátkodobých štúdií stability, uskutočňovaných pri obvyklej izbovej teplote, teda v rozmedzí 24 až 27°C, ostávala chemická i fyzikálna stabilita prípravkov s mannitolom a glycinom nezmenená počas asi 39 týždňov. Po roku skladovania zožltli lyofilizované prípravky obsahujúce mannitol alebo glycin. Lyofilizované prípravky, obsahujúce ako primárne excipient močovinu nežltli, bez toho, aby sa prejavila nejaká očividná strata účinnosti počas skladovania za najrôznejších podmienok.

Zlepšená stabilita lyofilizátov s močovinou a ifosfamidom v porovnaní s tými, ktoré obsahovali mannitol či glycin bola celkom očividná, keď bolo nečakane zistené, že tieto lyofilizáty je tiež možné skladovať pri teplote 60 °C počas 3 mesiacov bez viditeľnej zmeny vzhľadu či mohutnosti účinku. A to bolo osobitne prekvapujúce, pretože teplota 60 °C je o 10 °C vyššia, než je bežná teplota ifosfamidu. V porovnaní s týmto zistením lyofilizované prípravky s mannitolom a glycinom sa vyznačujú podstatnými fyzikálnymi zmenami, ako i stratou účinnosti pri 40°C, teda 10 °C pod bežnou teplotou ifosfamidu. Na porovnanie: výhodné lyofilizované prípravky podľa tohto vynálezu obsahujúce ifosfamid a močovinu približne v rovnakých hmotnostných pomeroch, sa v podstate nezmenili po skladovaní najmenej rok pri 35 °C a 26 týždňov pri 40 °C.

Zlepšené ifosfamidové lyofilizované prípravky podľa tohto vynálezu sa vyznačujú zvýšenou teplotnou a skladovacou stálosťou, pričom sa ďalej vyznačujú lepšou rozpustnosťou bez toho, aby sa prejavili zmeny vzhľadu. Vše-

obecne povedané, tieto zlepšené prípravky obsahujú hmotnostne od asi 0,3 do 5 dielov močoviny na 1 hmotnostný diel ifosfamidu. Výhodné prípravky obsahujú asi 0,8-1,5 hmotnostných dielov močoviny na každý hmotnostný diel ifosfamidu a najvýhodnejšie asi tak rovnaké hmotnostné podiely močoviny a ifosfamidu.

Tieto zlepšené lyofilizované prípravky ifosfamidu s močovinou je možné ďalej modifikovať pridávaním menších podielov iných excipienčných materiálov, ďalších vhodných farmaceutických prísad alebo pridávaním množstva detoxifikačného činidla močových ciest sodnej soli kyseliny 2-merkaptotetrasulfónovej. Takto sa chemicky opisuje látka, všeobecne označovaná ako mesna. Z tohto hľadiska lyofilizované prípravky obsahujúce hmotnostne asi od 0,1 do 1 dielu sodnej soli kyseliny 2-merkaptotetrasulfónovej a hmotnostne asi od 0,3 do 5 dielov močoviny na každý hmotnostný diel ifosfamidu sú považované za súčasť tohto vynálezu.

Ďalší predmet tohto vynálezu sa týka použitia pomalých lyofilizačných postupov na prípravu lyofilizovaných prípravkov s obsahom močoviny a ifosfamidu. Výsledkom tohto postupu je naozaj minimálne zmrštenie lyofilizovaných častí, pričom toto zmrštenie bolo už pozorované pri lyofilizovaných prípravkoch s obsahom močoviny a oxazafosforínu. Ovládanie zmrštenia a nežltnutia týchto zlepšených lyofilizovaných prípravkov značne prispieva k lepšiemu vzhľadu farmaceutického produktu. S prihliadnutím na výrobu týchto zlepšených lyofilizovaných prípravkov s močovinou sa zistilo, že sa kontrolovaním rýchlosti zmrazovania roztoku pred lyofilizovaním minimalizujú zmršťovacie problémy, ktoré sa predtým objavovali pri močovinných lyofilizátoch. Osobitne zvolené postupy lyofilizácie, tak ako tu boli použité so zreteľom na dosiahnutie zlepšeného vzhľadu lyofilizovaných prípravkov s močovinou, sú podrobne opisované v pripojených špecifických príkladoch.

Zlepšené lyofilizované prípravky podľa tohto vynálezu sa vyrábajú rozpúšťaním ifosfamidu a močoviny, prípadne ešte menšieho množstva ďalšieho vhodného farmaceutického excipientu a/alebo sodnej soli kyseliny 2-merkaptotetrasulfónovej a to vo vode s vyhovujúcou kvalitou. Tieto vodné roztoky potom obsahujú hmotnostne od 4,1 do 10,0 % ifosfamidu a 1,2 až 20,0 % močoviny na objem vody, prípadne sa pridáva na rovnaký objem vody hmotnostne od 0,4 do 4 % sodnej soli kyseliny 2-merkaptotetrasulfónovej. Ďalej sa môžu pridať navyše ďalšie farmaceuticky vhodné pomocné látky, ako sú excipienty, pufre, konzervačné činidlá a pod. Tie sa môžu pridávať do roztoku v menších množstvách a nijako sa tým nevybočí z rozsahu tohto vynálezu. Hoci je voda výhodným rozpúšťadlom na získanie konečného roztoku, je možné použiť akékoľvek hydroalkoholické či iné, farmaceuticky vhodné rozpúšťadlo.

Roztok určený na lyofilizáciu sa čistí bežným postupom filtráciou pri použití mikrobiálnych retenčných filtrov a dusíka ako plynu na stlačenie pod filtrom. Filtračne sterilizovaný roztok sa potom asepticky plní do sterilných obalov vhodnej veľkosti, čo dovoľuje rekonštituovať roztok pridaním vody na žiadaný objem v požadovanej koncentrácii ifosfamidu na ďalšie použitie. Ako typický príklad je možné uviesť zatavené ampulky s obsahom dostatočného množstva roztoku tak, aby 1,0 g až 3,0 g ifosfamidu pripadalo na jednu ampulku.

Po tomto postupe plnenia sa ampulky s pripojeným ale otvoreným uzáverom umiestnia na táckach a zmrazia sa v

zodpovedajúcom priestore pri teplote asi - 40 °C a zmrazený roztok sa ďalej lyofilizuje týmto postupom: najprv sa teplota upraví asi na 0 °C a vákuum sa udržiava na hodnote asi 65 Pa pri kondenzačnej teplote asi -60 °C, prípadne aj nižšej.

Po ukončení prvého sušenia (obvykle 24 až 48 hodín) sa teplota zvýši asi na 25 - 28 °C a vákuum sa zníži na 13,3 Pa, prípadne aj menej. Za týchto podmienok sušenia sa pokračuje, až sa zostávajúca vlhkosť lyofilizátu zníži na hladinu, kedy je už ifosfamid chemicky stály. Obvykle trvá druhý stupeň sušenia 24 až 36 hodín.

Lyofilizované prípravky ifosfamidu s močovinou alebo ifosfamidu s močovinou a sodnou soľou kyseliny 2-merkaptotetánsulfónovej, určenej do obchodu, typicky obsahujú asi medzi 500 mg až 5 g, výhodne asi 1 g až 3 g ifosfamidu na jednotku. Množstvo sodnej soli kyseliny 2-merkaptotetánsulfónovej v dávkovacej jednotke lyofilizovanej formy bude obvykle tvoriť asi 100 mg až 3 g. Silnejšie dávkovacie formy zlepšených lyofilizovaných prípravkov ifosfamidu s močovinou sú rovnako možné a tvoria ďalší predmet tohto vynálezu. Dávkovacie formy budú potom obsahovať lyofilizovaný ifosfamidový prípravok označený supra a to vo vhodnom obale, obvykle ampulke, ale tiež väčšej ampule, injekčnej striekačke alebo v akomkoľvek inom vonkajšom obale, určenom na rekonštituovanie, prípadne je pridané balenie s intravenóznym alebo parenterálnym roztokom. Ako vhodný obal sa myslí taký, ktorý zabezpečuje sterilné prostredie ako je to v prípade sklenenej ampulky, ktorá môže byť sterilne uzatvorená zátkou. Pojem vhodný obal zahŕňa tiež vhodnú veľkosť s prihliadnutím na objem roztoku, čo sa má dosiahnuť pri rekonštituovaní roztoku zlepšeného lyofilizovaného ifosfamidového prípravku. Hoci také obaly budú obvykle zo skla, môžu to byť aj obaly z iného materiálu pokiaľ nereagujú so zložkami lyofilizátu. Uzáver, typická zátk a výhodne sterilná kaučuková zátk alebo obdobný uzáver, ktorý zaručuje hermetické uzatvorenie, bude rovnako umožňovať pridávanie riedidla, ako je sterilná voda na rekonštituovanie ifosfamidového roztoku. Výhodná dávkovacia forma zlepšeného ifosfamidového lyofilizovaného prípravku v ampulke bude obsahovať asi od 10 do 250 ml a výhodne asi od 25 do asi 100 ml objemovej kapacity. Je celkom pochopiteľné, že menšie či väčšie dávkovacie formy je možné ľahko upôsobiť ako časť tohto vynálezu.

Lyofilizované prípravky ifosfamidu a močoviny a ifosfamidu, močoviny a sodnej soli kyseliny 2-merkaptotetánsulfónovej sa môžu rekonštituovať použitím bežných riedidiel, ako je injekčná voda, takže vznikajú vodné roztoky ifosfamidu s prídavnými látkami na parenterálny, s výhodnou intravenóznou podávanou.

Výčlenené ampulky s lyofilizátmi ifosfamidu boli vystavené stabilizačnému testovaniu. Vzorky takto vylepšeného lyofilizovaného prípravku ifosfamidu s močovinou boli porovnávané s lyofilizovanými prípravkami s použitím glycinu alebo mannitolu ako primárnych excipientov. Ako prípravky ifosfamidu s mannitolom boli použité tie, ktoré opisuje Sauerbier a spol. v americkom patentovom spise 4 959 215. Ako je to zrejme z tabuľky 1, lyofilizované prípravky s ifosfamidom a močovinou predstavujú výrazné zlepšenie stálosti pri skladovaní oproti porovnávaným prípravkom.

T a b u ľ k a 1

Porovnanie stálosti pri skladovaní lyofilizovaných prípravkov ifosfamidu s príslušným excipient v pomere 1 : 1 pri použití rôznych primárnych excipient

A = močovina

B = glycín

C = mannitol

Teplota pri uskladnení	Doba (týždne)	Vzhľad častí			Účinnosť (% pôvodnej)		
		A	B	C	A	B	C
40 °C	6	bez zmeny	slabo žltá	slabo žltá	99	94	93
	12	bez zmeny	slabo žltá	slabo žltá	100	95	88
	26	bez zmeny	žltá	žltá	100	79	78
	39	bez zmeny	žltá	žltá	100	58	96
35 °C	6	bez zmeny	slabo žltá	slabo žltá	100	94	95
	12	bez zmeny	slabo žltá	slabo žltá	100	90	87
	26	bez zmeny	slabo žltá	slabo žltá	100	82	81
	39	bez zmeny	žltá	žltá	100	82	81

Prídavky prípravkov lyofilizátov ifosfamidu k močovine v najvýhodnejšom hmotnostnom pomere 1:1 močoviny k ifosfamidu boli rovnako testované pri najprísnejších podmienkach, kedy sa nestálosť referenčných lyofilizátov (s mannitolom alebo glycinom ako excipientmi) ukázala byť na použitie nepraktická. Pri týchto najprísnejších testoch boli lyofilizáty uskladňované 12 týždňov pri 60 °C (to je teplota, ktorá je o 10 °C vyššia než je bežná teplota ifosfamidu). Ako je zrejme z tabuľky 2, udržiavajú si tieto zlepšené lyofilizované prípravky nad 95 % svojej pôvodnej účinnosti. Lyofilizované časti sú stále biele, bez toho, že by bolo pozorované zmršťovanie čiastočiek pri uvedených urýchlených podmienkach.

T a b u ľ k a 2

Údaje o stálosti zlepšených lyofilizovaných prípravkov ifosfamidu s močovinou uskladnených pri teplote 60 °C Uskladnenie (týždňov) Vzhľad Účinnosť v % pôvodnej Čas rozpúšťania v sekundách

0	biele homog. čiaočky	100	10-15
2	"	101	10-15
4	"	99	10-15
6	"	100	10-15
8	"	96	10-15
12	"	98	10-15

Ako je možné vyvodíť z tabuľky, bol dosiahnutý cieľ, ako bol už skôr opisovaný, pretože zlepšené lyofilizované prípravky sa vyznačujú vyššími a lepšími vlastnosťami a výsledkom je zvýšenie stálosti, čo sa prejaví pri skladovaní v priehradke a pri teste tepelnej stability. I pri teplote 60 °C, t.j. 10 °C nad bežnú teplotu topenia ifosfamidu, sa prejaví pri lyofilizátových prípravkoch podľa tohto vynálezu malá zmena alebo vôbec žiadna zmena vo vzhľade, rýchlosti rozpúšťania a účinnosti lieku.

Ďalšie príklady podrobne opisujú spôsoby prípravy zlepšených lyofilizovaných prípravkov, obsahujúcich ifosfamid a močovinu alebo ifosfamid, močovinu a sodnú soľ kyseliny 2-merkaptotetánsulfónovej podľa tohto vynálezu. Je celkom jasné pre tých, ktorí sú oboznámení s týmto spôsobom, že sú tu možné početné modifikácie, a to tak so zreteľom na postupy, ako i materiály, bez toho, aby sa vybočilo z rozsahu tohto opisu. Z predchádzajúceho výkladu a nasledujúcich príkladov sa predpokladá, že oboznámený na tomto úseku môže využiť rozsah tohto vynálezu celkom neobmedzene.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Vodný roztok sa pripraví typicky rozpustením 250 g ifosfamidu a 250 g močoviny v 2,5 litroch injekčnej vody a ďalší podiel injekčnej vody sa pridá so zreteľom na upravenie konečného objemu roztoku na 3 litre. Roztok sa najprv pustí sterilným predfiltrom a potom sterilným 0,2 µ mikroporéznym membránovým filtrom. Takto získaným sterilným roztokom sa plnia asepticky sterilné 30 ml sklené ampulky. Do každej ampulky sa vleje 12,0 ml roztoku (obsahujúceho ekvivalent 1 g ifosfamidu) a potom sa sterilné gumové zátky asepticky vsunú vo vztýčenej lyofilizačnej polohe. Tieto ampulky sa potom umiestnia vo vhodnom lyofilizačnom zariadení a vychladia sa na teplotu asi -40 °C.

Lyofilizačné kondenzačné zariadenie sa ďalej vychladí na teplotu asi -60 °C aj menej, evakuuje sa na podtlak asi 65 Pa (v rozmedzí 39 - 90 Pa), postupne sa teplota zvýši asi na 0 °C a začne sa so sušením. Po prvom sušení počas asi 24 až 48 hodín sa postupne teplota zvýši asi na +25 °C a lyofilizácia pokračuje až do konečnej teploty produktu asi 25°C - 28 °C, pričom tlak v komore je najviac 26 Pa. Celkový čas lyofilizácie bude kolísať v závislosti od kapacity celého zariadenia a obvykle sa bude pohybovať v rozmedzí asi 72 a 96 hodín. Po skončení lyofilizačného postupu sa vákuum zruší aseptickým prívodom sterilného vzduchu a/alebo dusíka. V tej chvíli sa ampulky uzatvoria aseptickým založením lyofilizačných zátok do ampuliek mechanickým pohybom podporných táčok. Ampulky sa potom vyberú z lyofilizačného zariadenia a utesnia sa priložením vhodného tesnenia z hliníka.

Ďalší príklad opisuje najvýhodnejšie zloženie (teda približne rovnaké hmotnostné podiely ifosfamidu a močoviny) a spracovanie. Podobne je možné spracovať aj iné zloženie látok podľa tohto vynálezu, zahrnujúce hmotnostné pomery asi od 0,3 do 5 dielov močoviny na každý hmotnostný diel ifosfamidu, odlišné pomery rozpustnosti, ako aj odlišné pomery liekov a močoviny môžu vyžadovať väčšiu objemovú náplň so zreteľom na zásobník a tým i väčšie objemy na získanie lyofilizátov s obsahom 1 g ifosfamidu.

Príklad 2

Lyofilizačný produkt obsahujúci 3 g ifosfamidu (iba za predpokladu približne rovnakých dielov ifosfamidu a močoviny) sa pripraví podobným spôsobom s výnimkou toho, že predlyofilizačný objem roztoku bude asi 36 ml a veľkosť balenia (teda objem ampuliek) sa bude pohybovať asi od 60 do 100 ml. Ďalej potom so zreteľom na väčší objem roztoku môže byť potrebný čas zmrazenia trochu dlhší. Lyofilizačné podmienky sú rovnaké, ako je uvedené v príklade 1, ale celkový čas, potrebný na uskutočnenie lyofilizácie sa bude pohybovať v rozmedzí asi od 96 do 120 hodín. Uzávery a tesnenia ampuliek sú rovnaké ako pri veľkosti pre 1 g.

Príklad 3

Prípravky zloženia, tak ako to bolo uvedené v príkladoch 1 a 2 môžu obsahovať tiež menšie množstvá ďalších, farmaceuticky použiteľných pomocných materiálov, ako sú pufrý, konzervačné činidlá, malé množstvá pomocných excipientov, bez toho, aby sa tým vybočilo z rozsahu tohto vynálezu.

Ďalej potom zlepšené lyofilizačné prípravky podľa tohto vynálezu rovnako môžu obsahovať od 0,1 do 1,0 hmotnostných dielov sodnej soli kyseliny 2-merkaptotetánsulfónovej na každý hmotnostný diel ifosfamidu. Spracovanie prípravku s obsahom sodnej soli kyseliny 2-merkaptotetánsulfónovej bude prebiehať v podstate rovnako, ako to bolo už opísané.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Farmaceutický lyofilizovaný prípravok na báze ifosfamidu so zvýšenou stabilitou pri skladovaní, **vyznačujúci sa tým**, že obsahuje stabilizátory, vybrané zo súboru látok, ktorý zahrnuje močovinu v množstve od 0,5 do 5 hmotnostných dielov a sodnú soľ kyseliny 2-merkaptotetánsulfónovej v množstve od 0,1 do 1 hmotnostného dielu na každý hmotnostný diel ifosfamidu.

2. Farmaceutický lyofilizovaný prípravok na báze ifosfamidu podľa nároku 1, **vyznačujúci sa tým**, že obsahuje od 0,8 do 1,5 hmotnostných dielov močoviny na každý hmotnostný diel ifosfamidu.

3. Dávkovacia jednotka prípravku podľa nároku 1, **vyznačujúca sa tým**, že lyofilizačný prípravok obsahuje 1 g ifosfamidu a 1 g močoviny.

4. Dávkovacia jednotka podľa nároku 3, **vyznačujúca sa tým**, že obsahuje 3 g ifosfamidu a 3 g močoviny.

5. Dávkovacia jednotka podľa predchádzajúcich nárokov, **vyznačujúca sa tým**, že lyofilizačný prostriedok obsahuje 100 mg až 1 g sodnej soli kyseliny 2-merkaptotetánsulfónovej na každý gram ifosfamidu.

6. Spôsob výroby farmaceutického lyofilizovaného prípravku na báze ifosfamidu so zvýšenou tepelnou stálosťou i so zvýšenou stálosťou pri skladovaní podľa predchádzajúcich nárokov, **vyznačujúci sa tým**, že sa zmrazí vodný roztok s obsahom 0,3 až 5 hmotnostných dielov excipientov, pozostávajúceho zo súboru látok, ktorý obsahuje ako stabilizátory močovinu a sodnú soľ kyseliny 2-merkaptotetánsulfónovej na každý hmotnostný diel ifosfamidu pri teplote -40 °C, sublimáciou sa odstráni tak neadsorpčne, ako i adsorpčne viazaná voda pri teplote od -40 °C do + 28 °C pri tlaku od 93,3 Pa do 13,3 Pa.

Koniec dokumentu
