

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **10.12.2001**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **11.12.2000**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/0016071**
(33) Země priority: **FR**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17.09.2003**
(Věstník č. 9/2003)
(86) PCT číslo: **PCT/FR01/03903**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO02/047660**

(21) Číslo dokumentu:

2003 - 1612

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 9/08
A 61 K 31/43
A 61 K 47/12
A 61 K 47/40

(71) Přihlašovatel:
SANOFI-SYNTHELABO, Paris, FR;

(72) Původce:
Bourriague-Seve Frédérique, Ferrieres les Verreries, FR;
Breul Thierry, Frontignan, FR;

(74) Zástupce:
Hakr Eduard Ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Farmaceutický prostředek pro parenterální
podání**

(57) Anotace:

Předmětem řešení je farmaceutický prostředek pro parenterální podání, který obsahuje: dronedaron nebo jednu z jeho farmaceuticky přijatelných solí jako aktivní složku; fyziologicky přijatelný roztok pufru schopný udržovat hodnotu pH prostředku mezi 3 a 5; a fyziologicky přijatelný ve vodě rozpustný derivát β -cyklodextrinu.

Farmaceutický prostředek pro parenterální podání

Oblast techniky

Předložený vynález se týká nového farmaceutického prostředku, který jako aktivní složku obsahuje benzoylbenzofuranový derivát.

Vynález se zvláště týká farmaceutického prostředku pro parenterální podání, který jako aktivní složku obsahuje 2-butyl-3-(4-[[3-(dibutylamino)propoxy]]benzoyl)-5-(methansulfonamido)benzofuran, známý též jako dronedaron, nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, zejména hydrochlorid.

Současný stav techniky

Tento derivát (methansulfonamido)benzofuranu a jeho farmaceuticky přijatelné soli byly zveřejněny v patentovém spisu EP 0 471 609, spolu s jejich terapeutickými aplikacemi.

Tato sloučenina je zvláště výhodná v oblasti kardiovaskulárních onemocnění, zejména jako antiarytmikum.

Dronedaron ve formě svého hydrochloridu vykazuje omezenou rozpustnost ve vodném prostředí: při laboratorní teplotě je jeho rozpustnost 0,5 mg/ml při pH = 4,85. Tato rozpustnost se prakticky nemění v oblasti pH od 1,5 až 5, ale je prakticky zanedbatelná při hodnotách pH vyšších než 5,5.

Rozpustnost hydrochloridu dronedaronu se však zvýší v přítomnosti mononatriumfosfátového (dihydrogenfosforečnan sodný, NaH_2PO_4) pufru: při laboratorní teplotě se pohybuje od 2 mg/ml do 2,25 mg/ml v oblasti pH od 1,5 do 5, zatímco pak náhle klesá a při pH = 5,5 je prakticky nulová.

Několikadenní testy na potkanech s vodným prostředkem obsahujícím 1,065 mg/ml hydrochloridu dronedaronu v přítomnosti

fosfátového pufru však ukázaly malou lokální toleranci tohoto prostředku, v protikladu k témuž prostředku, který neobsahoval tento hydrochlorid.

Navíc se dronedaron projevuje jako silný iontový surfaktant, což ve vodném roztoku vede k značnému snížení povrchového napětí. Tato vlastnost se projevuje stejně silně v přítomnosti fosfátového pufru i bez něho a může se předpokládat, že je částečně odpovědná za samoagregaci molekul dronedaronu ve vodném roztoku. Ve skutečnosti je tato supramolekulární organizace v roztoku způsobena tvorbou dimerů, orientovaných způsobem „hlava k ocasu“ (head to tail) a slepených v překrývajících se vrstvách. Když jsou tyto dimery podány injekcí, způsobí prasknutí buněčné membrány, což vede ke vzniku zánětu v místě injekce. Obecně je možno předpokládat, že tyto surfaktantní vlastnosti dronedaronu jsou odpovědné za špatnou toleranci vůči prostředku, ve kterém je dronedaron přítomen.

V patentovém spisu US 4 727 064 je publikováno, že vodné roztoky derivátů cyklodextrinu, zvláště hydroxypropyl- β -cyklodextrinu, jsou schopny zvyšovat rozpustnost léčivých látek, a že roztoky cyklodextrinových derivátů nezpůsobují lokální podráždění. Nikde však není zmínka o lokální toleranci takových roztoků β -cyklodextrinových derivátů, které současně obsahují léčivé látky.

Ve smyslu předloženého vynálezu byla vyslovena domněnka, že cyklodextrinové deriváty, přítomné v prostředku, obsahujícím vodný roztok dronedaronu, například ve formě hydrochloridu, by mohly zlepšit toleranci vůči této aktivní složce při parenterální aplikaci.

Za tím účelem se prováděly testy na potkanech, trvající několik dní, s vodným prostředkem obsahujícím 1,065 mg/ml hydrochloridu dronedaronu za přítomnosti cyklodextrinového

derivátu, v tomto případě hydroxypropyl- β -cyklodextrinu. Podání takového prostředku však vykazovalo výraznou intoleranci v místě injekce, zatímco identický prostředek bez hydrochloridu dronedaronu byl dobře tolerován.

Bylo tudíž důležité nalézt takový injeztabilní prostředek, obsahující dronedaron, v němž by dronedaron byl s výhodou ve formě farmaceuticky přijatelných solí, jako je jeho hydrochlorid, a tento prostředek by byl dostatečně koncentrovaný pro terapeutické použití a neměl by výše zmíněné nevýhody.

Podstata vynálezu

Jak ukazuje předložený vynález, nyní bylo překvapivě nalezeno, že je možné připravit vodné roztoky dronedaronu, zejména ve formě jeho hydrochloridu, které jsou koncentrované a které jsou při podání přijatelně tolerovány.

Bylo nalezeno, že deriváty β -cyklodextrinu, pokud jsou použity v kombinaci s vhodným pufrům, jsou schopny zvýšit rozpustnost dronedaronu nebo jeho farmaceuticky přijatelných solí a zabránit jejich samoagregaci.

Předložený vynález se tudíž týká farmaceutického prostředku pro parenterální aplikaci, který obsahuje:

- dronedaron, nebo jednu z jeho farmaceuticky přijatelných solí, jako aktivní složku,
- fyziologicky přijatelný roztok pufru, který je schopen udržovat pH prostředku mezi 3 a 5,
- fyziologicky přijatelný derivát β -cyklodextrinu, rozpustný ve vodě.

Pokud není uvedeno jinak, pak v celém popisu i v nárocích patentu procenta různých složek, tvořících prostředek podle vynálezu, tedy procenta aktivní komponenty, pufru, derivátu

β -cyklodextrinu nebo jakékoliv jiné přísady, jsou vyjádřena v hmotnostních poměrech, tedy jako hmotnostní procenta, vztažená na konečný prostředek.

Dronedaron, s výhodou ve formě jedné z jeho farmaceuticky přijatelných solí, například hydrochloridu, je přítomen v prostředcích podle vynálezu v množství 0,01 % až 4 %, například v množství 0,1 % až 0,8 %. Preferované prostředky však obsahují od 0,4 % do 0,8 % dronedaronu nebo jedné z jeho farmaceuticky přijatelných solí.

Roztok pufru se obvykle volí z fyziologicky přijatelných vodných roztoků, které jsou schopny rozpouštět aktivní sloučeninu i udržovat pH prostředku mezi 3 a 5.

Roztoky pufrů, které se mohou použít ve smyslu vynálezu, mohou být například vodné roztoky obsahující pufrový systém, zvolený z následujících:

- kyselina octová / octan alkalického kovu,
- kyselina fumarová / fumarát alkalického kovu,
- kyselina jantarová / jantaran alkalického kovu,
- kyselina citronová / citran alkalického kovu,
- kyselina vinná / vinnan alkalického kovu,
- kyselina mléčná / mléčnan alkalického kovu,
- kyselina maleinová / maleinan alkalického kovu,
- kyselina methansulfonová / methansulfonan alkalického kovu,
- dihydrogenfosforečnan alkalického kovu,

příčemž alkalický kov ve všech výše uvedených solích je například sodík nebo draslík.

Preferovaný pufr je dihydrogenfosforečnan alkalického kovu, jako je například dihydrogenfosforečnan sodný (mononatrium-

fosfát) nebo dihydrogenfosforečnan draselný (monokalium-fosfát). Tento pufr je schopen udržovat pH prostředku při 4,5. Hodnoty pH, které jsou vyšší než uvedená hodnota, vedou k silnému snížení rozpustnosti dronedaronu, a zvláště jeho hydrochloridu, ve vodě.

Ve většině případů iontová síla roztoku pufru bude mezi 0,005 molární a 0,5 molární, s výhodou mezi 0,01 a 0,2 molární, například od 0,05 do 0,15 molární. Při iontové síle nad 0,5 molární existuje riziko, že koncentrace solí v prostředí bude snižovat stabilitu prostředků podle vynálezu a povede k tomu, že se stanou hypertonické, zatímco při koncentracích nižších než 0,005 molárních nebude mít přítomnost pufru žádný účinek.

Jako příklad je možno zmínit 0,05 až 0,15 molární vodné roztoky pufrů na bázi dihydrogenfosfátu alkalického kovu, například mononatriumfosfátu nebo monokaliumfosfátu.

Co se týče ve vodě rozpustného derivátu β -cyklodextrinu, volí se z fyziologicky přijatelných sloučenin tohoto typu, přičemž zvolený derivát je obecně rozpustnější ve vodě než samotný β -cyklodextrin. Samotný β -cyklodextrin je navíc nepoužitelný neboť je málo rozpustný ve vodě a je toxický.

Jako příklady derivátů β -cyklodextrinu, které je možno použít v prostředcích podle vynálezu, je možno uvést sulfobutyl-etherový derivát β -cyklodextrinu, dimethyl- β -cyklodextrin, trimethyl- β -cyklodextrin, a jejich směsi. Je však výhodné použít hydroxypropyl- β -cyklodextrin.

Derivát β -cyklodextrinu se většinou přidává do parenterálních prostředků v množství 0,5 % až 50 %, s výhodou 1 % až 10 %, například 5 %, a v množství 5 až 20krát větším než je hmotnost dronedaronu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, s výhodou v množství 10 až 15krát větším, a zejména 12 až 13krát větším než tato hmotnost.

Jak již bylo naznačeno výše, zmíněné β -cyklodextrinové deriváty, použity v kombinaci s vhodným pufrem, například s fosfátovým pufrem, v prostředku podle vynálezu, umožňují zejména zvýšit rozpustnost dronedaronu nebo jeho farmaceuticky přijatelných solí ve vodě. Například v případě hydrochloridu dronedaronu, jeho rozpustnost může být za těchto podmínek zvýšena na přibližně 6,5 mg/ml v přítomnosti 100 mmolárního fosfátového pufru a 5 % hydroxypropyl- β -cyklodextrinu.

Navíc bylo prokázáno, že tyto deriváty β -cyklodextrinu jsou schopny zabránit asociaci molekul dronedaronu nebo jeho fyziologicky přijatelných solí, a to tvorbou inkluzního komplexu s touto aktivní sloučeninou. Bylo prokázáno, že tento inkluzní komplex může procházet buněčnou membránou, aniž by ji porušil, a tudíž se tím překonají problémy spojené s lokální intolerancí, pozorované u prostředků, které obsahují buďto příslušný pufr nebo β -cyklodextrinový derivát.

Pokud je to nutné, prostředky podle vynálezu mohou obsahovat jednu nebo několik dalších přísad, zvláště konzervační nebo ochranné činidlo, jako například baktericidní látku, nebo sloučeninu, která je schopna udržovat isotonicitu prostředku, například mannit.

Prostředky podle vynálezu jsou charakterizovány vysokou stabilitou, což umožňuje dlouhé skladování a efektivní použití pro injekční aplikaci.

Farmaceutické prostředky podle vynálezu se mohou obvykle získat tím způsobem, že se vodné medium, složené z vhodného pufrového systému, z rozpustného derivátu β -cyklodextrinu a případného excipientu, zahřeje na 50°C až 60°C, s výhodou na 55°C, a při této teplotě se k němu přidá aktivní složka.

Charakteristiky a výhody prostředků podle vynálezu budou zřejmé ve světle výsledků, uvedených níže pro prostředky, uvedené jako příklady.

I. Lokální tolerance u zvířat

Testy se provádějí za účelem vyhodnocení lokální tolerance k různým vodným prostředkům, které obsahují hydrochlorid dronedaronu, nebo obsahují pouze odpovídající vehikulum jako placebo.

Dávka jednoho z vodných prostředků, popsaných níže, se aplikuje denně po dobu 5 dnů intravenózně skupinám 5 potkaních samců. Injekce se provede do kaudální žíly, nejlépe v distální oblasti, pak ve středové oblasti a konečně v proximální oblasti.

Zvířata se pak 8. den utratí a ocasy se oddělí pro eventuální mikroskopické vyšetření.

Získané výsledky jsou následující:

a) Prostředky, obsahující 0,1 % báze dronedaronu

Aplikovaná dávka: 5 ml/kg, t.j. 5 mg/kg/den.

Testované prostředky:

PŘÍSAKY	PROSTŘEDEK (v mg)					
	A	B	C	D	E	F
Hydrochlorid dronedaronu (odpovídá 1 mg volné báze dronedaronu)	1,065	-	1,065	-	1,065	-
Hydroxypropyl- -β-cyklodextrin	50	50	50	50	-	-
Bezvodý dihydrogen- fosforečnan sodný	12	12	-	-	12	12
Nepyrogenický mannit	8	8	45	45	20	20

Tyto přísady se přidávají k množství vody, potřebnému k doplnění na objem 1 ml.

Prostředky A, B, E a F mají hodnotu pH 4,5 a prostředky C a D mají hodnotu pH mezi 4,5 a 6,5.

1) Prostředek A (obsahující derivát β -cyklodextrinu a fosfátový pufr)

Žádné lokální klinické příznaky nebyly pozorovány.

Lokální tolerance tohoto prostředku se může hodnotit jako velmi dobrá.

2) Prostředky B, D a F (placeba)

Nepozorovaly se žádné lokální klinické příznaky.

3) Prostředek C (obsahující derivát β -cyklodextrinu, ale žádný fosfátový pufr)

Po jediné injekci ocasy všech zvířat vykazovaly lokální červené skvrny a byly na omak tvrdé. Počínaje druhou injekcí byly další injekce bolestivé a musely se provádět do střední části a potom do proximální části (báze) ocasu.

Vzhledem ke stavu ocasu nebylo možno v injekcích dále pokračovat. Dvě zvířata byla schopna pouze tří injekcí, dvě další dostala čtyři injekce a pouze jedno bylo schopno ošetření i pátý den. Pátý den ocasy čtyř zvířat zčernaly (pravděpodobně nekróza).

Lokální intolerance tohoto prostředku je hodnocena jako silná.

4) Prostředek E (obsahující fosfátový pufr ale žádný derivát β -cyklodextrinu)

Po jedné až třech injekcích ocasy zvířat vykazovaly lokální červené skvrny po celé délce ocasu. Čtvrtý den se musela dvěma zvířatům dát injekce do střední části (a už ne do distální části). Pátý den u čtyř zvířat nebylo z technických důvodů možno provést injekce a ocasy všech zvířat byly tvrdé.

Lokální intolerance tohoto prostředku je hodnocena jako výrazná.

Tyto kombinované výsledky jasně ukazují, že z prostředků, obsahujících hydrochlorid dronedaronu, pouze prostředky, které

obsahují jak pufr, tak derivát β -cyklodextrinu, vykazují uspokojivou lokální toleranci.

b) Prostředky, obsahující 0,4 % báze dronedaronu

Aplikovaná dávka: 2 ml/kg, tj. 2 mg/kg/den.

Testované prostředky:

PŘÍSADY	PROSTŘEDEK (v mg)			
	G	H	I	J
Hydrochlorid dronedaronu (odpovídá 4 mg volné báze dronedaronu)	4,260	0	4,260	-
Hydroxypropyl- - β -cyklodextrin	50	50	-	-
Směs methylovaných derivátů β -cyklodextrinu	-	-	50	50
Bezvodý dihydrogen- fosforečnan sodný	12	12	12	12
Nepyrogenický mannit	8	8	8	8

Tyto přísady se přidají k množství vody, potřebné k doplnění na objem 1 ml.

Všechny čtyři prostředky mají hodnotu pH 4,5.

1) Prostředky G a I (obsahující derivát β -cyklodextrinu a fosfátový pufr)

Nebyly pozorovány žádné klinické příznaky.

2) Prostředky H a J (placeba)

Nebyly pozorovány žádné klinické příznaky.

Lokální tolerance těchto prostředků je hodnocena jako velmi dobrá a ekvivalentní.

Tyto výsledky opět ukazují výbornou lokální toleranci prostředků, obsahujících hydrochlorid dronedaronu, když tyto prostředky obsahují jak vhodný pufr tak i derivát β -cyklodextrinu.

II. Lokální tolerance u člověka

Byly provedeny srovnávací testy s cílem vyhodnotit lokální toleranci dvou prostředků, obsahujících hydrochlorid dronedaronu. Jeden z nich obsahoval fosfátový pufr ale žádný derivát β -cyklodextrinu, v tomto případě prostředek E, druhý prostředek obsahoval obě tyto látky, a to:

PŘÍSADY	PROSTŘEDEK K (v mg)
Hydrochlorid dronedaronu (odpovídá 4 mg volné báze dronedaronu)	4,26
Nepyrogeenní mannit	8,0
Hydroxypropyl- β -cyklodextrin	50,0
Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného	15,6

Tyto přísady se přidají k množství vody, potřebnému k doplnění na objem 1 ml.

A) V první serii testů se 28 zdravých mužů rozdělí do 7 skupin po 4 osobách.

- Třem osobám v každé skupině se aplikuje prostředek E s takovým množstvím hydrochloridu dronedaronu, které odpovídá 5, 10, 20 nebo 40 mg báze dronedaronu, a to během 30 minut, nebo s takovým množstvím hydrochloridu dronedaronu, které odpovídá 40, 60 nebo 80 mg báze

dronedaronu, a to během 60 minut, přičemž jedné osobě v každé skupině se podá placebo. Všem osobám se prostředek aplikuje perfúzí do antekubitální žíly.

Použitý prostředek E se použije po zředění 5%ním roztokem dextrosy tak, aby v něm výsledná koncentrace aktivní látky byla 0,333 mg/ml. V důsledku toho se tedy perfúzní objem a rychlost podání za minutu pro každou dávku liší.

Po aplikaci se u dvou osob, jimž byla dávka aplikována během 30 minut, objevila flebitida, která zmizela, ale způsobila ztvrdnutí žíly, které přetrvávalo i po osmi dnech.

Podobně u třech osob, jimž byla dávka aplikována během 60 minut, se objevila chemicky způsobená flebitida, která sice zmizela, ale způsobila ztvrdnutí žíly, které přetrvávalo i po osmi dnech.

U žádné z pokusných osob, kterým bylo aplikováno placebo, nebyla pozorována žádná reakce v místě perfúze.

B) Ve druhé sérii testů se 32 zdravých mužů rozdělí do 5 skupin.

- Třem osobám ve dvou skupinách se aplikuje prostředek K s takovým množstvím hydrochloridu dronedaronu, které odpovídá 10 nebo 20 mg báze dronedaronu, a to během 30 minut, přičemž jedné osobě v každé skupině se podá placebo. Všem osobám se prostředek aplikuje perfúzí do antekubitální žíly.
- Šesti osobám ve třech skupinách se aplikuje prostředek K s takovým množstvím hydrochloridu dronedaronu, které odpovídá 40, 60 nebo 80 mg báze dronedaronu, a to během 30 minut, přičemž dvěma osobám v každé skupině se podá placebo. Všem osobám se prostředek aplikuje perfúzí do antekubitální žíly.

Prostředek K se použije po zředění 5%ním roztokem dextrosy. Navíc se perfúzní objem nastaví na 120 ml a rychlost podání na 4 ml/minutu.

V důsledku toho se koncentrace hydrochloridu dronedaronu v perfúzním roztoku zvyšuje podle dávky podané aktivní látky a mění se od 0,083 mg/ml pro dávku 10 mg až na 0,666 mg/ml pro dávku 80 mg.

Vůči prostředku K je lokální tolerance lepší než po perfúzích prostředku E, protože ani v jednom případě nebyla po aplikaci prostředku K pozorována žádná flebitida nebo chemicky způsobená flebitida.

Ve srovnání s prostředkem E jsou výsledky získané s prostředkem K zvláště pozoruhodné u dávek 40, 60 a 80 mg, protože doba perfúze je kratší (30 minut proti 60 minutám u prostředku E) a koncentrace aplikované perfúzní kapaliny je vyšší.

Při dávce 80 mg je koncentrace hydrochloridu dronedaronu v aplikovaném prostředku K 0,666 mg/ml místo 0,333 mg/ml v případě prostředku E.

Uvedené výsledky potvrzují u člověka velmi dobrou toleranci vůči prostředkům obsahujícím hydrochlorid dronedaronu, vhodný pufr a derivát β -cyklodextrinu, ve srovnání s analogickými prostředky, které pufr neobsahují.

Následující příklady provedení vynálezu ilustrují předložený vynález, aniž by ho jakkoliv omezovaly.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Injektabilní prostředek s hydrochloridem dronedaronu

Připraví se injektabilní farmaceutický prostředek následujícího složení:

Hydrochlorid dronedaronu (odpovídající 4 mg báze dronedaronu)	4,26 mg
Hydroxypropyl- β -cyklodextrin	50,00 mg
Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného	15,60 mg
Mannit	8,00 mg
Voda (pro injekce)	doplnit do 1 ml.

Prostředek se připraví podle níže uvedeného postupu:

50 mg hydroxypropyl- β -cyklodextrinu, 15,6 mg dihydrátu dihydrogenfosforečnanu sodného a 8 mg mannitu se rozpustí v 75 % celkového množství vody pro injekce. Získaný roztok se zahřeje na 55°C a pak se k němu za míchání magnetickým míchadlem přidá 4,26 mg hydrochloridu dronedaronu. Směs se magneticky míchá ještě 30 minut a pak se roztok doplní vodou pro injekce na 100 % konečného objemu. Roztok se přefiltruje přes membránu o porozitě 0,22 μ m a stanoví se jeho čírost, hodnota pH a osmolalita.

Získají se následující výsledky:

Turbidita:	1,1 NTU (nephelometric turbidity unit)
pH:	4,5
osmolalita:	311 mosmol/kg.

Takto získaný roztok je čirý a isotonický a může se autoklávovat při 121°C po dobu 35 minut. Je stálý po dobu 6 měsíců při 5°C, 25°C a 40°C a může se zředit 5%ním roztokem glukosy a 0,9%ním roztokem chloridu sodného.

Příklady 2 až 4

Stejným postupem, jaký je popsán v příkladu 1, se připraví následující prostředky:

Příklad 2: Hydrochlorid dronedaronu (odpovídající
4 mg báze dronedaronu) 4,26 mg
Hydroxypropyl- β -cyklodextrin 50,00 mg
Bezvodý dihydrogenfosforečnan sodný 12,00 mg
Mannit 8,00 mg
Voda (pro injekce) doplnit do 1 ml.

Příklad 3: Hydrochlorid dronedaronu (odpovídající
1 mg báze dronedaronu) 1,065 mg
Hydroxypropyl- β -cyklodextrin 50,00 mg
Bezvodý dihydrogenfosforečnan sodný 12,00 mg
Mannit 8,00 mg
Voda (pro injekce) doplnit do 1 ml.

Příklad 4: Hydrochlorid dronedaronu (odpovídající
4 mg báze dronedaronu) 4,26 mg
Směs methylovaných derivátů
 β -cyklodextrinu 50,00 mg
Mannit 8,00 mg
Voda (pro injekce) doplnit do 1 ml.

Příklad 5

Dávková jednotka pro injekční aplikaci hydrochloridu dronedaronu

Skleněná vialka o celkovém objemu 3 ml, obsahující 1 ml prostředku s hydrochloridem dronedaronu, připraveného v příkladu 1, se sterilizuje v autoklávu při 121°C po dobu 35 minut.

Vialka se pak uzavře za aseptických podmínek, čímž se získá dávková jednotka, obsahující 4,26 mg hydrochloridu dronedaronu, což odpovídá 0,4 % báze dronedaronu.

09.06.03
2007-1612

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Farmaceutický prostředek pro parenterální podání,
v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje:

- dronedaron nebo jednu z jeho farmaceuticky přijatelných solí jako aktivní složku,
- fyziologicky přijatelný roztok pufru, který je schopen udržovat hodnotu pH prostředku mezi 3 a 5,
- fyziologicky přijatelný ve vodě rozpustný derivát β -cyklodextrinu.

2. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje 0,01 % až 4 % aktivní složky.

3. Farmaceutický prostředek podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje 0,4 % až 0,8 % aktivní složky.

4. Farmaceutický prostředek podle jednoho z nároků 1 až 3, v y z n a č u j í c í s e t í m, že roztok pufru je vodný roztok, obsahující pufrový systém zvolený z následujícího souboru:

- kyselina octová / octan alkalického kovu,
- kyselina fumarová / fumarát alkalického kovu,
- kyselina jantarová / jantaran alkalického kovu,
- kyselina citronová / citran alkalického kovu,
- kyselina vinná / vinnan alkalického kovu,
- kyselina mléčná / mléčnan alkalického kovu,
- kyselina maleinová / maleinan alkalického kovu,
- kyselina methansulfonová / methansulfonan alkalického kovu,
- dihydrogenfosforečnan alkalického kovu.

5. Farmaceutický prostředek podle nároku 4, v y z n a č u j í - c í s e t í m, že pufrový systém je dihydrogenfosforečnan alkalického kovu.

6. Farmaceutický prostředek podle nároku 4, v y z n a č u j í - c í s e t í m, že pufrový roztok dihydrogenfosforečnanu alkalického kovu udržuje hodnotu pH při 4,5.

7. Farmaceutický prostředek podle jednoho z nároků 1 až 6, v y z n a č u j í c í s e t í m, že iontová síla roztoku pufru je mezi 0,005 molární a 0,5 molární.

8. Farmaceutický prostředek podle nároku 7, v y z n a č u j í - c í s e t í m, že iontová síla roztoku pufru je mezi 0,01 molární a 0,2 molární.

9. Farmaceutický prostředek podle nároku 7 nebo 8, v y z n a - č u j í c í s e t í m, že iontová síla roztoku pufru je mezi 0,05 molární a 0,15 molární.

10. Farmaceutický prostředek podle nároků 1 až 9, v y z n a - č u j í c í s e t í m, že roztok pufru je 0,05 až 0,15 molární vodný roztok dihydrogenfosforečnanu alkalického kovu.

11. Farmaceutický prostředek podle nároku 4, 5, 6 nebo 10, v y z n a č u j í c í s e t í m, že alkalický kov je sodík nebo draslík.

12. Farmaceutický prostředek podle jednoho z nároků 1 až 11, v y z n a č u j í c í s e t í m, že ve vodě rozpustný derivát β -cyklodextrinu je zvolen ze souboru hydroxypropyl- β -cyklodextrin, sulfobutyletherový derivát β -cyklodextrinu, dimethyl- β -cyklodextrin, trimethyl- β -cyklodextrin, a jejich směsi.

13. Farmaceutický prostředek podle jednoho z nároků 1 až 12, v y z n a č u j í c í s e t í m, že ve vodě rozpustný derivát β -cyklodextrinu je hydroxypropyl- β -cyklodextrin.

14. Farmaceutický prostředek podle jednoho z nároků 1 až 13, v y z n a č u j í c í s e t í m, že ve vodě rozpustný derivát β -cyklodextrinu je přítomen v množství 0,5 až 50 %.

15. Farmaceutický prostředek podle jednoho z nároků 1 až 14, v y z n a č u j í c í s e t í m, že ve vodě rozpustný derivát β -cyklodextrinu je přítomen v množství 5krát až 20krát větším než je hmotnost dronedaronu nebo jedné z jeho farmaceuticky přijatelných solí.

16. Farmaceutický prostředek podle nároku 15, v y z n a č u j í c í s e t í m, že ve vodě rozpustný derivát β -cyklodextrinu je přítomen v množství 12krát až 13krát větším než je hmotnost dronedaronu nebo jedné z jeho farmaceuticky přijatelných solí.

17. Farmaceutický prostředek podle jednoho z nároků 1 až 16, v y z n a č u j í c í s e t í m, že navíc obsahuje konzervační nebo ochranné činidlo.

18. Farmaceutický prostředek podle jednoho z nároků 1 až 17,
v y z n a č u j í c í s e t í m, že navíc obsahuje
sloučeninu, umožňující udržovat isotonicitu.

19. Farmaceutický prostředek podle jednoho z nároků 1 až 18,
v y z n a č u j í c í s e t í m, že aktivní složkou je
hydrochlorid dronedaronu.