

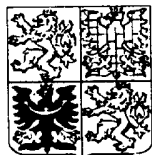
PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

283 875

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **559-97**

(22) Přihlášeno: **29. 08. 95**

(30) Právo přednosti:

01. 09. 94 US 94/299370

01. 02. 95 US 95/382256

(40) Zveřejněno: **11. 06. 97**

(Věstník č. 6/97)

(47) Uděleno: **30. 04. 98**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **17. 06. 98**

(Věstník č. 6/98)

(86) PCT číslo: **PCT/US95/10730**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 96/06618**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶:

A 61 K 31/57

A 61 K 47/12

A 61 K 47/10

A 61 K 47/20

(73) Majitel patentu:

THE UPJOHN COMPANY, Kalamazoo, MI,
US;

(72) Původce vynálezu:

Su Ching Chiang, Portage, MI, US;
Baker David S., Schoolcraft, MI, US;
Machkovech Susan M., Kalamazoo, MI, US;

(74) Zástupce:

Kania František Ing., Mendlovo nám. 1a,
Brno, 60300;

(54) Název vynálezu:

**Spolurozpouštěcí parenterální formulace
tirilazadu**

(57) Anotace:

Spolurozpouštěcí parenterální farmaceutická
kompozice obsahuje 0,9 až 90 mg/ml lazaroidu nebo
jeho farmaceuticky přijatelných solí, citrát, upravený
na pH od 2,4 do 3,5, do 80 % objemových spolu-
rozpouštědla a do 100 % obj. vodu.

CZ 283 875 B6

Spolurozpouštěcí parenterální formulace tirilazaduOblast techniky

5

Vynálezem jsou spolurozpouštěcí parenterální farmaceutické formulace lazaroidních sloučenin.

Dosavadní stav techniky

10

Mezinárodní publikace číslo WO87/01706, založená na mezinárodní patentové přihlášce číslo PCT/US86/01797 a US patentu 5,175,281, popisuje 21-[4-[2,6-bis(1-pyrrolidinyl-4-pyrimidinyl)-1-piperazinyl]-16alfa-methylpregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion (příklad 83), který je znám jako tirilazad, a mesylátovou sůl (příklad 109), která je známa jako tirilazad mesylát, pro použití jako neurologická činidla.

15

Journal of Pharmacology and Experimental therapeutics, 269, 145-50 (1994), *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 32, 223-230 (1994) a *Pharmaceutical Research*, 11(2) 341 (1994) popisují 21-[4-2,6-bis (1-pyrrolidinyl-4-pyrimidinyl)-1-piperazinyl]-16alfa-methyl-5alfa-pregna-1,9(11)-dien-3,20-dien (5alfa-tirilazad).

20

Dokument WO96/03421 popisuje 21-[4-[2,6-bis(1-pyrrolidinyl)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-16alfa-methyl-5alfa-pregna-1,9(11)-dien-3,20-dion (5alfa-tirilazad) a 5betaisomer (5beta-tirilazad) a jejich farmaceuticky přijatelné soli. Dále pak popisuje 6alfa-hydroxy-21-[4-[2,6-bis(1-pyrrolidinyl)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-16alfa-methylpregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion (6alfa-hydroxy-tirilazad) a 6beta-hydroxy-21-[4-[2,6-bis(1-pyrrolidinyl)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-16alfa-methylpregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion (6beta-hydroxy-tirilazad) a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

25

US patent 4,968,675 popisuje parenterální formulace tirilazad mesylátu v citrátovém ústrojí. Tento vynález mimo to používá spolurozpouštědla, která působí menší podráždění a bolest, když se použijí, jak je zamýšleno (zředěné).

30

Spolurozpouštědla se stala široce používaná jako prostředek pro solubilizaci léků jak pro neparenterální, tak pro parenterální aplikaci. Účinek závisí primárně na polaritě léku vzhledem k rozpouštědlu (vodě) a spolurozpouštědlu. Stupeň, o který lze zvýšit rozpustnost léku daným spolurozpouštědlem, závisí na nepolaritě léku a nepolaritě spolurozpouštědla. Nejčastěji používaná spolurozpouštědla jsou propylenglykol, ethanol, glycerol a polyethylenglykol. Solubilizační křivky řady farmaceuticky důležitých roztoků v spolurozpouštěcích soustavách jsou známé, *Techniques of Solubilization of Drugs*, editor S. H. Yalkowsky, Marcel Dekker, INC, 1981, zejména viz Solubilizace léků spolurozpouštědly s. 91-134.

35

40

US patent 4,794,117 a mezinárodní publikace číslo WO8/04106 popisuje, že solubilizace hydrofobních farmaceutik, například steroidů, lze dosáhnout rozpouštěním v polyethylenglykolu a přidáním vodných roztoků s kontrolovaným pH a pufrováním.

45

Ústroje pro parenterální formulace jsou známy.

Journal of Pharmaceutical Science and Technology, 48, 86-91 (1994) popisuje, že u zvláštního léku nižší koncentrace octanového ústrojí působí menší podráždění, než vyšší koncentrace octanového ústroje. Dále se popisuje, že koncentrace citrátového ústroje 0,01 M u použitého zvláštního léku působí menší podráždění než koncentrace octanového ústroje 0,005 M.

50

Podstata vynálezu

Popisují se sterilní vodné farmaceutické kompozice pro parenterální podávání, které obsahují

- 5 (1) asi 0,9 do asi 90 mg/ml lazaroиду nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli,
- (2) asi 0,002 do asi 2,0 M citrátu,
- (3) až do asi 80 % spolurozpouštědla, vybraného ze skupiny, tvořené propylglykolem, polyethylenglykolem, glycerolem, ethanolem, DMSO, DMAC, DMI a M-PYROlem,
- (4) vodu při pH od asi 2,4 do asi 3,5.

10

Také se popisují sterilní vodné farmaceutické kompozice pro parenterální podávání, které obsahují:

- 15 (1) 25 mg/ml 21-[4-[2,6-bis(1-pyrrolidinyl)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-16alfa-methylpregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion mesylátu,
- (2) 0,25 M citrátu,
- (3) 40 % propylenglykolu,
- 20 (4) vodu při pH od asi 2,7 asi 3,1.

20

Farmaceutické látky tirilazad, 5alfa-tirilazad, 5beta-tirilazad, 6alfa-hydroxy-tirilazad, 6beta-hydroxy-tirilazad) a jejich farmaceuticky přijatelné soli budou hromadně označovány jako „lazaroidy“. Dává se přednost tomu, aby lazaroidem byl tirilazad, jež víc se dává přednost tomu, aby lazaroidem byl tirilazad mesylát.

25

Lazaroidy jsou užitečné pro léčení či prevenci poranění míchy, lehkých a nebo středních až vážných poranění hlavy, subarachnoideálního krvácení (SAV) a následné ischemické mrtvice, astma a snížení tvorby a vylučování slizu v plicích, svalové dystrofie, adriamycinové srdeční toxicity, parkinsonismu, jiných degenerativních neurologických potíží, roztroušené sklerózy, poškození orgánů při reperfuzi po transplantaci, zachování orgánů ošetřením dárce, odvržení transplantátů pokožky, krvácivých, úrazových a septických šoků a stavů, jako jsou vážná popálení. ARDS, poranění ledvin způsobená chemickými oxidanty (například inhibice kontrastní barvivové nefropatie a inhibice cyklosporinové toxicity), nefrotický syndrom (imunologický), systematický lupus erythematosus, alergické reakce, ateroskleróza, záněty (dermatologická protizáněťová a protilupénková činidla), rozedma, rakovina (omezení metastáz, omezení růstu tumoru), žaludeční vředy (vovolané stresem), vředová kolitida a Crohnova nemoc. Lazaroidy jsou též užitečné pro profylaktické ošetření před operacemi, jako jsou operace pánve a čelistí, kde lazaroidy snižují otoky. Jsou též užitečné pro provenci neurologických poranění během chirurgických a neurologických zásahů, pro léčení infarktů myokardu, pro ošetření po resuscitacích, aby se zlepšil výsledek, zejména neurologický výsledek po resuscitaci, alergické reakce na léky a migrénové bolesti hlavy. Sloučeniny jsou použitelné v oftalmologii, například pro léčení diabetické retinopatie, stařecké makulární degenerace, zánětů a zákalů, poškození sítnice světlem a ve výplachových směsích, používaných v oční chirurgii, prevenci hyperoxických poranění u dospělých a dětí, zmenšení otoků tváře po chirurgických zákrocích, jako je chirurgie úst či tváře, nebo poranění po nehodách. Lazaroidy lze též podávat spolu s léky proti rakovině, jako je adriamycin, taxol nebo vinblastin, kdy nádor nebo buněčný kmen se stává odolný, protože lazaroidy jsou účinné inhibitory odolnosti proti řadě léků. Lazaroidy jsou též užitečné pro ochranu před poraněním radiací, zejména mozku a střev. V případě střev se lazaroidy mohou podávat topicky (například čípky) nebo jinými obecnějšími cestami. To je zvláště užitečné pro prevenci poranění střev během ozařování prostaty.

50

U lidí jsou lazaroidy užitečné pro léčení subarachnoideálního krvácení a následujícího spasma mozkových cév, celkové mozkové ischemie po resuscitaci (CPR), pro zabránění poischemického poškození mozku, tumorů mozku (neuroprotektivně), Bellsovy paralýzy, jiných degenerativních neurologických stavů, hepatické nekrózy (například po virové žloutence), některých forem radiačních poškození (například při radiačním léčení nebo při náhodném vystavení radiaci), poškození myokardu po ischemii myokardu, novorozenecké strangulace před porodem a syndromu dětské hypoxie, takových oftalmologických potíží, například uveitida a optická neuritida, a ischemického syndromu střev.

U lidí jsou lazaroidy užitečné pro zabránění poškození po kardiopulmonární resuscitaci, neurologické a kardiovaskulární chirurgii a srdečních záchvatech, poškození očí po oční chirurgii (například po chirurgii zákalů).

Dává se přednost, aby lazaroidy byly užitečné pro léčení chirurgických nebo traumatických komplikací, jako jsou otoky a neurologická poranění a poranění ledvin.

Obecně jsou lazaroidy užitečné jako glukokortikoidní farmaka pro léčení shora uvedených lidských stavů, stejně jako stavů zvířecích, uvedených níže. Zatímco lazaroidy jsou užitečné jako u lidí, tak zvířata pro léčení mnoha podobných stavů a pro zabránění stejných problémů jako glukokortikoidy, lazaroidy jsou užitečné pro léčení řady nemocí a zabránění poškození ze stavů, kde glukokortikoidy nejsou užitečné. Lazaroidy nemají žádnou glukokortikoidní aktivitu, a proto na rozdíl od glukokortikoidů se mohou podávat denně po dlouhá časová období bez postranních účinků, spojených s glukokortikoidy. To je zřejmá nevýhoda. Nemají vliv na krevní glukózu a to je také výhoda.

Musí se rozumět, že lazaroidy budou užitečnější pro léčení některých těchto nemocí v různém stupni než jiných.

Za standardních podmínek léčení se lazaroidy podávají orálně nebo parentálně, například intravenózně (to je injekcí infuzí nebo kontinuální kapačkou) nebo intramuskulárně ve standardní dávce od asi 5 do asi 20 mg/kg/den intravenózně až po 20 dní (10 dní pro některé podmínky je dostatečné) nebo od asi 5 do asi 30 mg/kg/den ústy jednou až čtyřikrát denně. Ženy mohou dostávat vyšší dávky než muži, poněvadž v průměru metabolizují lazaroidy rychleji než muži. Pro ženy je standardní dávka od asi 7 do asi 30 mg/kg/den intravenózně, nebo od asi 7 do asi 50 mg/kg/den ústy jednou až čtyřikrát denně. Muži mohou při léčení SAV dostávat 10 mg/kg/den a ženy 15 mg/kg/den. Dávka může být podána jako jednotlivá injekce nebo typičtěji v dělených dávkách (obvykle tři až čtyřikrát denně).

Pro léčení SAV pacient by měl dostávat od asi 6 mg/kg/den do asi 20 mg/kg/den, výhodně od asi 10 do asi 15 mg/kg/den.

Pro léčení lehkých anebo středních až těžkých poranění hlavy pacient by měl dostávat od asi 10 mg/kg/den do asi 20 mg/kg/den, výhodně od asi 10 do asi 15 mg/kg/den.

Pro léčení ischemické (tromboembolické) mrtvice by měl pacient dostat první den počáteční dávku od asi 10 mg/kg do asi 25 mg/kg, výhodně od asi 12,5 mg (muži) a 15 mg (ženy), následovanou dávkou asi 10 mg (muži) a asi 12,5 mg (ženy) do asi 20 mg/kg po tři dny.

Pro léčení poranění míchy by měl pacient dostávat od asi 5 do asi 20 mg/kg/den jeden až několik dní. Je výhodně léčit pacienty s poraněním míchy s asi 10 do asi 20 mg/kg/den jeden den. Když se léčí pacienti s poraněním míchy, je též výhodně dávat jim jednorázovou velkou dávku steroidu, například methylprednisolon jantaran sodný, před podáním lazaroidů.

Pro léčení poškození po kardiopulmonární resuscitaci, srdečních záchvatech, poškození orgánů během reperfuze po transplantaci, šoků z krvácení, poranění a sepsi, vážných popálení, ARDS a nefrotického syndromu i pro prevenci odmítání kožních štěpů se užívají standardní podmínky. Typické ošetření bude vyžadovat počáteční nosnou dávku, například intravenózně od 0,05 do 4 mg/kg, následovanou udržovacím dávkováním, obvykle čtyřikrát denně, intravenózní infuzí jeden až deset dní v závislosti na zvláštnostech stavu daného pacienta a dané použité sloučeniny. To může být podporováno intramuskulárním nebo orálním dávkováním po dny až týdny, či měsíce.

Pro léčení zánětlivých nemocí plic, jako je astma, se lazaroidy podávají orálně, intravenózně a inhalačně ve standardní dávce. Při léčení nadměrného vylučování sliznicí je orální dávka lazaroidů od asi 5 do asi 30 mg/kg/den. Frekvence podávání je jednou až čtyřikrát denně. Orální podávání lazaroidů k léčení nadměrného vylučování sliznicí může probíhat měsíce a dokonce roky. Aerosolová formulace, obsahující od asi 0,01 do asi 1 % lazaroidů, se podává nebo užívá asi čtyřikrát denně podle potřeby.

Pro léčení svalové dystrofie, parkinsonismu a jiných degenerativních neurologických stavů (amyotrofni laterální sklerózy, roztroušené sklerózy) a lazaroidy podávají orálně v dávce od asi 5 do asi 30 mg/kg/den, podávané či používané jednou až čtyřikrát denně. Léčení může probíhat roky.

Při léčení adriamycinové srdeční toxicity se lazaroidy podávají orálně nebo intravenózně v dávce od asi 1 do asi 50 mg/kg/den, s výhodou od asi 5 do asi 20 mg/kg/den. Lazaroidy se s výhodou podávají současně s intravenózním adriamycinem, nebo je jednotlivec ošetřen lazaroidy předem.

Pro profylaxi a zabránění poškození před a po neurologické nebo kardiiovaskulární chirurgii se lazaroidy podávají za standardních podmínek. Pacient může být ošetřen předem jednou intravenózní nebo intramuskulární dávkou těsně před operací, nebo orálně před a po operaci.

Pro léčení alergických reakcí na léky se lazaroidy podávají v dávce od asi 5 do asi 20 mg/kg/den intravenózně jednou až čtyřikrát denně a od asi 5 do asi 30 mg/kg/den orálně. Typickým ošetřením by byla počáteční nosní intravenózní dávka, následovaná orálním dávkováním po několik dní či déle.

Pro léčení aterosklerózy a rozedmy se lazaroidy podávají orálně v dávce od asi 5 do asi 30 mg/kg/den jednou až čtyřikrát denně po měsíce či roky. Lazaroidy jsou užitečné pro léčení nedonošených dětí, které se mohou chovat v prostředí s vysokým obsahem kyslíku. Lazaroidy snižují nemocnost a úmrtnost v těch případech, které jsou zvláště citlivé k vnitrolebečnímu krvácení a bronchopulmonární dysplasii.

V těchto situacích je standardní podávání intravenózně nebo orálně.

Pro léčení dermatologických zánětových stavů včetně lupénky se lazaroidy podávají orálně v dávce od asi 5 do asi 30 mg/kg/den, jednou, nebo se množství může dát dvakrát až čtyřikrát denně v dělených dávkách, nebo se aplikují místně jako krémy, masti nebo oleje či ekvivalentní dávková forma v koncentraci od asi 0,05 do asi 5 % tak dlouho, jak je potřeba. Pro léčení těchto stavů se lazaroid mohou použít spolu se steroidními léky.

Lazaroidy jsou užitečné pro léčení vředů, indukovaných stresem, a gestritické nesnášenlivosti, vyvolané léky, jako jsou nesteroidní protizánětlivé sloučeniny (NOSAC). Stresové vředy jsou vředy, které vznikají po vystavení tvrdým podmínkám, například poranění, popálení, sepsi, rozsáhlým operacím, akutní nemoci a podobně. Pacienti na odděleních intenzivní péče jsou zvláště náchylní k vývoji stresových vředů. Stresové vředy také zahrnují poškození, která mohou vést k povrchovému gastrointestinálnímu krvácení. Takovému krvácení lze pravděpodobně

předejít pomocí těchto sloučenin. NOSAC zahrnují léky jako ibuprofen, aspirin, indomethacin, naproxen, piroxicam a podobně, které e obvyčeně berou pro uklidnění, a tak jsou často spojeny s gastritickou nesnášenlivostí, charakterizovanou bolestí a poškozením, které může vést ke krvácení.

5

Lazaroidy se budou podávat především orální cestou, buď jako tablety, kapsle či kapaliny, v dávkách od asi 25 do 500 mg, dvakrát až čtyřikrát denně. Ošetření by bylo buď preventivní, například započaté před vznikem vředů u rizikových pacientů, nebo terapeutické, to je po vzniku vředů. U pacientů, kde klinické podmínky vylučují polknutí orální dávkové formy, by se
10 lazaroidy podávaly buď nosogastrickou trubicí nebo parenterálně, například intravenózně nebo intramuskulárně. Parenterální dávky by byly od asi 5 do 100 mg a podávaly by se jednou až čtyřikrát denně intravenózně.

U psů jsou lazaroidy užitečné pro léčení poranění, meziobratlových nemocí (uskřípnuté plotýnky), traumatických šeků, pokousání blechami a jiných alergií.
15

U koní jsou lazaroidy užitečné pro léčení endotoxického nebo septického šoku, který následuje koliky, pro ošetření před operací koliky a léčení zánětu kopyta (lamitidy). Lazaroidy mohou snížit poškození svalů při chirurgických zákrocích, které vyžadují, aby kůň byl nehybný během
20 dlouhých operací.

U skotu jsou lazaroidy užitečné pro léčení akutní koliky, hovězího zánětu vemene, akutní alergické reakci na vakcinaci a dopravní horečky.

U prasat jsou lazaroidy užitečné pro léčení vepřového stresového syndromu a tepelného stresového syndromu.
25

Termín léčení nebo ošetření se používá v tomto patentovém spise široce a zahrnuje jak léčení existujících potíží, tak i prevenci výskytu těchto potíží, kde jsou možné, jak je dobře známo
30 odborníkům. Například lazaroidy se mohou použít k léčení existujících astmatických potíží i k zabránění jejich vzniku. Například lazaroidy léčí poranění páteře a brání odmítání kožních štěpů.

Lazaroidy se mohou použít s jinými lazaroidy a nebo spolu s jinými farmaky pro léčení potíží, uvedených shora a odborníkům známých.
35

V mnoha případech může být výhodné podávat inhibitor metabolismu lazaroidů, jako je ketoconazol nebo TAO (triacetyloleandomycin), před nebo současně s podáváním lazaroidů, aby se zvýšila hladina lazaroidů a nebo jejich jistých metabolitů v krvi. Poněvadž ženy metabolizují
40 lazaroidy rychleji než muži, podávání inhibitoru metabolismu lazaroidů může zvýšit hladinu lazaroidů v krvi u žen více než u mužů. Například ketoconazol by se měl podávat v množství od asi 50 do 300 mg/kg/den, výhodně asi 200 mg/kg/den během asi 1 až 2 hodin pro akutní použití a během asi 1 až asi 3 hodin pro opakované dávkové situace.

Poněvadž látky jako fenobarbital a fenytoin snižují hladinu lazaroidů v krvi, s výhodou se zvýší dávka lazaroidů jednotlivcům, kteří buď brali nebo budou brát jakoukoliv látku, která snižuje
45 hladinu lazaroidů v krvi, s výhodou se zvýší dávka lazaroidů jednotlivcům, kteří buď brali nebo budou brát jakoukoliv látku, která snižuje hladinu lazaroidů v krvi.

Sterilní vodné parenterální kompozice tohoto vynálezu obsahují jeden či více lazaroidů nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli, citrát (ústroj) a spolutvůrce a vodu. Vhodné farmaceuticky přijatelné adiční soli zahrnují hydrochlorid, hydrobromid, hydrojodid, síran, fosfát, octan, lactát, citrát, jantaran, benzoát, salicylát, pamoát, cyklohexansulfonát, methan-
50 sulfonát, naftalensulfonát, p-toluensulfonát, maleát, fumarát, a šťavelan, preferovaná je

mesylátová (monomethansulfonát) sůl. Potřebné množství lazaroиду je od asi 0,9 do 90 mg/ml volné báze nebo „ekvivalentů volné báze“. Pokud se použije forma soli, je potřebné molární ekvivalentní množství, jak je známo odborníkům.

- 5 Citrát je přítomný pro svoji ústojnou schopnost. Ústoj se může přidat jako ústojná soustava (kyselina citronová plus sůl kyseliny citronové), nebo se mohou vytvořit in situ přidáním buď kyseliny nebo soli kyseliny a pak úpravou pH. Vhodné soli kyseliny citronové zahrnují sodnou, draselnou a amonnou a jejich ekvivalenty. S výhodou se ústojná soustava přidává předem připravená, než se vytvoří in situ. Operační množství citrátu je od asi 0,002 do asi 2,0 M.

- 10 Operační spolurozpouštědla zahrnují například alkoholy, jako je propylenglykol, polyethylen-glyko, glycerol a ethanol, jakož i DMSO, DMAC, DMI a M-PYROL a jejich ekvivalenty. S výhodou je spolurozpouštědlem alkohol, vybraný ze skupiny, tvořené propylenglykolem, polyethylen-glykolem, glycerolem a ethanolem, výhodněji je spolurozpouštědlem propylenglykol.
- 15 Množství potřebné spolurozpouštědla je každé množství až do 80 % v závislosti na daném použitém spolurozpouštědlu. S výhodou je spolurozpouštědlo přítomné od asi 1 do 80 %, výhodněji od asi 20 do asi 60 %. Když je množství lazaroиду, který se má solubilizovat, 25 mg/ml, dává se přednost tomu, aby propylenglykol byl přítomný asi v 40 %.

- 20 Voda se přidává v dostatečných množstvích, aby se upravil objem směsi.

- Sterilní vodné parenterální kompozice podle tohoto vynálezu se připraví, jak je známo odborníkům. Přesněji a s výhodou se citrátové ústoje rozpustí v asi 50 až asi 70 % dostupné vody. Pak se přidá spolurozpouštědlo a zamíchá. Po přidání spolurozpouštědla se přidá lék,
- 25 upraví se pH a přidá se dostatečně vody, aby se upravil objem. Případně lze upravit isotonicitu na fyziologické úrovni, pokud se přidá s přidáním citrátu látka, upravující isotonicitu. Nakonec se směs sterilizuje, jak je známo odborníkům.

- Sterilní vodná farmaceutická kompozice pro parenterální podávání je v koncentrované formě a je určena k ředění (na žádanou koncentraci lazaroidu) před podáním pacientovi. Může se ředit fyziologickou (normální nebo 0,9%) solankou nebo 5% dextrózou ve vodě, nebo jejich směsmi, nebo jakoukoliv jinou přísadou, používanou pro parenterální podávání, s výjimkou laktátovaného Ringersova roztoku. Kritickým požadavkem je pH. Pokud je příliš vysoké nebo upravené příliš
- 30 vysoko (nad asi 5), bude se lazaroíd srážet.

- 35 Alternativně lze sterilní vodné farmaceutické kompozice pro parenterální užití podávat v koncentrované formě. To se nejspíše provádí v pohotovostních situacích, kdy není dost času na ředění. Jediným problémem podávání v koncentrované formě je podráždění a poškození svalů. Avšak některé pohotovostní situace mohou opravňovat k takovému použití. Pokud se provede,
- 40 nedoporučuje se použít stejnou žílu pro následující podávání.

Sterilní vodné farmaceutické kompozice pro parenterální podávání by se měly chladit, nikoliv však skladovat pod -5 °C.

- 45 Sterilní vodná farmaceutická kompozice, obsahující lazaroíd pro parenterální podávání, je užitečná pro léčení stavů, uvedených v US patentu 5,175,281, které lze léčit parenterální dávkovou formou způsobem, uvedeným v US patentu 5,175,281. Parenterální farmaceutická kompozice, obsahující lazaroíd, je užitečná stejným způsobem jako farmaceutická kompozice US patentu 4,968,675.

- 50 Přesná dávka a frekvence podávání závisí na daných léčených potížích, závažnosti léčených potíží, na věku, hmotnosti a všeobecné tělesné kondici daného pacienta, jiných lécích, které jednotlivec může brát, jak je dobře známo odborníkům. Může být přesněji stanovena měřením

hladiny v krvi nebo koncentrace lazaroidu v pacientově krvi, anebo podle pacientovy odpovědi na dané léčené potíže.

5 Příklady provedení vynálezu

Následující definice a vysvětlení termínů se používají v celém dokumentu včetně popisu a nároků.

10 Všechny teploty jsou ve stupních Celsia.

Tirilazad znamená 21-[4-[2,6-bis(1-pyrrolidinyl)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-16alfa-methylpregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion.

15 5alfatirilazad znamená 21-[4-[2,6-bis(1-pyrrolidinyl)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-16alfa-methyl-5alfa-pregna-1,9(11)-dien-3,20-dion.

5beta-tirilazad znamená 21-[4-[2,6-bis(1-pyrrolidinyl)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-16alfa-methyl-5-beta-pregna-1,9(11)-dien-3,20-dion.

20

6alfa-hydroxy-tirilazad znamená 6alfa-hydroxy-21-[4-[2,6-bis(1-pyrrolidinyl)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-16alfa-methylpregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion.

25 6beta-hydroxy-tirilazad znamená 6beta-hydroxy-21-[4-[2,6-bis(1-pyrrolidinyl)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-16alfa-methylpregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion.

Lazaroid znamená skupinu bispyrrolidinylpyrimidinylpiperazinyl steroidů, která zahrnuje tirilazad, 5alfa-tirilazad, 5beta-tirilazad, 6alfa-hydroxy-tirilazad, 6beta-hydroxy-tirilazad a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

30

Tirilazad mesylát znamená 21-[4-[2,6-bis(1-pyrrolidinyl)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-16alfa-methylpregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion monomethansulfonátovou sůl.

TAO znamená triacetyloleandomycin.

35

Farmaceuticky přijatelný se týká takových vlastností nebo látek, které jsou přijatelné pro pacienta z pohledu farmakologického či toxikologického a pro vyrábějícího farmaceutického chemika z pohledu složení, formulace, stability, přijatelnosti od pacienta a biodostupnosti.

40 Pokud se používá rozpustnost pevné látky v rozpouštědle, poměry pevné látky k rozpouštědlu jsou hmotnost/objem (hm/o).

qs ad znamená přidání dostatečného množství daného materiálu, aby se upravilo konečné složení směsi na daný objem.

45

DMSO znamená dimethylsulfoxid ($\text{CH}_3\text{--SOCH}_3$),

DMAC znamená dimethylacetamid ($\text{CH}_3\text{--CO--N--(CH}_3)_2$).

DMI znamená dimethylisosorbid.

M-PYROL znamená N-methyl-2-pyrrolidon.

50

Příklady provedení

Věříme, že odborníci mohou s využitím předcházejícího popisu využít tento vynález v nejplnějším rozsahu. Následující podrobné příklady popisují přípravu různých sloučenin anebo provedení různých procesů podle tohoto vynálezu. Jsou tedy konstruovány pouze jako osvětlující, nikoliv však limitující přecházející popis jakýmkoliv způsobem. Odborníci snadno poznají vhodné odchylky od postupů, jak při eaktantech, tak reakčních podmínkách a technikách.

10 **Příklad 1**

Výhodná formulace

15 21-[4-[2,6-bis(1-pyrrolidiny)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-16alfa-methylpregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion mesylát 2,5 kg

kyselina citronová, bezvodá	4,42 kg
citrát sodný, vodný	588,0 g
propylenglykol	40,0 l
20 pH upraveno kyselinou/bází na 2,9	
voda pro injekce qs ad	100,0 l

25 Kyselina citronová a citrát sodný se rozpustí asi v 25 l vody pro injekce. K citrátové směsi se přidá propylenglykol a důkladně se smísí. PH se upraví asi na 2,9. 21-[4-[2,6-bis(1-pyrrolidiny)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-16alfa-methylpregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion mesylát se přidá a rozpustí. Zkontroluje se pH a upraví se dle potřeby. Nakonec se upraví směs na daný objem vodou pro injekce. Nakonec se směs steriluje.

30 **Příklad 2**

Vysoká dávka 21-[4-[2,6-bis(1-pyrrolidiny)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-16alfa-methylpregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion mesylátu a nízký poměr ústoje

35 21-[4-[2,6-bis(1-pyrrolidiny)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-16alfa-methylpregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion mesylát	10,0 kg
kyselina citronová, bezvodá	10,8 kg
citrát sodný, vodný	1,18 kg
propylenglykol	60,0 l
40 pH upraveno kyselinou/bází na 2,9	
voda pro injekce qs ad	100,0 l

45 Podle obecného postupu příkladu 1 s nekritickými obměnami, avšak použitím složek shora, se připraví parenterální farmaceutická kompozice.

Příklad 3

50 Vysoký poměr ústoje, alternativní spolurozpouštědlo 21-[4-[2,6-bis(1-pyrrolidiny)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-16alfa-methylpregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion mesylát

	1 kg
kyselina citronová, bezvodá	3,46 kg
citrát sodný, vodný	588,0 g
chlorid sodný	300,0 g

ethanol	10,0 l
pH upraveno kyselinou/bází na 2,9	
voda pro injekce qs ad	100,0 l

- 5 Podle obecného postupu příkladu 1 s nekritickými obměnami, avšak použitím složek shora, se připraví parenterální farmaceutická kompozice.

Příklad 4

10

Nízká dávka 21-[4-[2,6-bis(1-pyrrolidinyl)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-16alfa-methylpregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion mesylátu, nízká koncentrace propylenglykolu, ústoj in situ a téměř fyziologická isotonica

15

21-[4-[2,6-bis(1-pyrrolidinyl)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-16alfa-methylpregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion mesylát

100,0 g

kyselina citronová, bezvodá

115,3 g

chlorid sodný

850,0 g

propylenglykol

1,0 l

20

pH upraveno kyselinou/bází na 2,9

voda pro injekce qs ad

100,0 l

Podle obecného postupu příkladu 1 s nekritickými obměnami, avšak použitím složek shora, se připraví parenterální farmaceutická kompozice.

25

PATENTOVÉ NÁROKY

30

1. Sterilní vodná farmaceutická kompozice pro parenterální podávání, **v y z n a ě n á t í m**, že obsahuje:

35

(1) 0,9 až 90 mg/ml lazareidu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli,

(2) 0,002 až 2,0 M citrátu, upraveného na pH od 2,4 do 3,5, kationty,

(3) až do 80 % objemových spolurozpouštědla, vybraného ze skupiny, tvořené propylenglykolem, polyethylenglykolem, glycerolem, ethanollem, dimethylsulfoxidem, dimethylacetamidem, dimethylisosorbidem a N-methyl-2-pyrrolidonem,

40

(4) doplněk vody do 100 % objemu.

2. Farmaceutická kompozice podle nároku 1, **v y z n a ě n á t í m**, že lazareid je vybrán ze skupiny, tvořené tirilazadem, 5alfa-tirilazadem, 5beta-tirilazadem, 6alfa-hydroxy-tirilazadem a 6beta-hydroxy-tirilazadem.

45

3. Farmaceutická kompozice podle nároku 2, **v y z n a ě n á t í m**, že lazareid je tirilazad.

4. Farmaceutická kompozice podle nároku 1, **v y z n a ě n á t í m**, že farmaceuticky přijatelná sůl je vybraná ze skupiny, tvořené hydrochloridem, hydrobromidem, hydrojodidem, síranem, fosfátem, octanem, laktátem, citrátem, jantaranem, benzoátem, salicylátem, pamoátem, cyklohexansulfonátem, methansulfonátem, naftalensulfonátem, p-toluensulfonátem, maleátem, fumarátem a šťavelanem.

50

5. Farmaceutická kompozice podle nároku 4, **v y z n a ě n á t í m**, že farmaceutická přijatelná sůl je methansulfonát.
6. Farmaceutická kompozice podle nároku 2, **v y z n a ě n á t í m**, že lazaroid je tirilazad
5 mesylát.
7. Farmaceutická kompozice podle nároku 1, **v y z n a ě n á t í m**, že množství lazaroidu je od 20 do 40 mg/ml.
- 10 8. Farmaceutická kompozice podle nároku 1, **v y z n a ě n á t í m**, že množství citrátu je od 0,25 do 0,4 M.
9. Farmaceutická kompozice podle nároku 1, **v y z n a ě n á t í m**, že spolurozpouštědlo je vybráno ze skupiny, tvořené propylenglykolem, polyethylenglykolem, glycerolem a
15 ethanol.
10. Farmaceutická kompozice podle nároku 9, **v y z n a ě n á t í m**, že spolurozpouštědlo je propylenglykol.
- 20 11. Farmaceutická kompozice podle nároku 1, **v y z n a ě n á t í m**, že množství spolurozpouštědla je od 1 do 80 % objemových.
12. Farmaceutická kompozice podle nároku 11, **v y z n a ě n á t í m**, že množství spolurozpouštědla je od 20 do 60 % objemových.
25
13. Farmaceutická kompozice podle nároku 1, **v y z n a ě n á t í m**, že pH je od 2,7 do 3,1.
14. Farmaceutická kompozice podle nároku 1, **v y z n a ě n á t í m**, že je isotonická.
- 30 15. Farmaceutická kompozice podle nároku 1, **v y z n a ě n á t í m**, že molární poměr celkového citrátového ústroje k lazaroidu je od 4,3:1 do 14,5:1.
16. Sterilní vodná farmaceutická kompozice pro parenterální podávání, **v y z n a ě n á t í m**, že obsahuje:
35
- (1) 25 mg/ml 21-[4-[2,6-bis(1-pyrrolidiny)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-16alfa-methylpregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion mesylátu,
- (2) 0,25 M citrátu,
- (3) 40 % objemových propylenglykolu,
- 40 (4) doplněk vody do 100 % objemu při pH od 2,7 do 3,1.

45

Konec dokumentu
