

**ÖSZTRAMUSZTIN-FOSZFÁTOT ÉS AMINOSAVAKAT TARTALMAZÓ,
PARENTERALIS FELHASZNÁLÁSRA SZOLGÁLÓ KÉSZÍTMÉNYEK**

KIVONAT

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány parenteralis felhasználásra szolgáló ösztramusztin gyógyszerkészítményekre, közelebbről parenteralis felhasználásra szolgáló, bázikus aminosavakat is tartalmazó ösztramusztin-foszfát gyógyszerkészítményekre vonatkozik.

PK



AL

ÖSZTRAMUSZTIN-FOSZFÁTOT ÉS AMINOSAVAKAT TARTALMAZÓ,**PARENTERALIS FELHASZNÁLÁSRA SZOLGÁLÓ KÉSZÍTMÉNYEK****KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY**

A találmány parenteralis felhasználásra szolgáló ösztramusztin gyógyszerkészítményekre, közelebbről parenteralis felhasználásra szolgáló, bázikus aminosavakat is tartalmazó ösztramusztin-foszfát gyógyszerkészítményekre vonatkozik.

Az ösztramusztin-foszfát [The Merck Index, XII Ed., No. 3749 (1996)] egy, a szakterületen tumorellenes hatóanyagként széles körben ismert ösztradiol-17 β -foszfát-származék, amit jelenleg a prosztata adenocarcinomájának a kezelésére alkalmaznak.

A hatóanyagot általában orális úton adják be, előnyösen 10-15 mg/kg/nap dózisban. Bizonyos speciális esetekben azonban intravénás beadást is alkalmaznak.

Beszámoltak például arról, hogy az ösztramusztin-foszfát kezdeti intravénás alkalmazását orális beadással folytatták, amelynek során a hatóanyag orális beadásával párhuzamosan intravénásan napi 300-600 mg hatóanyagot adtak be, általában több egymást követő napon keresztül [lásd például: BRITISH JOURNAL OF UROLOGY, 49, 73-79 (1977); J. UROL., 108, 303-306 (1972); EUR. CLIN. PHARMACOL., 26 (1), 113-119 (1984); EUR. UROL., 17, 216-218 (1990)].

Az ösztramusztin-foszfátról és a tumorellenes terápiában alkalmazott más jól ismert citotoxikus vegyületekről ismert, hogy parenteralis, különösen intravénás beadás esetén vasculáris károsodást okoznak az injekció beadásának a helyénél.

Például a lassú intravénás infúzió vagy bolus formájában 300 mg/nap dózisban ösztramusztin-foszfáttal kezelt betegek esetében végzett vizsgálatok a periferialis intravénás injekció helyeinél thrombophlebitist és lokális irritációkat mutattak ki.

Ezek a hátrányok korlátozzák a legnagyobb mértékben az ösztramusztin-foszfát intravénás alkalmazhatóságát, amelyek miatt számos beteg esetében centrális cső (central line, vékony műanyag cső) bevezetésére lehet szükség, illetve egyes esetekben az is előfordul, hogy le kell állítani a kezelést.

A citotoxikus hatóanyagok intravénás beadásával együtt járó nemkívánt mellékhatások minimalizálására vonatkozóan csak alig néhány próbálkozásról számoltak be a szakirodalomban.

Egyebek mellett leírták, hogy az ismerten fekélyes károsodásokat okozó citotoxikus hatóanyagok parenteralis beadására szolgáló gyógyszerkészítményekben ciklodextrineket alkalmaznak (lásd például: 5 804 568. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás).

Ugyancsak ismertek a szakterületen olyan, az ösztramusztin-foszfát intravénás beadására szolgáló készítmények, amelyek humán albumint tartalmaznak. Az ilyen készítmények jellegzetességeként arról számoltak be, hogy a hatóanyag injekciója után kevesebb lokális mellékhatás lép fel [lásd például: H. Schutz et al., *Krankenhauspharmazie*, II year, issue No. 3 (1988)].

Ezzel kapcsolatban mi váratlanul találtunk olyan, ösztramusztin-foszfátot egy bázikus aminosavval együtt tartalmazó, parenteralis felhasználásra alkalmas készítményeket, amelyek

optimális védelmet nyújtanak az ösztromusztin-foszfát beadásával kapcsolatos mellékhatásokkal szemben.

Ennek megfelelően a jelen találmány egyik tárgya egy olyan, parenteralis felhasználásra szolgáló készítményre vonatkozik, amely ösztromusztin-foszfátot és egy bázikus aminosavat tartalmaz.

A betegeknek történő intravénás beadás után a találmány szerinti készítmények az injekció helyénél nem váltanak ki sem fekélyes károsodásokat, sem pedig thrombophlebitist.

A jelen leírásban alkalmazott "bázikus aminosav" kifejezés előnyösen egy bázikus α -aminosavat jelöl; előnyös bázikus aminosav az arginin, a hisztidin és a lizin.

Még előnyösebben a találmány szerinti készítmények arginint tartalmaznak.

Amennyiben másképpen nem jelezzük, a jelen leírásban alkalmazott "hatóanyagként ösztromusztin-foszfátot tartalmazó készítmény" kifejezés kiterjed minden olyan készítményre, amely az ösztromusztin-foszfátot a sav formájában vagy egy parenteralis beadásra alkalmas gyógyászatilag elfogadható só, például magával egy bázikus aminosavval vagy pedig *N*-metil-glükaminnal, más néven megluminnal alkotott só formájában tartalmazza.

Az ösztromusztin-foszfát előnyösen az argininsójának vagy a megluminsójának a formájában van.

Az ezen a területen jártas szakember számára az előbbiekből nyilvánvaló, hogy a parenteralis felhasználáshoz a találmány szerinti készítmények a bázikus aminosavat vagy az ösztromusztin-foszfáttal alkotott sójának a formájában vagy pedig az

osztramusztin-foszfáttal alkotott keverékének a formájában tartalmazhatja.

Az egyik előnyös találmány szerinti megoldás értelmében a parenteralis felhasználásra szolgáló készítmény az argininsójának a formájában lévő osztramusztin-foszfátot tartalmaz, adott esetben egy bázikus aminosav, például arginin további mennyiségével összekeverve.

Egy másik előnyös találmány szerinti megoldás szerint a parenteralis felhasználásra szolgáló készítmény a megluminsójának a formájában lévő osztramusztin-foszfátot argininnel összekeverve tartalmaz.

Egy további előnyös találmány szerinti megoldás értelmében az osztramusztin-foszfát liofilizált formában, a bázikus aminosav pedig fiziológiás oldat formájában van. Az ilyen típusú készítményeket általában készletek (más néven kit) formájában állítjuk elő.

A találmány szerinti készítmények parenteralis felhasználásra alkalmas további vivőanyagokat is tartalmazhatnak. Ilyenek például azok a vivőanyagok, amelyekről ismert, hogy csökkentik a citotoxikus hatóanyagok (más néven: protektív hatóanyagok) parenteralis beadásával kapcsolatos mellékhatásokat, amilyenek — egyebek mellett — például a következők: humán albumin, ciklodextrinek, ciklodextrin-(szulfo-alkil)-éterek és származékaik.

Előnyösen a találmány szerinti készítmények hozzáadott humán albumint tartalmaznak.

Nagyon jelentős, hogy azok a találmány szerinti készítmények

mények, amelyek adott mennyiségű humán albumint is tartalmaznak, meglepő módon lényegesen kevésbé toxikusak, mint azok a megfelelő ösztromusztin-foszfát készítmények, amelyek az injekció helyén fellépő fekélyes károsodások és thrombophlebitis elleni protektív szerként azonos mennyiségű humán albumint tartalmaznak.

Ennek megfelelően a találmánynak egy további tárgyát képezi egy olyan, parenteralis felhasználásra szolgáló készítmény, amely ösztromusztin-foszfátot és egy bázikus aminosavat humán albuminnal összekeverve tartalmaz.

Az egyik előnyös találmány szerinti megoldás értelmében a fenti készítményeket intravénás beadásra alkalmazzuk. Ezekben az esetekben a készítményeket vagy lassú, például körülbelül 30 perc és körülbelül 3 óra közötti időtartamú injekcióval, vagy bolus injekció, más néven egyszeri intravénás injekció (iv push) formájában adhatjuk be a betegeknek.

Ezenkívül a találmány szerinti készítmények rendkívül előnyös módszert biztosítanak az ösztromusztin-foszfát intravénás bejuttatására, még azokban az esetekben is, ahol a hatóanyag nagy dózisaira van szükség.

Ennek megfelelően a találmánynak egy további tárgya egy olyan, parenteralis felhasználásra szolgáló készítményre vonatkozik, amely 1300 mg-nál nagyobb egyszeri infúziós hatóanyag dózis formájában ösztromusztin-foszfátot és egy bázikus aminosavat tartalmaz.

Egy további előnyös találmány szerinti megoldás egy olyan, parenteralis felhasználásra szolgáló készítményre vonatkozik,

amely 950 mg/m^2 -nél nagyobb egyszeri infúziós hatóanyag dózis formájában ösztramusztin-foszfátot és egy bázikus aminosavat tartalmaz.

A találmány szerinti készítmények lehetőséget nyújtanak arra, hogy a hatóanyagot önmagában alkalmazzuk, vagy alternatív módon egy kombinált kemoterápiás program keretében használjuk fel. Például a fenti készítményeket kombinálhatjuk egy vagy több olyan kemoterápiás hatóanyaggal, amilyenek — egyebek mellett — például a következők: taxánszarmazékok, például paklitaxel és doketaxel; kamptotecin és származékai, például CPT-11, 9-amino-kamptotecin; antraciklinszármazékok, például doxorubicin, epirubicin, idarubicin, daunorubicin, alkiciklin [4-demetoxi-3'-dezamino-3'-aziridinil-4'-(metil-szulfonil)-daunorubicin; belső kódja: PNU 159548]; etopozid; navelbin; vinblasztin; platinaszármazékok, például karboplatin és ciszplatin; angiogenesis inhibitorok, például Sugen SU-5416 és Sugen SU-6668; stb., adott esetben liposzomális készítmény formájában.

Ennek megfelelően a találmánynak egy további tárgyát képezi egy olyan termék, amely egy parenteralis felhasználásra szolgáló, ösztramusztin-foszfátból és egy bázikus aminosavból, előnyösen argininből álló tartalmazó készítményt, és egy vagy több kemoterápiás hatóanyagot tartalmaz rákellenes terápiában egyidejű, szeparált vagy egymás utáni alkalmazásra szolgáló kombinált készítmény formájában.

Toxikológia

Annak érdekében, hogy megvizsgáljuk, a találmány szerinti ösztramusztin-foszfát (EMP) készítmény esetén a patkányoknak történő ismételt intravénás beadást követően milyen lokális irritáló hatások lépnek fel, előállítottuk a hatóanyagnak egy bázikus aminosavval alkotott sóját és/vagy egy bázikus aminosavval alkotott keverékét. Ezt követően az így előállított anyagot feloldottuk különböző vivőanyagokban, például injekciós vízben, valamint humán albumint (HA) tartalmazó injekciós vízben. Az összehasonlításhoz a megluminnal (MEG) alkotott só formájában lévő ösztramusztin-foszfát készítményeket használtunk, illetve adott esetben a megluminnal (MEG) alkotott só formájában lévő ösztramusztin-foszfát csak humán albumin adalékot tartalmazó készítményeit alkalmaztuk.

Konkrétan az I. táblázatban felsorolt, ösztramusztin-foszfát hatóanyagot, valamint a bázikus aminosavat vagy humán albumint a táblázatban megadott mólarányokban, illetve tömegarányokban tartalmazó injekciós oldatokat állítottuk elő és teszteltük.

I. táblázat

Oldat	Mólarány (mol/mol)	Tömegarány (tömeg/tömeg)
a) negatív kontroll injekciós víz	-	-
b) pozitív kontroll EMP-MEG só	EMP:MEG = 1:1	-
c) összehasonlító EMP-MEG só + HA	EMP:MEG = 1:1	EMP:HA = 1:0,21
d) EMP-Arg só	EMP-Arg	
e) EMP-Arg só + Arg	EMP:Arg = 1:2	
f) EMP-Arg só + HA	EMP:Arg = 1:1	EMP-HA = 1:0,21
g) EMP-MEG só + Arg	EMP:MEG:Arg = 1:1:2	

Hím Sprague-Dawley patkányokat alkalmaztunk, mivel ezek az állatok jól modellezik az emberi testben lezajló toxikus változásokat. A vizsgálat kezdetén a patkányok hatheteseek voltak.

A fenti készítményeket három napon keresztül ismételt intravénás injekcióval beadtuk a patkányok csoportjainak. Ezt követően a patkányokat leöltük: az állatok egyik felét a 4. napon, másik felét pedig az 5. napon öltük le.

A különféle tesztelt oldatok mindegyikében 150 mg/kg/nap

volt az ösztramusztin-foszfát dózismennyisége.

Naponta klinikai megfigyeléseket végeztünk. A thrombophlebiticus mellékhatások a farkok sötétkék/fekete elszíneződését eredményezték a kezelés időtartama alatt.

A különböző tesztelt készítmények értékeléséhez egy, a fark elszíneződésén és megnövekedésén alapuló pontrendszert alkalmaztunk.

A pontrendszerhez pozitív kontrollként (határozott toxicitás) vizes ösztramusztin-foszfát-meglumin-só készítményt **(b)** oldatot használtunk. Negatív kontrollként (nincs toxicitási jel) injekciós vizet **(a)** adtunk be a kontrollcsoportnak.

A találmány szerinti kompozícióval kezelt patkányok farkán hisztológiai értékelést végeztünk.

A vizes ösztramusztin-foszfát-oldat **(b)** az alkalmazott dózis mellett az első beadás után lokális irritációs hatásokat váltott ki az injekció helyénél, illetve a kísérlet végén határozott toxicitási jeleket eredményezett.

Hasonlóképpen toxicitási jeleket észleltünk az injekció helyénél az injekció helyén fellépő fekélyes károsodások és thrombophlebitis elleni egyetlen protektív humán albumint tartalmazó **(c)** EMP oldat esetén is.

Ezzel szemben jelentős mértékben csökkent toxicitást észleltünk, illetve nem észleltünk toxicitási jeleket az arginint tartalmazó találmány szerinti **(d)**, **(e)** és **(g)** oldat esetén, illetve az adott esetben humán albuminnal összekevert találmány szerinti **(f)** oldat esetén.

Az említett készítményekkel kezelt patkányok farkának a

hisztológiai értékelése megerősítette az előbbi megfigyeléseket.

Ezenkívül a találmány szerinti bázikus aminosav által kifejtett protektív hatást egyértelműen bizonyította az **(f)** és a **(c)** készítmény összehasonlítása, ahol az utóbbi esetben toxicitási jeleket tapasztaltunk. Nagyon jelentős az a tény, hogy a hatóanyagra vonatkoztatva mindkét készítmény azonos mennyiségű humán albumint tartalmazott.

Megállapítottuk tehát, hogy az ösztramusztin-foszfátnak egy bázikus aminosavat annak ösztramusztin-foszfáttal alkotott sójának formájában vagy ösztramusztin-foszfáttal alkotott keverékének formájában tartalmazó vizes oldata lényegesen kisebb lokális irritáló hatást váltott ki, mint magának az ösztramusztin-foszfátnak a vizes oldata.

Még meglepőbb, hogy a találmány szerinti készítmények kisebb lokális irritáló hatást váltottak ki, mint az ösztramusztin-foszfátnak az ismert protektív hatóanyagokat, például humán albumint tartalmazó analóg vizes oldata.

A találmány szerinti ösztramusztin-foszfát készítmény beadásának az egyik különösen előnyös programozása szerint hetente egyetlen, legfeljebb 4000 mg vagy 3500 mg/m² dózisú infúziót adunk be.

Egy másik előnyös beadási program értelmében kéthetente vagy négyhetente adunk be egyetlen hatóanyag-infúziót.

Azt, hogy egy konkrét esetben melyik program előnyösebb a másikonál, az adott esetben alkalmazott egyidejű terápia is befolyásolja. A programokat sorozatban vagy ismétlődően hajthat-

juk végre többször.

A találmány szerinti készítményeket felhasználhatjuk a tumorelles terápiaában, különösen a prosztatarák, az emlőrák, a melanoma, a tüdőrák, a hasnyálmirigyrák, a colorectalis rák, a petefészekrák és az agy rákjainak a kezelésére.

A fentieken kívül megjegyezzük még, hogy a parenteralis felhasználásra alkalmas arginin vagy gyógyászatilag elfogadható sói akkor is kifejtették a thrombophlebitis kialakulása elleni protektív hatásukat, ha más olyan antineoplasticumokkal kombináltuk, amelyekről ismert, hogy intravénás beadás esetén az injekció helyénél fekélyes károsodásokat okoznak, illetve okozhatnak.

Ennek megfelelően a találmánynak egy további tárgya olyan gyógyszerkészítményekre vonatkozik, amelyek parenteralisan elfogadható hordozót vagy hígítót, egy intravénás beadás esetén az injekció helyénél ismerten fekélyes károsodást okozó antineoplasztikus hatóanyagot, valamint arginint vagy egy gyógyászatilag elfogadható argininsót tartalmaznak.

Az ösztramusztin-foszfát mellett más olyan antineoplasztikus hatóanyagok is vannak, amelyekről ismert, hogy az injekció helyén fekélyes károsodásokat és thrombophlebitist okoznak, vagy legalábbis okozhatnak. A találmány szerinti megoldásnak megfelelően ezek az antineoplasztikus hatóanyagok a következő csoport tagjai: antraciklinszármazékok, például doxorubicin, epirubicin, idarubicin, daunorubicin, alkiciklin [4-demetoxi-3'-dezamino-3'-aziridinil-4'-(metil-szulfonil)-daunorubicin; belső kódja: PNU 159548); valamint angiogenesis inhibitorok,

például Sugen SU-5416 és Sugen SU-6668.

Ennek megfelelően a találmánynak egy további tárgyát képezi az argininnek vagy gyógyászatilag elfogadható sóinak az alkalmazása egy, az antineoplasztikus hatóanyagok intravénás beadásával kapcsolatos mellékhatások kezelésére és megelőzésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására.

Amint azt a fentiekben már összefoglaltuk, a mellékhatások az injekció helyénél fellépő fekélyes károsodásokat és thrombophlebitist jelentik.

Amennyiben másképpen nem jelöljük, a jelen leírásban alkalmazott "az arginin gyógyászatilag elfogadható sói", illetve a "gyógyászatilag elfogadható argininsók" kifejezés kiterjed valamennyi parenteralis felhasználásra alkalmas sóra, amelyen előnyösen például az arginin hidrogén-kloriddal, glutaminsavval vagy aszparaginsavval alkotott savaddíciós sója.

A találmány szerinti készítményeket a parenteralis felhasználásra szolgáló gyógyszerészeti formák előállítására szokásosan alkalmazott módszerekkel állíthatjuk elő. Jellemzően úgy járunk el, hogy az ösztromusztin-foszfát megfelelő mennyiségét vízben diszpergáljuk, majd egy bázikus aminosav, például arginin legalább ekvimoláris mennyiségének hozzáadásával feloldjuk a hatóanyagot.

Az 1:1-nél nagyobb ösztromusztin-foszfát/arginin mólarányok eléréséhez az adott aminosav, például arginin további mennyiségét adhatjuk a keverékhez.

Egy másik megoldás szerint az ösztromusztin-foszfátnak egy száraz por vagy liofilizált formában lévő, parenteralis fel-



használásra alkalmas gyógyászatiilag elfogadható sóját oldjuk fel egy parenteralis felhasználásra alkalmas gyógyászatiilag elfogadható oldatban, például steril vízben vagy egy intravénás beadásra alkalmas vizes dextrózoldatban, például 5 tömeg%-os vizes dextrózoldatban, majd az így nyert oldatot összekeverjük egy bázikus aminosav, például arginin megfelelő mennyiségével.

Az így kapott keveréket szokásos módszerekkel kevertetjük, sterilezzük, majd liofilizáljuk.

A fagyasztva szárított (liofilizált) készítményt injekciós ampullákban állítjuk elő és tároljuk; az injektálandó végső készítményt megfelelő mennyiségű víz vagy parenteralis felhasználásra alkalmas fiziológiás oldat hozzáadásával nyerjük.

A fenti eljárások a komponensek közötti kívánt tömegarányok megtartásával alkalmasak nagy dózisú ösztromusztin-foszfát készítmények előállítására is.

Az injektálandó készítmény egységerőssége függ — egyebek mellett — például az oldatban lévő hatóanyag koncentrációjától, valamint természetesen a végső készítmény előállítására alkalmazott fiolák töltőtérfogatójától.

A fentiekben említett humán albumin, ciklodextrinek, ciklodextrin-(szulfo-alkil)-éterek és származékaik mellett a táblamány szerinti készítmények adott esetben parenteralis beadásra alkalmas, gyógyászatiilag elfogadható vivőanyagokat is tartalmazhatnak, amilyenek — egyebek mellett — például a következők: térfogatnövelő szerek, például laktóz vagy mannit, pH-pufferelő szerek, antioxidánsok, prezervatívumok, tónusszabályozók stb.



Az előzőekből az ezen a területen jártas szakember számára nyilvánvaló, hogy az ösztramusztin készítmények előállítására alkalmas fenti eljárások felhasználhatók az olyan, arginintartalmú készítmények előállítására is, amelyek ösztramusztin-foszfát helyett olyan antineoplasztikus hatóanyagokat tartalmaznak, amelyekről ismert, hogy intravénás beadás után thrombophlebiticus mellékhatásokat okoznak, illetve okozhatnak.

Az alábbi példák a találmány részletesebb illusztrálására szolgálnak. A példák a találmány oltalmi körét, illetve terjedelmét nem korlátozzák.

1. példa

Ösztramusztin-foszfát-(N-metil-glükamin)-sóból és humán albumin keverék előállítása (ösztramusztin-foszfát:meglumin = 1:1 molarány; ösztramusztin-foszfát:albumin = 1:0,21 tömegarány)

Főzőpohárba bemértünk 300 mg ösztramusztin-foszfátot, majd a vegyületet 5 ml vízben mágneses keverővel diszpergáltuk. A hatóanyag vizes diszperziójához ezt követően keverés közben hozzáadtunk 120,8 mg N-metil-glükamint. Néhány perc elteltével egy tiszta oldatot nyertünk. Az oldathoz keverés közben hozzáadtunk 0,250 ml kereskedelmi forgalomban kapható 25 tömeg%-os humán albumin oldatot.

Az így nyert oldatot vízzel 10 ml-re töltöttük fel, és így egy 30 mg/ml ösztramusztin-foszfát végső koncentrációjú és 6,25 mg/ml humán albumin végső koncentrációjú oldatot nyertünk, amelyben a két komponens tömegaránya az előbbi sorrendnek megfelelően 1:0,21 volt.



Az előbbieken előállított, szűréssel megfelelően sterilizált oldatot patkányokban a lokális vénás tolerálhatóságra nézve teszteltük.

2. példa

Az 1. példa szerinti készítményt a kereskedelemben kapható, fiolánként 300 mg hatóanyagot tartalmazó, liofilizált Estracyt[®] készítmény feloldásával is előállítottuk. A készítmény rekonstituálását 10 ml 6,25 mg/ml koncentrációjú humán albumin oldat alkalmazásával hajtottuk végre, amelynek eredményeként egy 30 mg/ml ösztramusztin-foszfát végső koncentrációjú és 6,25 mg/ml humán albumin végső koncentrációjú oldatot nyertünk, amelyben a két komponens tömegaránya az előbbi sorrendnek megfelelően 1:0,21 volt.

Az albuminoldatot úgy állíthatjuk elő, hogy a száraz por formájában lévő humán albumin megfelelő mennyiségét vízben oldjuk, vagy egy kereskedelmi forgalomban kapható humán albumin oldatot a kívánt mértékben hígítunk.

3. példa

Ösztramusztin-foszfát-arginin-só előállítása

(ösztramusztin-foszfát:arginin = 1:1 molarány)

Főzőpohárba bemértünk 300 mg ösztramusztin-foszfátot, majd a vegyületet 5 ml vízben mágneses keverővel diszpergáltuk. A hatóanyag vizes diszperziójához ezt követően keverés közben hozzáadtunk 101 mg arginin bázist, majd a keverést addig folytattuk, amíg egy tiszta oldatot nyertünk.

Az így nyert oldatot vízzel 10 ml-re töltöttük fel, és így egy 30 mg/ml ösztramusztin-foszfát végső koncentrációjú és 10,1 mg/ml arginin végső koncentrációjú oldatot nyertünk, amelyben a két komponens mólaránya az előbbi sorrendnek megfelelően 1:1 volt.

Az előbbiekben előállított, szűréssel megfelelően sterilizált oldatot patkányokban a lokális vénás tolerálhatóságra nézve teszteltük.

4. példa

Ösztramusztin-foszfát-arginin-sóból és argininből álló keverék előállítása (ösztramusztin-foszfát:arginin = 1:2 mólarány)

Főzőpohárba bemértünk 300 mg ösztramusztin-foszfátot, majd a vegyületet 5 ml vízben mágneses keverővel diszpergáltuk. A hatóanyag vizes diszperziójához ezt követően keverés közben hozzáadtunk 202 mg arginin bázist, majd a keverést addig folytattuk, amíg egy tiszta oldatot nyertünk. Híg sósavoldat hozzáadásával az oldat bázikus pH-ját körülbelül 7,5-es fiziológiás értékre állítottuk be.

Az így nyert oldatot vízzel 10 ml-re töltöttük fel, és így egy 30 mg/ml ösztramusztin-foszfát végső koncentrációjú és 20,2 mg/ml arginin végső koncentrációjú oldatot nyertünk, amelyben a két komponens mólaránya az előbbi sorrendnek megfelelően 1:2 volt.

Az előbbiekben előállított, szűréssel megfelelően sterilizált oldatot patkányokban a lokális vénás tolerálhatóságra nézve teszteltük.

5. példa

Ösztramusztin-foszfát-arginin-sóból és humán albumin keverék előállítása (ösztramusztin-foszfát:arginin = 1:1 molarány; ösztramusztin-foszfát:albumin = 1:0,21 tömegarány)

Főzőpohárba bemértünk 300 mg ösztramusztin-foszfátot, majd a vegyületet 5 ml vízben mágneses keverővel diszpergáltuk. A hatóanyag vizes diszperziójához ezt követően keverés közben hozzáadtunk 101 mg arginint, majd a keveréket addig kevertettük, amíg egy tiszta oldatot nyertünk. Az oldathoz keverés közben hozzáadtunk 0,250 ml kereskedelmi forgalomban kapható 25 tömeg%-os humán albumin oldatot.

Az így nyert oldatot vízzel 10 ml-re töltöttük fel, és így egy 30 mg/ml ösztramusztin-foszfát végső koncentrációjú, 10,1 mg/ml arginin végső koncentrációjú és 6,25 mg/ml humán albumin végső koncentrációjú oldatot nyertünk, amelyben az oldat komponenseinek az arányai a következők voltak: ösztramusztin-foszfát:arginin molarány 1:1; ösztramusztin-foszfát:humán albumin tömegarány 1:0,21.

Az előbbiekben előállított, szűréssel megfelelően sterilizált oldatot patkányokban a lokális vénás tolerálhatóságra nézve teszteltük.

6. példa

Ösztramusztin-foszfát-(N-metil-glükamin)-sóból és argininből álló keverék előállítása

(ösztramusztin-foszfát:meglumin:arginin = 1:1:2 molarány)

Főzőpohárba bemértünk 300 mg ösztramusztin-foszfátot, majd



a vegyületet 5 ml vízben mágneses keverővel diszpergáltuk. A hatóanyag vizes diszperziójához ezt követően keverés közben hozzáadtunk 120,8 mg *N*-metil-glükamint. Néhány perc elteltével egy tiszta oldatot nyertünk. Egy arginin bázisból és a pH hozzávetőleg fiziológiás értéken tartása érdekében sósavból álló alkalmas keverék alkalmazásával az előbbiekben nyert oldathoz hozzáadtunk összesen 202 mg arginint.

Az így nyert oldatot vízzel 10 ml-re töltöttük fel, és így egy 30 mg/ml ösztramusztin-foszfát végső koncentrációjú és 20,2 mg/ml arginin végső koncentrációjú oldatot nyertünk, amelyben a két komponens mólaránya az előbbi sorrendnek megfelelően 1:2 volt.

Az előbbiekben előállított, szűréssel megfelelően sterilizált oldatot patkányokban a lokális vénás tolerálhatóságra nézve teszteltük.

7. példa

A 6 példa szerinti készítményt a kereskedelemben kapható, fiolánként 300 mg hatóanyagot tartalmazó, liofilizált Estracyt[®] készítmény feloldásával is előállítottuk. A készítmény rekonstituálását 10 ml 20,2 mg/ml koncentrációjú argininoldat alkalmazásával hajtottuk végre, amelynek eredményeként egy 30 mg/ml ösztramusztin-foszfát végső koncentrációjú és 20,2 mg/ml arginin végső koncentrációjú oldatot nyertünk, amelyben a két komponens mólaránya az előbbi sorrendnek megfelelően 1:2 volt.

Az argininoldatot alkalmazzuk egy arginin bázisból és a pH hozzávetőleg fiziológiás értéken tartása érdekében sósavból ál-



ló alkalmas keveréket tartalmazó liofilizált készítmény feloldására.

8. példa

Doxorubicint és arginint 1:1 molarányban tartalmazó készítmény előállítása

Egy lombikba bemértünk 40 mg doxorubicin-hidrokloridot és 12 mg arginint, majd a keveréket keverés közben feloldottuk 15 ml 0,9 tömeg/térfogat%-os fiziológiás nátrium-klorid-oldatban. Sósav hozzáadásával a pH-t 3-ra állítottuk be. Az így nyert oldatot az említett fiziológiás oldattal 20 ml-re egészítettük ki, és így egy 2 mg/ml doxorubicinfoszfát végső koncentrációjú és 0,6 mg/ml arginin végső koncentrációjú oldatot nyertünk, amelyben a két komponens molaránya az előbbi sorrendnek megfelelően 1:1 volt.

9. példa

Doxorubicint és arginint 1:2 molarányban tartalmazó készítmény előállítása

A 8. példa szerinti eljárás során az arginint kétszeres mennyiségben alkalmaztuk, azaz 40 mg doxorubicin-hidrokloridra számítva 24 mg arginint használtunk. Ennek eredményeként egy olyan oldatot nyertünk, amelyben a doxorubicinnek és az argininnek a molaránya az előbbi sorrendnek megfelelően 1:2 volt.

10. példa

Sugen SU-5416-ot és arginint 1:1 mólarányban tartalmazó

készítmény előállítása

10 ml 0,9 tömeg/térfogat%-os vizes nátrium-klorid-oldatot 10 ml vízzel meghígítva előállítottunk egy 0,45 tömeg/térfogat% koncentrációjú vizes nátrium-klorid-oldatot.

Az előbbi oldathoz hozzáadtunk 39,79 mg arginin-hidrokloridot, majd a keveréket a teljes oldódásig rázattuk.

Az így előállított oldattal meghígítottunk egy következő összetételű Sugén SU-5416 oldatot:

Komponens	Koncentráció (tömeg/térfogat%) a készítményben
Sugen SU 5416	0,45 %
PEG 400	45 %
benzil-alkohol	2 %
Cremophor EL	31,5 %
vízmentes etanol	100 %-hoz

A hígítást úgy hajtottuk végre, hogy egy rész Sugén SU-5416 hatóanyagot tartalmazó oldatot összekevertünk két rész arginintartalmú oldattal, és így egy olyan oldatot nyertünk, amelyben a Sugén SU5416 hatóanyagnak és az argininnek a mólaránya 1:1 volt.

11. példa

Sugen SU-5416-ot és arginint 1:2 molarányban tartalmazó

készítmény előállítása

A 10. példa szerinti eljárásban kétszeres mennyiségben (79,58 mg) alkalmaztuk az arginin-hidrokloridot, és így egy olyan oldatot nyertünk, amelyben a Sugén SU5416 hatóanyagnak és az argininnek a molaránya az előbbi sorrendnek megfelelően 1:2 volt.



SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Gyógyszerkészítmény, amely parenteralisan elfogadható hordozót vagy hígítót, valamint ösztramusztin-foszfátot és bázikus aminosavat tartalmaz.

2. Egy 1. igénypont szerinti készítmény, amelyben a bázikus aminosav arginin.

3. Egy 1. vagy 2. igénypont szerinti készítmény, amelyben az ösztramusztin-foszfát egy parenteralis felhasználásra alkalmas gyógyászatilag elfogadható só formájában van.

4. Egy 3. igénypont szerinti készítmény, amelyben az ösztramusztin-foszfát argininnel, hisztidinnel, lizinnel vagy *N*-metil-glükaminnal alkotott só formájában van.

5. Egy 4. igénypont szerinti készítmény, amelyben az ösztramusztin-foszfát argininnel vagy *N*-metil-glükaminnal alkotott só formájában van.

6. Egy 1-5. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, amely 1:1-nél kisebb molarányban tartalmaz ösztramusztin-foszfátot és arginint.

7. Egy 6. igénypont szerinti készítmény, amelyben az ösztramusztin-foszfátnak és az argininnek a molaránya körülbelül 1:2.

8. Egy 1. igénypont szerinti készítmény, amely humán albumint, egy ciklodextrint vagy egy ciklodextrin-(szulfo-alkil)-étert is tartalmaz.

9. Egy 1. igénypont szerinti készítmény, amely humán albumint is tartalmaz.



10. Egy 1-9. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, amely egy legalább 1300 mg ösztromusztin-foszfátot tartalmazó egyszeri infúziós dózisformában van.

11. Egy 1-10. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, amely egy legalább 950 mg/m² dózisnak megfelelő mennyiségű ösztromusztin-foszfátot tartalmazó egyszeri infúziós dózisformában van.

12. Egy 10. vagy 11. igénypont szerinti készítmény, amelyben a bázikus aminosav arginin.

13. Egy 1-12. igénypontok bármelyike szerinti készítmény intravénás felhasználásra.

14. Egy 1-13. igénypontok bármelyike szerinti készítmény a rák kezelésében történő felhasználásra.

15. Egy 14. igénypont szerinti készítmény, ahol a rák prosztatarák, emlőrák, melanoma, tüdőrák, hasnyálmirigyrák, colorectalis rák, petefészekrák és az agynak egy rákja.

16. Egy 1. igénypont szerinti készítmény, amelyben a parenteralisan elfogadható hordozó egy olyan, parenteralis felhasználásra alkalmas fiziológiás oldat, amely tartalmazza a bázikus aminosavat, és az ösztromusztin-foszfát liofilizált formában van.

17. Egy termék, amely

(i) parenteralisan elfogadható hordozót vagy hígítót, valamint ösztromusztin-foszfátot és bázikus aminosavat tartalmazó gyógyszerkészítményből, és

(ii) egy vagy több kemoterápiás hatóanyagból áll;

rákellenes terápiában egyidejű, szeparált vagy egymás utáni al-



kalmazásra szolgáló kombinált készítmény formájában.

18. Egy 17. igénypont szerinti termék, amelyben a bázikus aminosavarginin.

19. Egy 17. vagy 18. igénypont szerinti termék, amelyben a kemoterápiás hatóanyag a következő csoportból kerül kiválasztásra: taxánszármazékok, például paklitaxel és doketaxel; kamptotecin és származékai, például CPT-11, 9-amino-kamptotecin; antraciklinszármazékok, például doxorubicin, epirubicin, idarubicin, daunorubicin, alkiciklin [4-demetoxi-3'-dezamino-3'-aziridinil-4'-(metil-szulfonil)-daunorubicin; belső kódja: PNU 159548); etopozid; navelbin; vinblasztin; platinaszármazékok, például karboplatin és ciszplatin; angiogenesis inhibitorok, például Sugen SU-5416 és Sugen SU-6668; stb., adott esetben liposomális készítmény formájában.

20. Egy 17. igénypont szerinti termék intravénás felhasználásra.

21. Egy 17. igénypont szerinti termék a prosztatatarák, az emlőrák, a melanoma, a tüdőrák, a hasnyálmirigyrák, a colorectalis rák, a petefészekrák és az agy rákjainak a kezelésében történő felhasználásra.

22. Egy 13. igénypont szerinti készítmény ösztromusztin-foszfátnak és gyógyászatiilag elfogadható sóinak az intravénás beadásával kapcsolatos mellékhatások szuppresszáására vagy csökkentésére történő felhasználásra.

23. Egy 22. igénypont szerinti készítmény, ahol a mellékhatások az injekció helyénél fellépő fekélyes károsodások és thrombophlebitis.



24. Liofilizált por formájában lévő ösztramusztin-foszfátból, valamint bázikus aminosavat tartalmazó, parenteralis felhasználásra alkalmas fiziológiás oldatból álló termék.

25. Ösztramusztin-foszfát és bázikus aminosav alkalmazása parenteralis beadásra szolgáló gyógyszerek előállítására.

26. A 25. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a gyógyszer intravénás beadásra szolgál.

27. Gyógyszerkészítmény, amely parenteralisan elfogadható hordozót vagy hígítót, egy intravénás beadás esetén az injekció helyénél ismerten fekélyes károsodást okozó antineoplasztikus hatóanyagot, valamint arginint vagy egy gyógyászatilag elfogadható argininsót tartalmaz.

28. Egy 27. igénypont szerinti készítmény, amelyben az antineoplasztikus hatóanyag a következő csoportból kerül kiválasztásra: antraciklinszármazékok, például doxorubicin, epirubicin, idarubicin, daunorubicin, alkiciklin [4-demetoxi-3'-dezamino-3'-aziridinil-4'-(metil-szulfonil)-daunorubicin; belső kódja: PNU 159548); valamint angiogenesis inhibitorok, például Sugen SU-5416 és Sugen SU-6668.

29. Arginin vagy gyógyászatilag elfogadható argininsók alkalmazása antineoplasztikus hatóanyagok intravénás beadásával kapcsolatos fekélyes károsodásokból és thrombophlebitisből álló mellékhatások kezelésére és megelőzésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására.

30. A 29. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a mellékhatásokat az injekció helyénél fellépő fekélyes károsodás és thrombophlebitis jelenti.

31. A 29. igénypont szerinti alkalmazás, ahol az antineoplasztikus hatóanyag a következő csoportból kerül kiválasztásra: ösztramusztin-foszfát, antraciklinszármazékok, például doxorubicin, epirubicin, idarubicin, daunorubicin, alki-ciklin [4-demetoxi-3'-dezamino-3'-aziridinil-4'-(metil-szulfo-nil)-daunorubicin; belső kódja: PNU 159548); valamint angioge-nesis inhibitorok, például Sugen SU-5416 és Sugen SU-6668.

rajz nélkül
2002. 11. 04
PK

A meghatalmazott:

Kovács Katalin
vezető igazgató
a V. Országos Gyógyszerügyi Szakmai Tanács
tagja
a Magyar Állam Kincstárának
a Magyar Állam Kincstárának