(19)

SUOMI - FINLAND
(FI)

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

(10) **FI 944536 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 944536

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification
A61K 31/436
A61K 9/08
A61K 47/26
A61K 47/10
A61K 31/44 (2006.01)

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **29.09.1994**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **29.09.1994**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **31.03.1995**

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

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

30.09.1993 US 129525 P

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •**Wyeth,** Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940-0874, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •**Waranis, Robert Paul,** Clinton County, NY, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
2 •**Leonard, Thomas Waymond,** Wilmington, NC 28403, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention
Rapamysiiniformulaatio iv-injektiota varten
Rapamycinformulation för iv-injektion

Menetelmä rapamysiiniformulaation valmistamiseksi iv-injektiota varten

Tässä esitetty keksintö koskee menetelmää rapamysiiniformulaatioiden valmistamiseksi laskimonsisäistä (iv) injektiota varten. Yhdessä aspektissa keksintö käsittää menetelmän, jossa on rapamysiinin konsentraattiliuos propyleeniglykolissa yhdistelmänä laimennusaineen kanssa, joka koostuu polyoksietyleenisorbitaaniesteristä, polyetyleeniglykoli 400:stä ja vedestä, jotka kaikki ovat jäljempänä olevan kuvauksen mukaisissa suhteissa.

Rapamysiini on *Streptomyces hygroscopicus*in tuottama makrolidi-antibiootti, joka löydettiin ensin sienten kasvua estävien ominaisuuksiensa perusteella. Se vaikuttaa haitallisesti sellaisten sienten kasvuun kuten *Candida albicans* ja *Microsporum gypseum*. Rapamysiini, sen valmistus ja sen antibioottinen vaikutus kuvattiin US-patenttijulkaisussa nro 3 929 992, joka myönnettiin 30. joulukuuta 1975 Surendra Sehgalille ym. Vuonna 1977 Martell, R.R. ym. raportoivat rapamysiinin immuunijärjestelmää suppressoivista ominaisuuksista kokeellista allergista enkefaliittia ja adjuvanttiartriittia ("adjuvant arthritis") vastaan artikkelissa Canadian Journal of Physiological Pharmacology, 55, 48 - 51 (1977). Vuonna 1989 Calne, R.Y. ym. artikkelissa Lancet, 1989, nro 2, s. 227, ja Morris, R.E. ja Meiser, B.M. artikkelissa Medicinal Science Research, 1989, nro 17, s. 609 - 10, julkaisivat erilliset raportit rapamysiinin tehokkuudesta allograftitransplantaatiossa hyljinnän estäjänä *in vivo*. Tätä ovat seuranneet lukuisat artikkelit, jotka kuvaavat rapamysiinin immuunijärjestelmää suppressoivia ja hyljintää estäviä ominaisuuksia, ja on alkanut kliininen tutkimus, joka koskee rapamysiinin käyttöä transplantaatiossa hyljinnän estäjänä ihmisessä.

Rapamysiini ei liukene veteen, ja se on vain hiukan liukoinen solubilisoiviin aineisiin, kuten propyleeniglykoli, glyseroli ja PEG 400, joita käytetään yleisesti

parenteraalisten formulaatioiden valmistuksessa. Se on vain vähäisessä määrin liukoinen PEG 300:een, ja se on liukenematon tai hyvin huonoliukoinen yleisesti käytettyihin vesipohjaisiin injektoitavissa oleviin keraliuottimiin, kuten 20-prosenttinen etanoli/vesi, 10-prosenttinen DMA/vesi, 20-prosenttinen Cremophor EL^{R}/vesi ja 20-prosenttinen polysorbaatti 80/vesi. Näistä syistä on ollut vaikeaa saada aikaan kliinisesti ja kaupallisesti hyväksyttäviä injektoitavissa olevia rapamysiiniformulaatioita. Rapamysiinin injektoitavissa oleva koostumus kuvataan EP-patenttijulkaisussa nro 0 041 795, joka on julkaistu 16. joulukuuta 1981. Tässä injektoitavissa olevassa formulaatiossa rapamysiini liuotetaan ensin orgaaniseen liuottimeen, jolla on alhainen kiehumispiste, nimittäin asetoniin, metanoliin tai etanoliin. Tämä liuos sekoitetaan sitten ionoitumattomaan pinta-aktiiviseen aineeseen, joka voi olla polyoksietyloitu rasvahappo, polyoksietyloitu rasva-alkoholi tai polyoksietyloitu glyserolin hydroksirasvahappoesteri, esimerkiksi polyoksietyloitu risiiniöljy, josta esimerkki on Cremophor^{R} EL, ja polyoksietyloitu hydrattu risiiniöljy, josta esimerkki on Cremophor^{R} RH 40 ja Cremophor^{R} RH 60. Cremophor^{R} EL on esimerkeissä ensisijaisesti käytetty ionoitumaton pinta-aktiivinen aine.

Ensisijainen immuunijärjestelmää suppressoiva aine, jota nykyisin käytetään estämään elinten allograftisen siirron hyljintää ihmisessä, on syklosporiini (Sandimmune^{R}). Syklosporiini on syklinen polypeptidi, joka koostuu 11 aminohaposta. Sandimmune^{R}:n laskimonsisäinen injektoitavissa oleva formulaatio (IV) on steriili ampulli, joka sisältää per ml 50 mg syklosporiinia, 650 mg Cremophor^{R} EL:ää ja alkoholia Ph Helv. (32,9 tilavuusprosenttia) (typen alla). Antamista varten tätä seosta laimennetaan edelleen 0,9-prosenttisella natriumkloridi-injektiolla tai 5-prosenttisella dekstroosi-injektiolla ennen käyttöä. (Physicians' Desk Reference, 45. laitos, 1991, s. 1962 - 64, Medical Economics Company, Inc.). Makrolidimolekyyli, jol-

le on annettu nimeksi FK506, ja jolla on tiettyjä rakenteellisia samankaltaisuuksia rapamysiinin kanssa, on myös tätä nykyä kliinisissä tutkimuksissa silmällä pitäen elimen allografista siirtoa ihmisessä. FK506 eristetään *Streptomyces tsuskubaensis*-lajista ja se kuvataan US-patenttijulkaisussa nro 4 894 366, joka on myönnetty Okuhuralle ym. 16. tammikuuta 1990. R. Venkataramanan ym. raportoivat artikkelissa Transplantation Proceedings, 22, No. 1, Suppl., 1 s. 52 - 56 (helmikuu 1990), että FK506:n laskimonsisäinen injektoitavissa oleva formulaatio tarjotaan FK506:n liuoksena 10 mg/ml polyoksietyloidussa risiiniöljyssä (HCO-60, pinta-aktiivinen aine) ja alkoholissa. Laskimonsisäinen valmiste täytyy laimentaa suolalla tai dekstroosilla ja antaa infuusiona 1 - 2 tunnin ajan.

Yksi tämän keksinnön piirre on menetelmä vesipohjaisen, injektoitavissa olevan rapamysiiniliuoksen valmistamiseksi, joka käsittää rapamysiinin konsentroidun liuoksen propyleeniglykolissa yhdistelmänä laimennusliuoksen kanssa, joka koostuu polyoksyleenisorbitaaniesteristä, polyetyleeniglykoli 200:sta, 300:sta tai 400:stä tai näiden yhdistelmästä, ja vedestä. Spesifisesti ensimmäisessä aspektissa hakijoiden keksintö tarjoaa menetelmän vesipohjaisen, injektoitavissa olevan rapamysiiniliuoksen valmistamiseksi, joka rapamysiiniliuos voidaan hankkia sekoittamalla 5 - 30 tilavuusprosenttia rapamysiinin konsentraattiliuosta propyleeniglykolissa, jossa rapamysiinikonsentraatiot vaihtelevat välillä 0,5 mg/ml - 10 mg/ml, laimennusliuoksen kanssa, joka käsittää 0,1 - 10 painoprosenttia yhtä tai useampaa polyoksietyleenisorbitaaniesteriä, 10 - 60 painoprosenttia polyetyleeniglykoli 200:ta, 300:ea tai 400:ää tai näiden yhdistelmää, ja 30 - 89,9 tilavuusprosenttia vettä, jossa rapamysiinin konsentraatio yhdistetyssä liuoksessa on välillä 0,025 mg/ml - 3 mg/ml. Keksinnön mukaisella menetelmällä valmistettavia edullisia vesipohjaisia, injektoitavissa olevia rapamysiiniliuoksia ovat ne, joissa yksi polyoksietyleenisorbitaaniesteri on läsnä

ja läsnä oleva polyetyleeniglykoli on polyetyleeniglykoli 400.

Keksinnön mukaisella menetelmällä valmistettavia tämän aspektin edullisia vesipohjaisia, injektoitavissa olevia rapamysiiniliuoksia ovat ne, joissa rapamysiinin konsentraatio propyleeniglykolikonsentraatissa on välillä 2 mg/ml - 8 mg/ml. Edullisempia ovat ne, joissa rapamysiinin konsentraatio propyleeniglykolikonsentraatissa on välillä 4 mg/ml - 6 mg/ml. Samoin keksinnön mukaisesti valmistettavia edullisia vesipohjaisia, injektoitavissa olevia rapamysiiniliuoksia ovat ne, joissa rapamysiinin konsentraatio yhdistetyssä liuoksessa on välillä 0,2 mg/ml - 4 mg/ml, ja ne joissa rapamysiinin propyleeniglykolikonsentraatti käsittää 10 - 25 painoprosenttia kokonaisliuoksesta.

Edelleen edullisia keksinnön mukaisella menetelmällä valmistettavia vesipohjaisia, injektoitavissa olevia rapamysiiniliuoksia ovat ne, joissa laimennusaine käsittää 1,0 - 8 painoprosenttia polyoksietyleenisorbitaaniesteriä, 10 - 50 prosenttia polyetyleeniglykoli 400:ää ja 42 - 89 tilavuusprosenttia vettä. Samoin edullisia ovat keksinnön mukaisella menetelmällä valmistettavat vesipohjaiset, injektoitavissa olevat rapamysiiniliuokset, joissa 31 - 80 tilavuusprosenttia kokonaisliuoksesta on vettä.

Edelleen edullisia vesipohjaisia, injektoitavia rapamysiiniliuoksia ovat ne, jotka voidaan hankkia keksinnön mukaisella menetelmällä, joka käsittää sen että 10 - 25 tilavuusprosenttia rapamysiinin konsentraattiliuosta propyleeniglykolissa, jossa rapamysiinin konsentraatio on välillä 2 mg/ml - 8 mg/ml, sekoitetaan laimennusliuoksen kanssa, joka käsittää 1 - 8 painoprosenttia polyoksietyleenisorbitaaniesteriä, 10 - 50 prosenttia polyetyleeniglykoli 300:ta tai 400:ää tai näiden yhdistelmää, ja 42 - 89 tilavuusprosenttia vettä, jolloin rapamysiinin konsentraatio injektoitavissa olevassa liuoksessa on välillä 0,2 mg/ml - 2 mg/ml.

Erityisen edulliset keksinnön mukaisella menetelmällä valmistettavat tämän aspektin mukaiset vesipohjaiset, injektoitavissa olevat rapamysiiniliuokset sisältävät 10 - 20 tilavuusprosenttia rapamysiinikonsentraattiliuosta propyleeniglykolissa, jolloin rapamysiinikonsentraatiot ovat välillä 4 mg/ml - 6 mg/ml, yhdistelmänä laimennusliuoksen kanssa, joka käsittää 2 - 7,5 painoprosenttia polyoksietyleenisorbitaaniesteriä, 10 - 50 painoprosenttia polyetyleeniglykoli 400:ää ja 42,5 - 88 tilavuusprosenttia vettä, jolloin rapamysiinikonsentraatio yhdistetyssä liuoksessa on välillä 0,4 mg/ml - 1,2 mg/ml. Esimerkin 3A mukainen laimennusaine ja esimerkin 3B mukainen yhdistetty injektoitavissa oleva liuos ovat erityisen edullisia.

Kolmannessa aspektissa tämä keksintö tarjoaa menetelmän rapamysiinin vesipohjaisen, injektoitavissa olevan liuoksen valmistamiseksi, joka mainittu liuos sisältää rapamysiinin seoksessa, jossa on 5 - 30 painoprosenttia propyleeniglykolia, 0,07 - 9,5 painoprosenttia yhtä tai useampaa polyoksietyleenisorbitaaniesteriä, 7 - 57 painoprosenttia joko polyetyleeniglykoli 200:ta, 300:ea tai 400:ää, tai näiden yhdistelmää, ja 21 - 85,4 tilavuusprosenttia vettä, jolloin rapamysiinin konsentraatio liuoksessa on välillä 0,025 mg/ml - 3 mg/ml.

Keksinnön tämän aspektin mukaisella menetelmällä valmistettavia edullisia vesipohjaisia, injektoitavissa olevia rapamysiiniliuoksia ovat ne, joissa rapamysiinin konsentraatio liuoksessa on välillä 0,2 mg/ml - 2 mg/ml. Samoin edullisia näistä riippumatta ovat ne, joissa propyleeniglykoli käsittää liuoksesta 10 - 25 tilavuusprosenttia, polyoksietyleenisorbitaaniesteri käsittää 0,75 - 7,2 painoprosenttia, polyetyleeniglykoli 400 käsittää 7,5 - 45 painoprosenttia liuoksesta ja vesi käsittää 31 - 80 tilavuusprosenttia kokonaisliuoksesta.

Edullisen edulliset keksinnön tämän aspektin mukaisella menetelmällä valmistettavat vesipohjaiset, injektoitavissa olevat rapamysiiniliuokset käsittävät rapamy-

siinin seoksessa, jossa on 10 - 25 tilavuusprosenttia propyleeniglykolia, 0,75 - 7,2 painoprosenttia polyoksietyleenisorbitaaniesteriä, 7,5 - 45 painoprosenttia polyetyleeniglykoli 400:ää ja 31 - 80 tilavuusprosenttia vettä, jossa rapamysiinin konsentraatio liuoksessa on välillä 0,2 - 2,0 mg/ml.

Keksinnön mukaisella menetelmällä valmistettavat vesipohjaiset, injektoitavissa olevat rapamysiiniliuokset on edullista antaa kerta-annosinjektiona pikemminkin kuin infuusiona, erityisesti sellaisten liuosten tapauksessa joissa rapamysiinin konsentraatio yhdistetyssä liuoksessa on yli 0,1 mg/ml. Siellä missä infuusio on sovelias, alle 24 tunnin infuusioaika on edullinen. Neljännestunnista 6 tuntiin kestävä infuusioaika on erityisen edullinen.

Rapamysiinin iv-konsentraatin valmistus käsittää sen, että rapamysiini lisätään propyleeniglykoliin ja sekoitetaan kunnes muodostuu liuos, mikä voidaan saada aikaan huoneenlämpötiloissa. Liuos suodatetaan sitten tunnetulla tavalla steriiliyttä varten. Soveliaita tilavuuksia konsentraattiliuosta täytetään ampulleihin, jotka suljetaan sitten tunnetulla tavalla. Injektoitavia tuotteita koskevien standardinomaisten tuotantomenetelmien mukaisesti steriilit olosuhteet pidetään yllä läpi suodatus-, täyttö- ja sulkemistoimintojen. Rapamysiinikonsentraattituote on parasta varastoida jääkaappilämpötilaan.

Kunkin rapamysiinin iv-laimennusainejärjestelmän tuotanto käsittää sen, että polysorbaatti 80 punnitaan sopivaan astiaan, lisätään soveliaita määriä PEG 200:ta, 300:ea ja/tai 400:ää ja vettä injektiota varten ja sekoitetaan, kunnes tuloksena on liuos. Soveliaita tilavuuksia laimennusainetta täytetään pulloihin, jotka sitten korkitetaan, suljetaan tiiviisti ja autoklavoidaan. Valmis rapamysiinin laimennusaineliuos voidaan varastoida huoneenlämpöön tai jääkaappilämpötilaan.

Menetelmä, jolla lopulliset kaavat saadaan aikaan antamista varten, käsittää sen että erä rapamysiinin iv-

konsentraattia injektoidaan pieneen pulloon, joka käsittää rapamysiinin iv-laimennusainetta, ravistellaan noin yhden minuutin ajan tai kunnes tuloksena on kirkas liuos. Muodostettu liuos pitäisi antaa annetussa ajassa. Muodostettujen injektoitavissa olevien rapamysiiniliuosten käyttöaika on se käyttöaika, jonka aikana muodostettu liuos pysyy kirkkaana ja värittömänä. Käyttöaika voi vaihdella jopa 4 tuntiin asti, mutta 1 tunnin käyttöaika on edullinen.

Ammattimiehet ymmärtävät, että keksinnön tavoite voidaan saada aikaan muilla tavoilla, esimerkiksi sekoittamalla jokin osa propyleeniglykolista laimennusliuokseen ja/tai päinvastoin sekoittamalla PEG:stä jokin osa tai kaikki konsentraattiliuokseen.

Edullisia polyoksisorbitaaniestereitä ovat polysorbaatti 20, 60 tai 80, joista polysorbaatti 80 on erityisen edullinen. Propyleeniglykoli, polysorbaatti 80 ja PEG 200, 300 ja 400 ovat helposti saatavilla olevia kaupallisia tuotteita, joita voidaan käyttää farmaseuttisessa tuotannossa. PEG 300 ja 400 voidaan hankkia J.T. Baker Inc. -yhtiöltä, Phillipsburg, New Jersey, ja polysorbaatti 80 voidaan hankkia ICI America Inc. yhtiöltä, Wilmington, Delaware.

Seuraavat esimerkit havainnollistavat edelleen keksinnön suorittamista.

Esimerkki 1

Rapamysiinin iv-konsentraatin valmistus propyleeniglykolissa (6 mg/ml)

Rapamysiinin iv-konsentraatti propyleeniglykolissa (6 mg/ml)

Kaava (tiheys - 1,036 g/ml)

Ainesosat		**Määrä**
Rapamysiini @ (100 %)		0,6 g
Propyleeniglykoli, USP	qs	100 ml tai 103,6 g

Menettely

1. Punnitse rapamysiini soveliaalla tavalla kalibroituun astiaan.

2. Säädä tilavuus 100 ml:ksi propyleeniglykolilla.

3. Sekoita kunnes tuloksena on yhtenäinen liuos.

4. Steriilisuodata liuos.

5. Pakkaa ampulleihin ja sulje.

Esimerkki 2

Rapamysiinin IV-liuoksen (1,0 mg/ml) valmistus

A. Laimennusaine rapamysiini-iv:lle (1,0 mg/ml)

Kaava (tiheys - 1,043 g/ml)

Ainesosat	**Määrä**
Polysorbaatti 80, NF	1,2 g
Polyetyleeniglykoli 400, NF	27,1 g
Vettä injektiota varten, USP qs	100 ml tai 104,3 g

Menettely

1. Punnitse polysorbaatti 80 soveliaalla tavalla kalibroituun astiaan.

2. Lisää polyetyleeniglykoli 400 vaiheen 1 astiaan.

3. Säädä lopputilavuuteen vedellä injektiota varten, USP.

4. Sekoita kunnes yhtäläinen.

5. Suodata tuloksena oleva liuos.

6. Täytä 2,50 ml ± 0,1 ml kuhunkin 5 ml:n kvartsipulloon, sulje ja käännä reuna.

7. Autoklavoi steriiliyden aikaansaamiseksi.

B. Rapamysiinin IV-liuos (1,0 mg/ml) (muodostettu)

Kaava (tiheys - 1,050 g/ml)

Ainesosat	**Määrä**
Rapamysiinin IV-konsentraatti @ 6 mg/ml)	0,5 ml
Laimennusaine IV-rapamysiinille	2,5 ml

Menettely

1. Injektoi 0,5 ml rapamysiinin iv-konsentraattia (6 mg/ml) pulloon, joka sisältää 2,5 ml laimennusainetta

iv-rapamysiiniä varten, käyttämällä hyvää steriilitekniikkaa.

2. Ravista kunnes tuloksena on kirkas liuos.

Esimerkki 3

Rapamysiini iv-liuoksen (1,0 mg/ml) valmistus

A. Laimennusaine iv-rapamysiinille (1,0 mg/ml)

Kaava (tiheys - 1,043 g/ml)

Ainesosat	**Määrä**
Polysorbaatti 80, NF	2,4 g
Polyetyleeniglykoli 400, NF	27,1 g
Vesi injektiota varten, USP qs	100 ml tai 104,3 g

Menettely

1. Punnitse polysorbaatti 80 soveliaalla tavalla kalibroituun astiaan.

2. Lisää polyetyleeniglykoli 400 vaiheen 1 astiaan.

3. Säädä lopputilavuuteen vedellä injektiota varten, USP.

4. Sekoita kunnes yhtäläinen.

5. Suodata tuloksena oleva liuos.

6. Täytä 2,50 ml ± 0,1 ml kuhunkin 5 ml:n kvartsipulloon, sulje tiiviisti ja käännä reuna.

7. Autoklavoi steriiliyden saavuttamiseksi.

B. Rapamysiini-IV-liuos (1,0 mg/ml) (muodostettu)

Kaava (tiheys - 1,050 g/ml)

Ainesosat	**Määrä**
Rapamysiinin IV-konsentraatti @ (6 mg/ml)	0,5 ml
Laimennusaine IV-rapamysiinille (esimerkistä 3A)	2,5 ml

Menettely

1. Injektoi 0,5 ml rapamysiinin IV-konsentraattia (6 mg/ml) pulloon, joka sisältää 2,5 ml laimennusainetta IV-rapamysiiniä varten, käyttämällä hyvää steriilitekniikkaa.

2. Ravista kunnes syntyy kirkas liuos.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä, jolla voidaan valmistaa vesipohjainen, injektoitavissa oleva rapamysiiniliuos, tunnettu siitä, että sekoitetaan 5 - 30 tilavuusprosenttia rapamysiinin konsentraattiliuosta propyleeniglykolissa, jossa rapamysiinin konsentraatio on välillä 0,5 mg/ml - 10 mg/ml, laimennusliuoksen kanssa joka käsittää 0,1 - 10 painoprosenttia yhtä tai useampaa polyoksietyleenisorbitaaniesteriä, 10 - 60 painoprosenttia polyetyleeniglykoli 200:ta, 300:ea tai 400:ää, tai näiden yhdistelmää, ja 30 - 89,9 tilavuusprosenttia vettä, jolloin rapamysiinin konsentraatio yhdistetyssä liuoksessa on välillä 0,025 mg/ml - 3 mg/ml.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että läsnä on yksi polyoksietyleenisorbitaaniesteri.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että polyetyleeniglykoli on polyetyleeniglykoli 400.

4. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1 - 3 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että propyleeniglykolikonsentraatissa on rapamysiiniä 2 mg/ml - 8 mg/ml.

5. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1 - 3 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että rapamysiinin konsentraatio propyleeniglykolikonsentraatissa on välillä 4 mg/ml - 6 mg/ml.

6. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1 - 5 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että rapamysiinin konsentraatio injektoitavissa olevassa liuoksessa on välillä 0,2 mg/ml - 2 mg/ml.

7. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1 - 6 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että rapamysiinin propyleeniglykolikonsentraatti käsittää 10 - 25 tilavuusprosenttia injektoitavissa olevasta liuoksesta.

8. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1 - 6 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että laimennusaine sisältää 1 - 8 painoprosenttia polyoksietyleenisorbitaaniesteriä, 10 - 50 painoprosenttia polyetyleeniglykoli 400:ää ja 42 - 89 tilavuusprosenttia vettä.

9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että sekoitetaan keskenään 10 - 25 tilavuusprosenttia rapamysiinin konsentraattiliuosta propyleeniglykolissa, jossa rapamysiinin konsentraatio on välillä 2 mg/ml - 8 mg/ml, ja laimennusliuos, joka käsittää 1 - 8 painoprosenttia polyoksietyleenisorbitaaniesteriä, 10 - 50 painoprosenttia polyetyleeniglykoli 300:ea tai 400:ää tai näiden yhdistelmää, ja 40 - 89 tilavuusprosenttia vettä, jossa rapamysiinin konsentraatio yhdistetyssä liuoksessa on välillä 0,2 mg/ml - 2 mg/ml.

10. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1 - 9 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että 21 - 85,4 tilavuusprosenttia yhdistetystä liuoksesta on vettä.

11. Menetelmä, jolla voidaan valmistaa vesipohjainen injektoitavissa oleva rapamysiiniliuos, tunnettu siitä, että rapamysiini liuotetaan yhteen tai useampaan komponenttiin liuotinjärjestelmässä, joka käsittää 5 - 30 tilavuusprosenttia propyleeniglykolia, 0,07 - 9,5 painoprosenttia yhtä tai useampaa polyoksietyleenisorbitaaniesteriä, 7 - 57 painoprosenttia joko polyetyleeniglykoli 200:ta, 300:ea tai 400:ää tai näiden yhdistelmää, ja 21 - 85,4 tilavuusprosenttia vettä, ja sekoitetaan minkä tahansa jäljellä olevan komponentin kanssa, jolloin saadaan injektoitavissa oleva liuos, jossa rapamysiinin konsentraatio on välillä 0,025 mg/ml - 3 mg/ml.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av en vattenbaserad injicerbar rapamycinlösning, kännetecknat av att av att man blandar 5 - 30 volymprocent av en koncentratlösning av rapamycin i propylenglykol, där rapamycinets koncentration är 0,5 - 10 mg/l, med en utspädningslösning som omfattar 0,1 - 10 viktprocent av en eller flera polyoxietylensorbitanestrar, 10 - 60 viktprocent av polyetylenglykol 200, 300 eller 400 eller en kombination av dessa och 30 - 89,9 volymprocent vatten, varvid rapamycinets koncentration i den kombinerade lösningen är mellan 0,025 - 3 mg/l.

2. Förfarande enligt patentkrav 1, kännetecknat av att en polyoxietylensorbitanester är närvarande.

3. Förfarande enligt patentkrav 1 eller 2, kännetecknat av att polyetylenglykolen är polyetylenglykol 400.

4. Förfarande enligt något av patentkraven 1 - 3, kännetecknat av att koncentrationen av rapamycin i propylenglykolkoncentratet är mellan 2 mg/l och 8 mg/l.

5. Förfarande enligt något av patentkraven 1 - 3, kännetecknat av att koncentrationen av rapamycin i propylenglykolkoncentratet är mellan 4 mg/l och 6 mg/l.

6. Förfarande enligt något av patentkraven 1 - 5, kännetecknat av att koncentrationen av rapamycin i den injicerbara lösningen är mellan 0,2 mg/l och 2 mg/l.

7. Förfarande enligt något av patentkraven 1 - 6, kännetecknat av att rapamycinets propylenglykolkoncentrat omfattar 10 - 25 volymprocent av den injicerbara lösningen.

8. Förfarande enligt något av patentkraven 1 - 6, kännetecknat av att utspädningsmedlet innehåller 1 - 8 viktprocent polyoxietylensorbitanester, 10 - 50 viktprocent polyetylenglykol 400 och 42 - 89 volymprocent vatten.

9. Förfarande enligt patentkrav 1, kännetecknat av att sinsemellan blandas 10 - 25 volymprocent av en koncentratlösning av rapamycin i propylenglykol, där rapamycinets koncentration är 2 - 8 mg/ml, och en utspädningslösning som omfattar 1 - 8 viktprocent av en polyoxietylensorbitanester, 10 - 50 viktprocent av polyetylenglykol 300 eller 400 eller en kombination av dessa och 40 - 89 volymprocent vatten, varvid rapamycinets koncentration i den kombinerade lösningen är 0,2 - 2 mg/l.

10. Förfarande enligt något av patentkraven 1 - 9, kännetecknat av att 21 - 85,4 volymprocent av den kombinerade lösningen är vatten.

11. Förfarande för framställning av en vattenbaserad injicerbar rapamycinlösning, kännetecknat av att rapamycin löses i en eller flera komponenter i ett lösningssystem som omfattar 5 - 30 volymprocent propylenglykol, 0,07 - 9,5 viktprocent av en eller flera polyoxietylensorbitanestrar, 7 - 57 viktprocent av antingen polyetylenglykol 200, 300 eller 400 eller en kombination av dessa och 21 - 85,4 volymprocent vatten, och blandas med vilken som helst kvarvarande komponent, varvid en injicerbar lösning erhålls, där rapamycinets koncentration är 0,025 - 3 mg/ml.

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
Patentti- ja innovaatiolinja
PL 1160
00101 Helsinki

TUTKIMUSRAPORTTI

PATENTTIHAKEMUS NRO	LUOKITUS, IPC7
944536	A61K 31/436

TUTKITUT PATENTTILUOKAT (luokitusjärjestelmät ja luokkatiedot)

TUTKIMUKSESSA KÄYTETYT TIETOKANNAT

VIITEJULKAISUT

Kategoria*)	Julkaisun tunnistetiedot ja tiedot sen olennaisista kohdista	Koskee vaatimuksia
	---	

Jatkuu seuraavalla sivulla ☐

*) X Julkaisu, jonka perusteella keksintö ei ole uusi tai ei eroa olennaisesti ennestään tunnetusta tekniikasta.
Y Julkaisu, jonka perusteella keksintö ei eroa olennaisesti ennestään tunnetusta tekniikasta, kun otetaan huomioon tämä ja yksi tai useampi samaan kategoriaan kuuluva julkaisu yhdessä.
A Yleistä tekniikan tasoa edustava julkaisu.

O Tullut julkiseksi esitelmän välityksellä, hyväksikäyttämällä tai muutoin muun kuin kirjoituksen avulla.
P Julkaistu ennen hakemuksen tekemispäivää mutta ei ennen aikaisinta etuoikeuspäivää.
T Julkaistu hakemuksen tekemispäivän tai etuoikeuspäivän jälkeen ja valaisee keksinnön periaatetta tai teoreettista taustaa.
E Aikaisempi suomalainen tai Suomea koskeva patentti- tai hyödyllisyysmallihakemus, joka on tullut julkiseksi hakemuksen tekemispäivänä (etuoikeuspäivänä) tai sen jälkeen.
D Julkaisu, joka on mainittu hakemuksessa.
L Julkaisu, joka kyseenalaistaa etuoikeuden, osoittaa toisen julkaisun julkaisupäivämäärän tai johon viitataan jostakin muusta syystä.

& Samaan patenttiperheeseen kuuluva julkaisu.

Lisätietoja liitteessä ☐

Päiväys	Tutkijainsinööri
21.7.2005	Ritva Aalto