

(19)



(10) **LT 4052 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patent numeris: **4052**

(51) Int. Cl.⁶: **C07D 307/88**
A61K 31/535

(21) Paraiškos numeris: **96-028**

(22) Paraiškos padavimo data: **1996 03 15**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1996 08 26**

(45) Patent paskelbimo data: **1996 10 25**

(86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/US 94/10142**

(86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **1994 09 12**

(85) Nacionalinės procedūros pradžia: **1996 03 15**

(31, 32, 33) Prioritetas: **121841, 1993 09 15, US**

(72) Išradėjas:

Roger Cherng Fu, US
De-Mei Leung, US
Jeffrey S. Fleitman, US
Michele C. Rizzolio, US

(73) Patent savininkas:

SYNTEX (U.S.A.) INC., 3401 Hillview Avenue, Palo Alto, CA 94304, US

(74) Patentinis patikėtinis:

Liudmila Gerasimovič, 9, J. Basanavičiaus g. 16/5-41, 2009 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Kristalinis bevandenis mofetilo mikofenoliatas ir jo intraveninis mišinys

(57) Referatas:

Kristalinis bevandenis 2-(4-morfolino)-etil-E-6-(1,3-dihidro-4-hidroksi-6-metoksi-7-metil-3-okso-5-izobenzo-furanil)-4-metil-4-heksenoatas, ypač jo kristalinė bevandenė druska su anijonu, atrinktu iš grupės, susidedančios iš chlorido, sulfato, fosfato ir acetato, ypatingai kaip hidrochlorido druska, ir kompozicijos, intraveniniai mišiniai, ir jų rinkinys.

Šis išradimas apima 2-(4-morfolino)etil-E-6-(1,3-dihidro-4-hidroksi-6-metoksi-7-metil-3-okso-5-izobenzofuranil)-4-metil-4-heksenoatą (toliau "MM"), ypač jo kristalinę bevandenės druskos formą.

Išradimas taip pat apima intravenines MM kompozicijas, intraveninių mišinių gavimo būdą, naudojant MM druską kristalinėje bevandenėje formoje, kur druska susidaro *in situ* ir yra išliofilinama. Išradimas apima šių kompozicijų panaudojimą, gaminant preparatus, gydančius autoimuninius sutrikimus, psoriazę, uždegiminius susirgimus (ypač reumatoidinį artritą), auglius ir virusus, imunosupresijos tikslu transplantacinių atmetimų atveju, įskaitant širdies, kasos ir inkstų transplantacinius atmetimus, bei gydančius autoimuninius susirgimus, o taip pat diabetą.

Su išradimu yra susiję šie JAV patentai:

JAV patentas No.4,753,935 "Mikofenolio rūgšties etilmorfolinesteriai ir farmacinės kompozicijos", išduotas 1988 birželio 28, atskleidžia mofetilo mikofenoliatą, mikofenolio rūgšties etilmorfolinesterį bei kai kuriuos nesudėtingus esterio darinius.

JAV patentas No.4,808,592 "Susirgimų gydymo būdas, skiriant mikofenolio rūgšties etilmorfolinesterį bei jo darinius", išduotas 1989 vasario 28, atskleidžia žinduolių uždegiminių ir psoriazinių susirgimų gydymo būdą, skiriant mofetilo mikofenoliato, mikofenolio rūgšties etilmorfolinesterio bei kai kurių nesudėtingų esterio darinių terapiškai efektyvų kiekį.

JAV patentas No.4,952,579 "Susirgimų gydymo būdas, skiriant mikofenolio rūgšties etilmorfolinesterį bei jo darinius", išduotas 1990 rugpiūčio 28, atskleidžia žinduolių piktybinių susirgimų gydymo būdą, skiriant mofetilo mikofenoliato, mikofenolio rūgšties etilmorfolinesterio bei kai kurių nesudėtingų esterio darinių terapiškai efektyvų kiekį.

JAV patentas No.4,786,637 "Transplantacinio atmetimo gydymas, panaudojant mikofenolio rūgšties etilmorfolinesterį bei jo darinius", išduotas 1988 lapkričio 22, atskleidžia žinduolių transplantacinio atmetimo gydymo būdą, skiriant mofetilo mikofenoliato, mikofenolio rūgšties etilmorfolinesterio bei kai kurių nesudėtingų esterio darinių terapiškai efektyvų kiekį.

JAV patentas No.4,948,793 "Autoimuninių susirgimų gydymas, panaudojant mikofenolio rūgšties etilmorfolinesterį bei jo darinius", išduotas 1990 rugpiūčio 14, atskleidžia autoimuninių susirgimų gydymo būdą, skiriant mofetilo mikofenoliato, mikofenolio rūgšties etilmorfolinesterio bei kai kurių nesudėtingų esterio darinių terapiškai efektyvų kiekį.

JAV patentas No.4,992,467 "Autoimuninių susirgimų gydymas, panaudojant mikofenolio rūgštį bei jos darinius ir kompozicijas" išduotas 1991 vasario 12, atskleidžia žinduolių autoimuninių susirgimų gydymo būdą, skiriant kai kurių nesudėtingų mikofenolio rūgšties fenolio esterių terapiškai efektyvų kiekį.

Visi aukščiau paminėti JAV patentai yra įtraukti į aprašymą kaip nuorodos.

Mikofenolio rūgštis yra silpnai aktyvus antibiotikas, randamas *Penicillium brevi-compactum* fermentacijos buljone. Nustatyta, jog mikofenolio rūgšties dariniai, ypač jos etilmorfolinesteris [t.y., 2-(4-morfolino)etil-(E)-6-(1,3-dihidro-4-hidroksi-6-metoksi-7-metil-3-okso-5-izobenzofuranil)-4-metil-4-heksenoato hidrochloridas] bei kai kurie nesudėtingi fenolio hidroksilinės grupės esterio dariniai yra efektyvūs, gydant autoimuninius sutrikimus, psoriazę, uždegiminius susirgimus (ypač reumatoidinį artritą), auglius, virusus, transplantacinį atmetimą, įskaitant širdies, kasos ir inkstų transplantacinius atmetimus, bei autoimuninius

susirgimus, įskaitant diabetą. Lyginant su mikofenolio rūgštimi, šie esterio dariniai turi pranašesnes farmakokinetines savybes, sustiprinančias mikofenolio rūgšties įvedimą, pvz., padidina tirpumą pristatymo vietoje (pvz., skrandyje), tinkamesnę plazmos koncentraciją pike, plazmos koncentraciją maksimume bei didesnę aktyvumą, pvz., priešūždegiminį aktyvumą.

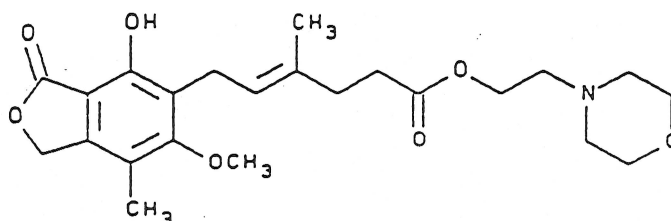
Terapinių agentų skyrimas intraveninių kompozicijų pavidale yra gerai žinomas farmacijos pramonėje. Intraveninė kompozicija turi pasižymėti tam tikromis savybėmis, o ne vien tuo, kad tai yra kompozicija, kurioje terapinis agentas yra tirpus. Pvz., kompozicija turi padidinti aktyvių ingredientų bendrą stabilumą, taipogi kompozicijos gamyba turi būti ekonomiškai. Visi šie faktoriai galiausiai ir apsprendžia intraveninės kompozicijos bendrą sėkmę ir naudingumą.

MM monohidratinės druskos forma yra stabilesnė negu MM amorfinės druskos forma, tačiau amorfinės druskos forma turi geresnes tirpumo charakteristikas. Netikėtai buvo nustatyta, jog naujai atrasta MM kristalinė bevandenė druskos forma turi apytiksliai du kartus didesnę tirpumą, lyginant su monohidratine druskos forma, tuo pat metu išlaikanti tokias pat stabilumo charakteristikas, kaip ir monohidratinė druska.

25

Vienas išradimo aspektas apima kristalinį bevandenį junginį, kurio formulė

30

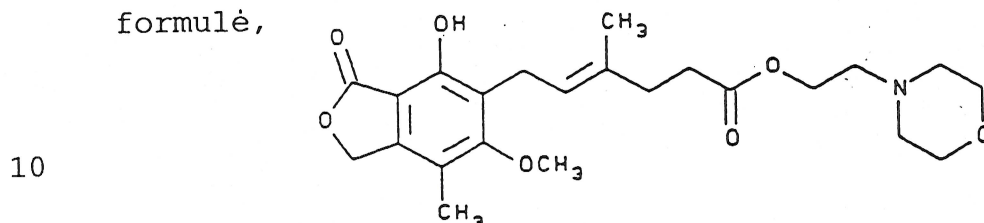


35

(t.y., MM), kur MM yra druskos pavidalo kompleksinis junginys su anijonu, atrinktu iš grupės, susidedančios iš chlorido, sulfato, fosfato ir acetato.

Kitas išradimo aspektas apima MM HCl kristalinę bevandenę formą, t.y., 2-(4-morfolino)etil-(E)-6-(1,3-dihidro-4-hidroksi-6-metoksi-7-metil-3-okso-5-izobenzofuranil)-4-metil-4-heksenoato hidrochloridą.

- 5 Sekantis išradimo aspektas apima kompoziciją, tinkančią vandeninio intraveninio mišinio gavimui iš MM, t.y., I formulė,



Formulė I

kur MM yra kompleksinis junginys farmacijoje priimtinos druskos su anijonu, atrinktu iš grupės, susidedančios iš chlorido, sulfato, fosfato bei acetato, pavidalu, ir ši farmacijoje priimtina druska yra kristalinėje bevandenėje formoje, ir farmacijoje priimtinių užpildų.

Dar vienas išradimo aspektas apima kompozicijos gamybos būdą, kai tirpalo, iš kurio daroma kompozicija, pH nustatomas diapazone 3,2-3,6, druska susidaro in situ, ir tirpalas liofilinamas, gaunant I formulės junginį kristalinėje bevandenėje formoje.

Sekantis išradimo aspektas yra I formulės junginio panaudojimas gaminant preparatus, kurie tinka gydyti susirgimams, tokiems kaip autoimuniniai sutrikimai, psoriazė, uždegiminiai susirgimai (ypač reumatoidinis artritas), auglius, virusinius susirgimus, autoimuninius susirgimus, taip pat diabetą, transplantacinį atmetimą, ypač atkreipiant dėmesį į širdies, kasos ir inkstų transplantacinius atmetimus.

Dar vienas šio išradimo aspektas yra rinkinys, naudojamas ruošiant intraveninį mišinį, turintis: a) kompoziciją, tinkančią vandeninio intraveninio mišinio gavimui, kurioje I formulės junginys yra druskos pavidalo kompleksinis junginys su anijonu, atrinktu iš grupės, susidedančios iš chlorido, sulfato, fosfato ir acetato, o

minėta druska yra kristalinėje bevandenėje formoje; ir kuri turi farmacijoje priimtinius užpildus; ir b) atitinkamą kiekį skystos terpės.

5 TRUMPAS PAVEIKSLŲ APRAŠYMAS

Fig.1A rodo MM HCl kristalinės monohidrato formos rentgeno spindulių difrakcijos vaizdą.

Fig.1B rodo MM HCl kristalinės bevandenės formos rentgeno spindulių difrakcijos vaizdą.

10 Fig.2A rodo kompozicijos, turinčios MM HCl amorfinę formą, rentgeno spindulių difrakcijos vaizdą.

Fig.2B rodo kompozicijos, turinčios MM HCl kristalinę bevandenę formą su polisorbato 80, rentgeno spindulių difrakcijos vaizdą.

15 Fig.2C rodo kompozicijos, turinčios MM HCl kristalinę bevandenę formą be polisorbato 80, rentgeno spindulių difrakcijos vaizdą.

Fig.3A rodo MM HCl amorfinės formos diferencialinę skanavimo kalorimetrijos (toliau "DSC") termogramą.

20 Fig.3B rodo MM HCl kristalinės bevandenės formos, gautos po liofilinimo, DSC termogramą.

25 Sekantys apibrėžimai skirti iliustruoti ir apibūdinti įvairių terminų, naudotų išradimo aprašyme, reikšmę ir apimtį.

Čia panaudotas terminas "farmacijoje priimtina druska" reiškia junginį, kuris joniniu būdu sudaro kompleksą su anijonu, tokiu kaip chloridas, sulfatas, citratas, acetatas, fosfatas, maleatas ir/arba mezilatas. Šiame
30 aprašyme I formulės junginiai gali sudaryti kompleksus su įvairiais anijonais, kad gauti atitinkamą farmacijoje priimtina druską, pav., druskos rūgštis ir mikofenolio rūgšties etilmorfolinesteris gali sudaryti farmacijoje priimtina druską
35 2-(4-morfolino)etil-(E)-6-(1,3-dihidro-4-hidroksi-6-metoksi-7-metil-3-okso-5-izobenzofuranil)-4-metil-4-heksenoato hidrochloridą.

Čia panaudotas terminas "kristalinė forma" arba "kristalo forma" reiškia, jog medžiaga turi apibrėžtą formą ir reguliarių struktūrinių vienetų išsidėstymą, kai šie
5 vienetai yra išsidėstę fiksuotose geometrinėse struktūrose bei grotelėse.

Čia panaudotas terminas "kristalinis monohidratas" arba "monohidratas kristalinis" reiškia, jog medžiagos kristalinė forma turi prisijungusi vieną molekulę
10 vandens.

Čia panaudotas terminas "kristalinis bevandenis" arba "bevandenis kristalinis" reiškia, jog medžiagos kristalinė forma neturi vandens molekulių.

Čia panaudotas terminas "amorfinė forma" reiškia, jog
15 medžiaga neturi apibrėžtos formos ir reguliaraus struktūrinių vienetų išsidėstymo.

Čia panaudotas terminas "farmacijoje priimtini užpildai" apima tokias medžiagas, kurios tinka farmacinėms kompozicijoms ir kurios dedamos į kompoziciją tam, kad
20 padidintų jos stabilumą ir gyvybingumą (pvz., užpildai, nuskaidrinantys agentai, buferiniai agentai).

Čia panaudotas terminas "užpildas" apima tokius junginius, kaip dekstrozę, manitolis ir/arba sacharozę, kurie yra naudojami kaip užpildai, suteikiantys
25 struktūrinę matricą ir stabilizuojantys kompoziciją, t.y., sulėtinantys arba sustabdantys terapinio agento išsiskyrimą iš kompozicijos.

Čia panaudotas terminas "nuskaidrinantis agentas" apima tokius paviršiaus aktyvius junginius, kaip polisorbatus
30 80, kurie naudojami tirpalo drumstumo sumažinimui.

Čia panaudotas terminas "buferinis agentas" apima junginius, kurie priešinasi pH kitimui, pridėjus į tirpalą H^+ arba OH^- . Buferinis agentas labiausiai priešinasi pH kitimui savo titravimo kreivės pusiausvyros
35 taške, t.y., tiksliai taške, kur protonų akceptorius

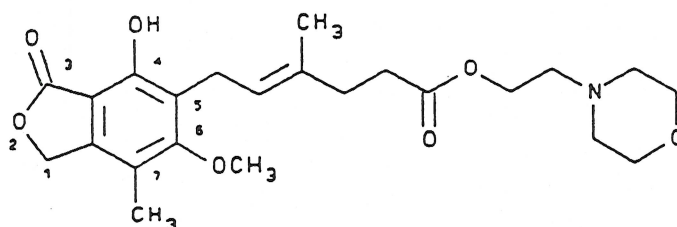
- koncentracija lygi protonų donoro koncentracijai ir pH yra lygus pK' . Buferinis agentas gali būti vienas junginys, pvz., citrinos rūgštis, arba junginių derinys.
- 5 Čia panaudotas terminas "p.k." reiškia, jog pridedamas pakankamas kiekis, kad pasiekti tam tikrą būvį (pvz., turį, t.y., pripildyti tirpalą iki pageidaujamo tūrio). Čia panaudotas terminas "p.k. iki pH" reiškia pridėjimą tokio kiekio rūgšties arba šarmo, kurio pakanka, kad
- 10 tirpalo pH įgautų pageidaujamą reikšmę (pvz., p.k. iki pH 3,4 reiškia, jog reikia pridėti rūgšties arba šarmo, kad tirpalo pH būtų lygus 3,4). Čia panaudotas terminas "WFI" reiškia vandenį injekcijoms, kuris atitinka specifikacijas, pateiktas JAV
- 15 Farmakopėjoje (U.S.P.). Čia panaudotas terminas "nuožulnumo greitis" reiškia greitį, kuriuo kinta temperatūra (t.y., didėja arba mažėja) nuo atskaitinio taško. Terminas "atstatymas" apima procesą, kuriame kompozicija
- 20 yra sujungiama su atitinkama skysta terpe, pvz., vandeniu (WFI), 5% dekstrozės tirpalu arba fiziologiniu tirpalu, kad gauti intraveninį tirpalą. Čia panaudotas terminas "gydymas" arba "veikimas" reiškia bet koki žinduolio susirgimo gydymą ir apima:
- 25 (i) susirgimo prevenciją, t.y., apsaugojimą nuo susirgimo klinikinių simptomų vystymosi;
- (ii) susirgimo slopinimą, t.y., klinikinių simptomų vystymosi sustabdymą; ir/arba
- (iii) susirgimo palengvinimą, t.y., klinikinių
- 30 simptomų regresijos sukėlimą. Čia panaudotas terminas "terapiškai efektyvus kiekis" reiškia tokį žinduoliui paskirtą MM kiekį, kuris yra pakankamas, kad pasiekti konstatuojamą išgijimą. Kiekis, kuris sudaro "terapiškai efektyvų kiekį", priklausys nuo
- 35 junginio tipo, sąlygų, susirgimo bei jo sunkumo laipsnio ir gydomo žinduolio, tačiau gali būti nustatytas žinomai

būdu, turint įprastus įgūdžius šioje srityje, atsižvelgiant į dabartinį supratimą ir į šį išradimą. Čia panaudotas terminas (masės/tūrio% (m/t%) reiškia vieno ingrediento procentinį masės (g) santykį su bendru visos kompozicijos tūriu (t), pvz., 500 mg ingrediento bendrame 8 ml tūryje yra 6,25 m/t%, arba 500 mg ingrediento bendrame 5 ml tūryje yra 10 m/t%.

Čia panaudotas terminas (tūrio/ tūrio % (t/t%) reiškia vieno ingrediento procentinį tūrio santykį su bendru visos kompozicijos tūriu, pvz., 1,17 ml ingrediento bendrame 8 ml tūryje yra 14,6 t/t%, arba 1,17 ml ingrediento bendrame 5 ml tūryje yra 23,4 t/t%.

Nomenklatūra

Mofetilo mikofenoliato ("MM"), taip pat žinomo mikofenolio rūgšties etilmorfolinesterio vardu [t.y., 2-(4-morfolino)etil-E-6-(1,3-dihidro-4-hidroksi-6-metoksi-7-metil-3-okso-5-izobenzofuranil)-4-metil-4-heksenoato] struktūra ir skaitmeninis žymėjimas yra sekantys:



Formulė I

PRADINĖS MEDŽIAGOS

Mikofenolio rūgšties etilmorfolinesteris bei kai kurie nesudėtingi esterio dariniai ruošiami pagal JAV patentą No.4,753,935 "Mikofenolio rūgšties etilmorfolinesteriai bei farmacinės kompozicijos", išduotą 1988 birželio 28, anksčiau paminėtą kaip nuoroda arba pagal kartu nagrinėtą paraišką No.07/993,146, paduotą 1992 gruodžio 18, dabar JAV patentą No.5,247,083.

Polisorbatas 80 parduodamas prekybiniu pavadinimu "Tvinas 80" ir gaunamas iš ICI Americas, Inc., Wilmington, Delaware.

Atitinkamo grynumo laipsnio citrinos rūgštis, natrio
5 hidroksidas (NaOH) ir druskos rūgštis (HCl) gaunami iš Aldrich Chemical Company.

Vanduo injekcijoms (WFI) reiškia vandenį, atitinkantį
injekcinių tirpalų grynumo standartus, paskelbtus JAV
Farmakopėjoje.

10

KOMPOZICIJŲ RUOŠIMO APŽVALGA

Būdas, kuriuo sujungiami kompozicijos ingredientai, yra
žinomas kaip "sudėjimas", kurio metu susidaro didelio
tūrio tirpalas. Didelio tūrio tirpalas liofilinamas
15 [t.y., vyksta procesas, kurio metu vanduo ir/arba
tirpiklis (pvz., metanolis, etanolis arba izopropanolis)
yra pašalinami, sumažinant slėgį ir keičiant
temperatūrinį režimą], gaunant "kompoziciją".
Intraveninis mišinys atstatomas jo vartojimo metu, gautą
20 kompoziciją praskiedžiant atitinkama skysta terpe. Tada
intraveninis mišinys yra suleidžiamas.

KOMPOZICIJOS, KURIOJE MM HCl YRA KRISTALINĖJE BEVANDENĖJE FORMOJE, RUOŠIMAS

25 "Sudėjimo" procesas

Pripilama apytiksliai 23-25,3 m/t%, geriau 24,4 m/t%, 1N
HCl (jei naudojama koncentruota HCl, imama atitinkamai
mažesnis % kiekis) ir apytiksliai 0,05-0,5 m/t%, geriau
0,1 m/t%, citrinos rūgšties į vandens (WFI) kiekį,
30 atitinkantį maždaug 50% galutinio viso tirpalo tūrio
[pvz., galutiniam 10 l viso tirpalo tūriui naudojama 5 l
vandens (WFI)]. Šiame tirpale ištirpinama apytiksliai
0,01-2 m/t%, geriau 0,5 m/t%, nuskaidrinančio agento,
tokio kaip polisorbatas 80, apytiksliai 10 m/t% MM ,
35 apytiksliai 0,10-10 t/t%, geriau 3,2 t/t%, etanolio.
Tirpalo pH nustatomas 3,4, naudojant 1N HCl arba 2N NaOH
pagal reikalingumą. Pripilama pakankamas kiekis vandens
(WFI), kad gauti tirpalo visą pageidaujamą tūrį (pvz.,

2000 20 cm³ talpos buteliukų partijai su 5 cm³ tirpalo/buteliukui galutinis viso tirpalo tūris yra 10 l). Tirpalo pH vėl nustatomas lygus 3,4. Tirpalas filtruojamas steriliomis sąlygomis (pvz., naudojant 0,2 μm membraninį filtrą).

Visas tirpalas supilstomas į atskirus buteliukus taip, kad tirpalo tūris užimtų apie 25% indelio tūrio (pvz., 20 cm³ tūrio buteliukui pripilama apie 5 ml galutinio tirpalo), buteliukai nesandariai uždaromi liofilinimo kamščiais (t.y., kamščiais, tinkančiais liofilinimui), kad atlikti tirpalo liofilinimą.

Kristalinės bevandenės formos liofilinimo ciklas
Buteliukai su galutiniu tirpalu, uždaryti liofilinimo kamščiais, liofilinami pagal sekančią procedūrą (temperatūra sekama liofilinimo kameros lentynose, kur sudėti buteliukai):

a. Prieš buteliukų sudėjimą temperatūra nustatoma 22-28°C intervale, geriausia 25°C. Tokia temperatūra palaikoma tol, kol sudedami buteliukai. Juos sudėjus, ši temperatūra išlaikoma 10-30 minučių, geriau-20 minučių.

b. Temperatūra sumažinama iki 5-(-15)°C diapazono, geriausia iki -10°C, per 1-3 val., geriausia per 2 val.20 min. (t.y., nuožulnumo greitis apytiksliai -0,25°C /min).

c. Temperatūra išlaikoma 5-(-15)°C diapazone, geriausia -10°C, nuo 1 val.30 min. iki 3 val. 30 min., geriausia 2 val. 30 min.

d. Temperatūra sumažinama iki -37-(-43)°C diapazono, geriausia iki -40°C, per 1-3¹/₂ val., geriausia per 2 val. (t.y., nuožulnumo greitis apytiksliai -0,25°C/min.).

e. 3-7 val. (geriausia 5 val.) temperatūra išlaikoma -37-(-43)°C diapazone, geriausia -40°C.

f. Liofilinimo kameros slėgis sumažinamas iki 70-130 mTorr (9,33-17,33 Pa), geriausia iki 100 mTorr (13,33 Pa).

g. Pasiekus reikalingą slėgį liofilinimo kameroje, temperatūra palaikoma -20-(-60)°C diapazone, geriausia -40°C, 3-7 val., geriausia 5 val.

h. Temperatūra pakeliama iki $-13-(-19)^{\circ}\text{C}$, geriausia iki -16°C , per 6-10 val., optimalu per 8 val. (t.y., nuožulnumo greitis $0,05^{\circ}\text{C}/\text{min.}$), ir ši temperatūra išlaikoma 8-12 val., optimalu 10 val.

5 i. Temperatūra pakeliama iki $50-78^{\circ}\text{C}$, geriausia iki 70°C , per 5-9 val., geriausia per 7 val. 10 min. (t.y., nuožulnumo greitis $0,20^{\circ}\text{C}/\text{min.}$), ir ši temperatūra išlaikoma tol, kol pasiekama k stadija.

10 j. Temperatūra išlaikoma tol, kol produkto termoporos (t.y., temperatūriniai davikliai, prijungti prie buteliukų) rodys temperatūrą $57-63^{\circ}\text{C}$ diapazone mažiausiai 7-13 val.

15 k. Temperatūra sumažinama iki $22-28^{\circ}\text{C}$, geriausia iki 25°C , per 2-4 val., geriausia per 3 val. (t.y., nuožulnumo greitis $-0,25^{\circ}\text{C}/\text{min.}$), ir ši temperatūra išlaikoma 1-3 val., geriausia 2 val.

20 l. Liofilinimo kameros slėgis lėtai didinamas iki 3-12 psi ($20,682-82,728$ kPa), geriau iki 4-8 psi, ($27,58-55,15$ kPa), optimaliausia iki 4 psi ($27,58$ kPa), naudojant šiuo periodu azotą (NF) ne trumpiau, kaip 15 min. Indeliai uždaromi esant daliniam slėgiui.

25 m. Liofilinimo kameros slėgis padidinamas iki atmosferos slėgio. Jeigu uždarius buteliukus yra nepatogumų iškraunant kamerą, buteliukai gali būti laikomi $23-27^{\circ}\text{C}$ temperatūroje, geriausia prie 25°C , ilgiausiai 24 val. Buteliukai užantspauduojami gaubtuvėliais. Kompozicija užantspauduotuose buteliukuose laikoma iki jos atstatymo panaudojimo metu.

30 INTRAVENINIO MIŠINIO PANAUDOJIMAS, RUOŠIANT PREPARATĄ SKYRIMUI

Intraveninis mišinys ruošiamas, atstatant anksčiau aprašytą kompoziciją atitinkama skysta terpe, tokia kaip vanduo injekcijoms (WFI) arba 5% dekstrozės tirpalas.

35 Reikalinga intraveninės kompozicijos koncentracija gali būti gaunama, atstatant atitinkamą kompozicijos kiekį tam tikru skystos terpės tūriu. Ši intraveninės kompozicijos koncentracija užtikrina terapiškai efektyvų MM kiekį

gyvūnui, kuriam reikalingas šio išradimo intraveninis farmacinis mišinys, ir palaiko aktyvaus ingrediento terapiškai efektyvų kiekį gyvūno organizme. Terapiškai efektyvi dozė priklausys nuo greičio, kuriuo organizme pasiskirsto intraveninis mišinys, bei nuo intraveninio mišinio koncentracijos. Pvz., du buteliukai, turintys kompoziciją [pvz., 500 mg MM/buteliukui (kas yra ekvivalentiška 542 mg MM HCl)] atstatomi 5% dekstrozės tirpalu (14 ml 5% dekstrozės/buteliukui), gaunant bendrą 28 ml tūrio tirpalą. Atstatytas tirpalas supilamas į infuzinį maišelį su dekstrozės tirpalu ir papildomai pripilama dekstrozės tirpalo, kad gauti 166 ml tūrį; gaunamas 6 mg/ml MM koncentracijos tirpalas, tinkantis infuziniam intraveniniam skyrimui. Tinkama MM koncentracija skystoje terpėje infuziniame maišelyje yra apytiksliai 3-10 mg/ml, geriausia kad būtų 5-6 mg/ml. Tirpalai, laikant juos 25°C temperatūroje 24 val., nerodo bent kiek žymesnio atsparumo rodiklio (AR%) sumažėjimo. Reikia pažymėti, jog farmacinė praktika rekomenduoja tirpalą skirti nedelsiant po jo atstatymo, tačiau, jei paskyrimas yra užlaikomas, atstatyto tirpalo stabilumas nepablogėja. Šio išradimo kompozicija gali būti tiekiamą vaistus paskirstantiems asmenims, pvz., vaistinėms ar ligoninėms, buteliukų arba rinkinių, kuriuos sudaro buteliukas arba buteliukai su kompozicija, o taip pat atitinkamas skystos terpės kiekis.

OPTIMALŪS VARIANTAI

Tinkamiausia yra mikofenolio rūgšties etil-morfolinesterio hidrochlorido druskos kristalinė bevandenė forma, t.y., 2-(4-morfolino)etil-E-6-(1,3-dihidro-4-hidroksi-6-metoksi-7-metil-3-okso-5-izobenzofuranil)-4-metil-4-heksenoato hidrochloridas. Taip pat tinkamiausia yra kompozicija, kurią sudaro MM HCl kristalinėje bevandenėje formoje ir farmacijoje priimtini užpildai.

OPTIMALIOS SĄLYGOS

Tinkamas sudėjimo būdas (t.y., didelio tūrio tirpalo ruošimas) yra, kai temperatūra palaikoma $21-33^{\circ}\text{C}$.

Ypač tinkamas sudėjimo būdas yra, kai palaikoma $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ temperatūra.

5 Tinkamas sudėjimo būdas yra, kai didelio tūrio tirpalas turi $\text{pH } 3,4\pm 0,5$.

Ypač tinkamas sudėjimo būdas yra, kai didelio tūrio tirpalas turi $\text{pH } 3,4\pm 0,2$.

10 Liofilinimo ciklas, ruošiant farmacinę kompoziciją su MM HCl kristaline bevandene forma, yra tinkamas, kai temperatūra sumažinama nuo 25°C iki $5-(-15)^{\circ}\text{C}$, esant nuožulnumo greičiui $-0,25^{\circ}\text{C}/\text{min. } \pm 0,1^{\circ}\text{C}$.

15 Tinkamiausia, kai, mažėjant temperatūrai nuo 25°C iki -10°C , nuožulnumo greitis yra $-0,25^{\circ}\text{C}/\text{min. } \pm 0,05^{\circ}\text{C}$.

Liofilinimo ciklas, ruošiant farmacinę kompoziciją su MM HCl kristaline bevandene forma, yra tinkamas, kai temperatūra sumažinama nuo 5°C iki $-15-(-10)^{\circ}\text{C}$, esant nuožulnumo greičiui $-0,25^{\circ}\text{C}/\text{min. } \pm 0,1^{\circ}\text{C}$.

20 Tinkamiausia, kai, temperatūrai mažėjant nuo -10°C iki -40°C , nuožulnumo greitis yra $-0,25^{\circ}\text{C}/\text{min. } \pm 0,05$.

Liofilinimo ciklas, ruošiant farmacinę kompoziciją su MM HCl kristaline bevandene forma, yra tinkamas, kai temperatūra pakeliama nuo -16 iki 70°C , esant nuožulnumo greičiui $0,20^{\circ}\text{C}/\text{min. } \pm 0,1^{\circ}\text{C}$.

25 Tinkamiausia, kai, temperatūrai didėjant nuo -16 iki 70°C , nuožulnumo greitis yra $0,20^{\circ}/\text{min. } \pm 0,05^{\circ}\text{C}$.

Šis išradimas yra naudingas, gydant susirgimus, tokius kaip autoimuniniai sutrikimai, psoriazė, uždegiminiai susirgimai (ypač reumatoidinis artritas), auglius, virusinius susirgimus, įskaitant diabetą, transplantacinį atmetimą, ypač širdies, kasos ir inkstų transplantacinius atmetimus.

PAVYZDŽIAI

Sekantys pavyzdžiai yra pateikiami tam, kad specialistai turėtų galimybę aiškiau suprasti ir pritaikyti šią išradimą. Šie pavyzdžiai negali būti traktuojami kaip
5 ribojantys išradimą, o tiksliai kaip jį iliustruojantys ir jam atstovaujantys.

1 pavyzdys

10 MOFETILO MIKOFENOLIATO HIDROCHLORIDO KRISTALINĖS BEVANDENĖS FORMOS GAVIMAS

1A. MM kristalinio bevandenio komplekso su chloridu gavimas

15 Mofetilo mikofenoliato hidrochloridas yra gaunamas, kaip aprašyta JAV patente No.4,753,935. E-6-(1,3-dihidro-4-hidroksi-6-metoksi-7-metil-3-okso-5-izobenzofuranil)-4-metil-4-heksenoato (38,0 g) tirpalas izopropanolyje (200 ml) supilamas į vandenilio chlorido (10,0 g) tirpalą
20 izopropanolyje (150 ml). Hidrochlorido druska filtruojama ir džiovinama vakuume (lydymosi temperatūra 154-155°C). Mofetilo mikofenoliato hidrochlorido kristalinė bevandenė forma yra gaunama kaitinant MM hidrochlorido kristalinę monohidrato formą 30 min. 60°C temperatūroje. Junginio
25 kristalinė bevandenė forma patvirtinama rentgeno spindulių kristalografijos pagalba, kaip parodyta Fig.1B. Nustatyta, jog mofetilo mikofenoliato hidrochlorido kristalinė bevandenė forma tipiškuose intraveninių mišinių tirpaluose (pvz., 5% dekstrozės tirpale arba
30 vandenyje, tinkančiame injekcijoms) turi apytiksliai 84 mg/ml tirpumą (stebint ne mažiau 3 dienas), palyginimui kristalinės monohidratinės formos tirpumas yra apytiksliai 40 mg/ml.

1B. MM kristalinės bevandenės druskos gavimas, keičiant anijoną
35

Pagal procedūras, aprašytas 1A pavyzdyje, keičiant pradinės medžiagos anijoną, iš junginių:

- mofetilo mikofenoliato sulfato kristaline monohidratine forma,
- mofetilo mikofenoliato fosfato kristaline monohidratine forma bei
- 5 mofetilo mikofenoliato acetato kristaline monohidratine forma gaunami sekantys junginiai:
- mofetilo mikofenoliato sulfato kristalinė bevandenė forma,
- mofetilo mikofenoliato fosfato kristalinė bevandenė
- 10 forma bei
- mofetilo mikofenoliato acetato kristalinė bevandenė forma.

2 pavyzdys

15

MOFETILO MIKOFENOLIATO HCl KRISTALINĖS BEVANDENĖS FORMOS KOMPOZICIJOS GAMYBINĖS PARTIJOS GAVIMAS

- 20 2A. 2000 buteliukų (20 cm³ talpos) gamybinės partijos gavimas, naudojant 1N HCl.

Ingredientas	kiekis/buteliukui
Mikofenoliato mofetilas	500,0 mg
1N HCl	1220,0 mg
Bevandenė citrinos rūgštis	5,0 mg
Polisorbatas 80	25,0 mg
Etanolis (95%)*	0,16 ml
WFI* p.k.	5,0 ml
1N HCl/NaOH p.k. iki pH 3,4	

*Pašalinama liofilinimo metu

- 25 Paruošiama kompozicijos, turinčios 542 mg MM HCl kristalinėje bevandenėje formoje (t.y., 500 mg MM) / buteliukui, partija (gamybos apimtis - 20 cm³ talpos 2000 buteliukų).

Ingredientai sudedami sekančia eile:

1. 2440 g 1N HCl ir 10 g citrinos rūgšties sumaišoma su pakankamu vandens (WFI) kiekiu, kad gauti 7,5 l tūrį.
2. Tirpale, gautame 1 stadijoje, ištirpinama 50 g Tvino 80.
- 5 3. Tirpale, gautame 2 stadijoje, ištirpinama 1000 g MM.
4. Į tirpalą, gautą 3 stadijoje, pripilama 320 ml etilo alkoholio.
5. Tirpalo, gauto 4 stadijoje, pH nustatomas lygus 3,4 ($\pm 0,2$).
- 10 6. Pripilamas pakankamas vandens (WFI) kiekis, kad gauti 10 l tirpalo tūrį.
7. Tirpalas filtruojamas steriliomis sąlygomis per du 10 (Millipore Durapore 0,2 μm filtrus (CVGL).
8. Į 2000 buteliukų (20 cm^3 talpos daugkartinių dozių buteliukai) pripilama po 5 ml filtrato, gauto 7
- 15 stadijoje, ir jie nesandariai uždaromi liofilinimo kamščiais.
9. Buteliukai sudedami į liofilizatorių, kur palaikoma 25°C temperatūra (Dura-Stop MP Freeze Dryer,
- 20 FTS system).
10. Liofilinimo ciklas
 - a. Temperatūra matuojama lentynoje, kur sudėti buteliukai, o termoporos prijungtos prie atskirų buteliukų, kad stebėti jų temperatūrą.
 - 25 b. Liofilinimo kameroje nustatoma 25°C temperatūra. Pripildyti buteliukai sudedami į liofilinimo kamerą ir 25°C temperatūra palaikoma 20 min.
 - c. Per 2 val. 20 min. lentynos temperatūra nuo 25°C sumažinama iki -10°C (nuožulnumo greitis: -0,25°C/min).
 - 30 d. -10°C temperatūra išlaikoma 2,5 val.
 - e. Ši temperatūra per 2 val. sumažinama iki -40°C (nuožulnumo greitis: -0,25°C/min.)
 - f. -40°C temperatūra išlaikoma 5 val.
 - g. Liofilinimo kameros slėgis sumažinamas iki 100
 - 35 mTorr (13,33 Pa).
 - h. Pasiekus 100 mTorr (13,33 Pa) slėgį (apytiksliai po 30 min.), -40°C temperatūra išlaikoma dar 5 val.

i. Per 8 val. temperatūra padidinama iki -16°C (nuožulnumo greitis : $0,05^{\circ}\text{C}/\text{min.}$) ir ši temperatūra išlaikoma dar 10 val.

5 j. Per 7 val. 10 min. temperatūra padidinama iki 70°C (nuožulnumo greitis: $0,20^{\circ}\text{C}/\text{min.}$) ir mažiausiai 7 val. palaikoma 65°C lygyje, kol visos termoporos rodys 60°C (visas laikas apytiksliai 11 val.)

10 k. Per 3 val. temperatūra sumažinama iki 25°C (nuožulnumo greitis: $-0,25^{\circ}\text{C}/\text{min.}$) ir tokia išlaikoma 2 val.

l. Liofilinimo kameros slėgis palaipsniui padidinamas iki 7,5 psi (51,705 kPa), šiuo periodu naudojant azotą (NF) - ne trumpiau, kaip 15 min.

15 m. Buteliukai uždaromi prie dalinio slėgio.

n. Liofilinimo kameros slėgis padidinamas iki atmosferos slėgio, leidžiant filtruotą orą.

11. Tada buteliukai užantspauduojami.

20 Būdingi analitiniai rodikliai patvirtina, jog gauta kompozicija yra MM HCl kristalinėje formoje (turi rentgeno spindulių kristalografijos rodiklius, pateiktus Fig.2B).

25 2B. 2000 buteliukų (20 cm^3 talpos) gamybinės partijos gavimas, naudojant koncentruotą HCl

Ingredientas	kiekis/buteliukui
Mofetilo mikofenoliatas	500,0 mg
Koncentruota HCl	119,25 mg
Bevandenė citrinos rūgštis	5,0 mg
Polisorbatas	25,0 mg
Etanolis (95%)*	0,16 ml
WFI* p.k.	5,0 ml
1N HCl/NaOH p.k. iki pH 3,4	

*Pašalinama liofilinimo metu

Paruošiama kompozicijos, turinčios 542 mg MM HCl kristalinėje bevandenėje formoje (t.y., 500 mg MM)/buteliukui, partija (gamybos apimtis - 20 cm³ talpos 5 2000 buteliukų).

Ingredientai sudedami sekančia eile:

1. 119,25 g koncentruotos HCl sumaišoma su pakankamu vandens (WFI) kiekiu, kad gauti 7,2 l tirpalo tūrį. HCl tirpale ištirpinama 10 g citrinos rūgšties.
- 10 2. Tirpale, gautame 1 stadijoje, ištirpinama 50 g Tvino 80.
3. Tirpale, gautame 2 stadijoje, ištirpinama 1000 g MM.
4. Į tirpalą, gautą 3 stadijoje, pripilama 320 ml etilo alkoholio.
- 15 5. 4 stadijoje gauto tirpalo pH nustatomas lygus 3,4 ($\pm 0,2$).
6. Pripilamas pakankamas vandens (WFI) kiekis, kad gauti 10 l tirpalo tūrį.
7. Tirpalas filtruojamas steriliomis sąlygomis per du 10" 20 Millipore Durapore 0,2 μ m filtrus (CVGL).
8. Į 2000 buteliukų (20 cm³ talpos daugkartinių dozių buteliukai) pripilama po 5 ml filtrato, gauto 7 stadijoje, ir jie nesandariai uždaromi liofilinimo kamščiais.
- 25 9. Buteliukai sudedami į liofilizatorių, kur palaikoma 25°C temperatūra (Dura-Stop MP Freez Dryer, FTS system).
10. Liofilinimo ciklas
 - a. Temperatūra matuojama lentynoje, kur sudėti buteliukai, o termoporos prijungtos prie skirtingų 30 buteliukų, kad sekti jų temperatūrą.
 - b. Liofilinimo kameroje nustatoma 25°C temperatūra. Pripildyti buteliukai patalpinami liofilinimo kameroje ir išlaikomi 25°C temperatūroje 20 min.
 - c. Lentynos temperatūra sumažinama nuo 25 iki -10°C 35 per 2 val. 20 min. (nuožulnumo greitis: -0,25°C/min.).
 - d. -10°C temperatūra išlaikoma 2,5 val.

- e. Temperatūra sumažinama iki -40°C per 2 val. (nuožulnumo greitis: $-0,25^{\circ}\text{C}/\text{min.}$).
- f. -40°C temperatūra išlaikoma 5 val.
- 5 g. Liofilinimo kameros slėgis sumažinamas iki 100 mTorr (13,33 Pa).
- h. Pasiekus 100 mTorr (13,33 Pa) slėgį (apytiksliai per 30 min.), -40°C temperatūra išlaikoma dar 5 val.
- 10 i. Per 8 val. temperatūra padidinama iki -16°C (nuožulnumo greitis: $0,05^{\circ}\text{C}/\text{min.}$) ir ši temperatūra išlaikoma dar 10 val.
- j. Per 7 val. 10 min. temperatūra padidinama iki 70°C (nuožulnumo greitis: $0,20^{\circ}\text{C}/\text{min.}$) ir palaikoma 65°C lygyje tol, kol visos termoporos rodys 60°C ne mažiau
15 kaip 10 val.
- k. Per 3 val. temperatūra sumažinama iki 25°C (nuožulnumo greitis: $-0,25^{\circ}\text{C}/\text{min.}$) ir ši temperatūra išlaikoma 2 val.
- l. Liofilinimo kameros slėgis palaipsniui didinamas
20 iki 4 psi (27,58 kPa), šiuo periodu naudojant azotą (NF) - ne trumpiau kaip 15 min.
- m. Buteliukai uždaromi prie dalinio slėgio.
- n. Liofilinimo kameros slėgis padidinamas iki atmosferos slėgio, leidžiant filtruotą orą.
- 25 11. Tada buteliukai užantspauduojami.
- Būdingi analitiniai rodikliai patvirtina, jog gauta kompozicija yra MM HCl kristalinėje bevandenėje formoje (turi rentgeno spindulių kristalografijos rodiklius, pateiktus Fig.2B).
- 30
- 2C. Kitos intraveninių mišinių partijų apimtys
- Remiantis 2A ir 2B pavyzdžiais, atitinkamai padidinus ingredientų kiekį, gali būti paruoštos sekančios
- 35 kompozicijų partijos: 4000 buteliukų (20cm^3 talpos), 6000 buteliukų (20cm^3 talpos), 8000 buteliukų (20cm^3 talpos).

2D. Kiti intraveniniai mišiniai, keičiant MM kristalinę bevandenę druską.

Sutinkamai su 2A ir 2B pavyzdžiuose aprašytomis procedūromis ir pakeičiant mofetilo mikofenoliato
5 hidrochlorido kristalinę bevandenę formą kitomis mofetilo mikofenoliato kristalinėmis bevandenėmis formomis (pvz., sulfato, fosfato, acetato druskų, paruoštų kaip aprašyta 1 B pavyzdyje), gaunami atitinkami intraveniniai mišiniai.

10

3 pavyzdys

KITI MOFETILO MIKOFENOLIATO HIDROCHLORIDO MIŠINIAI

Sekančių mišinių, turinčių MM HCl kristalinėje
15 bevandenėje formoje, gamybinės partijos gali būti paruoštos pagal 2 pavyzdžio procedūras.

Kompozicijos komponentai	Ingrediento kiekis/buteliukui	
	Mišinys A	Mišinys B
Mikofenoliato mofetilas(g)	0,5	0,5
1N HCl (g)	1,22	1,22
Polisorbatas 80 (mg)	0,07	-
Etanolis 95% (ml) ^a	0,16	-
WFI, p.k. iki tūrio	5	4
1N HCl/1N NaOH ^b	iki pH 3,4	iki pH 3,4

^a pašalinama liofilinimo metu

20 ^b dedama pH nustatymui

4 pavyzdys

MOFETILO MIKOFENOLIATO HIDROCHLORIDO FORMOS NUSTATYMAS,
PANAUDOJANT RENTGENO SPINDULIŲ DIFRAKCIJĄ

5

MM HCl kristalinė forma nustatoma rentgeno spindulių kristalografijos pagalba. Rentgeno spindulių kristalografijos duomenys gaunami Nicolet rentgeno spindulių difraktometru, aprūpintu tiksliu fokusiniu vamzdeliu ir difrakciniu spinduliniu monochrometru. MM HCl kristalinės monohidratinės ir kristalinės bevandenės formų miltelių rentgeno spindulių difrakcijos vaizdai buvo gauti ir atvaizduoti atitinkamai Fig.1A ir Fig.1B. Kompozicijų, turinčių MM HCl amorfinėje formoje, MM HCl kristalinėje bevandenėje formoje (su polisorbato 80, 3 pvz., mišinys A) bei MM HCl kristalinėje bevandenėje formoje (be polisorbato 80, 3 pvz., mišinys B) miltelių rentgeno spindulių difrakcijos vaizdai buvo gauti ir pateikti atitinkamai Fig.2A, Fig.2B ir Fig.2C.

20 Rentgeno spindulių kristalografijos duomenys, pateikti Fig.2B ir Fig.2C, rodo, jog MM HCl kristalinės formos susidarymas abiejose kompozicijose nėra įtakojamas polisorbato 80, t.y., polisorbato 80 buvimas nepablogina MM HCl kristalinės bevandenės formos susidarymą.

25 Rentgeno spindulių kristalografijos duomenys, pateikti Fig.2B, Fig.2C ir Fig.1B, rodo, kad kompozicijose su polisorbato 80 ar be jo MM HCl yra kristalinėje bevandenėje formoje.

30

35

5 pavyzdys

5 MOFETILO MIKOFENOLIATO HIDROCHLORIDO AMORFINĖS IR
KRISTALINĖS BEVANDENĖS FORMŲ NUSTATYMAS DIFERENCIALINIO
SKANAVIMO KALORIMETRIJOS PAGALBA

10 Šis pavyzdys aprašo įvairių MM HCl kristalo formų (pvz.,
amorfinės, monohidratinės ir bevandenės) nustatymo
metodą, panaudojant diferencialinio skanavimo
kalorimetriją (DSC). DSC termogramos užrašomos Perkins
Elmer DSC-7 System. DSC termograma vaizduoja šilumos
srauto funkciją nuo temperatūros, kas leidžia nustatyti
junginio lydymosi temperatūrą.

15 MM HCl amorfinės formos DSC termograma rodo egzotermą
(Fig.3A), prasidedančią $-8,65^{\circ}\text{C}$ temperatūroje, ir lydymosi
endotermą, prasidedančią $38,50^{\circ}\text{C}$ temperatūroje, kurios
susilygina $44,77^{\circ}\text{C}$ temperatūroje.

20 Antra vertus, MM HCl kristalinės bevandenės formos (po
liofilinimo) DSC termograma (Fig.3B) nerodo fazių
perėjimo iki pat lydymosi temperatūros $145,41-155,0^{\circ}\text{C}$.

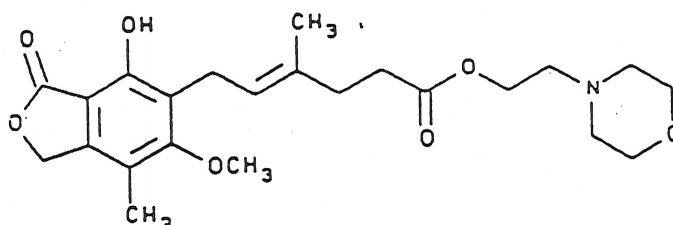
MM HCl monohidrato lydymosi temperatūra yra $154-155^{\circ}\text{C}$
(tai nurodyta JAV patente No.4,753,935 (3 pavyzdys)).

25 Taigi, kristalinė monohidratinė ir kristalinė bevandenė
MM HCl formos yra lengvai atskiriamos DSC termogramų
pagalba.

Nors šis išradimas buvo aprašytas su nuoroda į jo
specifines išraiškas, specialistai gali suprasti jog
galimi įvairūs pakeitimai bei ekvivalentiniai pakaitalai,
30 nenutolstant nuo tikrosios išradimo esmės ir apimties. Be
to, gali būti padaryta daugelis modifikacijų tam, kad
suderinti atskirą situaciją, medžiagą, kompoziciją,
technologinį būdą, stadiją arba stadijų seką su šio
išradimo tikslu ir apimtimi. Skaitoma, kad visos tokios
35 modifikacijos neišeina už išradimo ribų, nustatytų
pateiktoje išradimo apibrėžtyje.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Kristalinis bevandenis junginys, turintis formulę



ir jo kompleksinė druska su anijonu, atrinktu iš grupės, susidedančios iš chlorido, sulfato, fosfato ir acetato.

2. Kristalinis bevandenis junginys pagal 1 punktą, b e - s i s k i r i a n t i s tuo, kad anijonas yra chloridas.

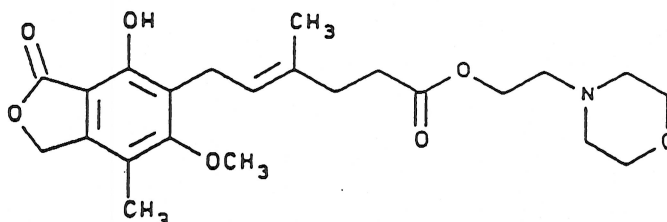
3. Kristalinis bevandenis junginys pagal 2 punktą, b e - s i s k i r i a n t i s tuo, kad lydymosi temperatūra yra 145-155°C.

4. Kristalinis bevandenis junginys pagal 3 punktą, b e - s i s k i r i a n t i s tuo, kad pasižymi diferencialinio skanavimo kalorimetrijos termograma, parodyta Fig.3B, ir Fig.3B yra šio punkto dalis.

5. Kristalinis bevandenis junginys pagal 4 punktą, b e - s i s k i r i a n t i s tuo, kad pasižymi miltelių kristaline struktūra, kurios rentgeno spindulių difrakcija parodyta Fig.1B, ir Fig.1B yra šio punkto dalis.

6. Kristalinis bevandenis 2-(4-morfolino)etil-E-6-(1,3-dihidro-4-hidroksi-6-metoksi-7-metil-3-okso-5-izobenzofuranil)-4-metil-4-heksenoato hidrochloridas pagal 1 punktą.

7. Kompozicija vandeninio intraveninio mišinio paruošimui, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad turi junginį, kurio formulė



kur:

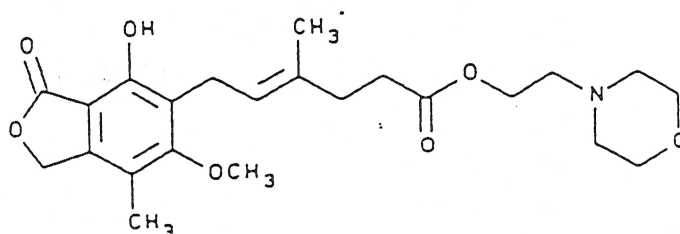
junginys yra kompleksinė druska su anijonu, atrinktu iš grupės, susidedančios iš chlorido, sulfato, fosfato ir acetato, o minėta druska yra kristalinėje bevandenėje formoje; ir farmacijoje priimtinas užpildus.

8. Kompozicija pagal 7 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad farmacijoje priimtinas užpildas yra vien polisorbatas 80.

9. Kompozicija pagal 8 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad jos miltelių kristalinė struktūra pasižymi rentgeno spindulių difrakcija, parodyta Fig.2B, ir Fig.2B yra šio punkto dalis.

10. Kompozicija pagal 7 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad farmacijoje priimtini užpildai yra polisorbatas 80 ir citrinos rūgštis.

11. Kompozicijos intraveninio mišinio paruošimui gamybos būdas, kuriame aktyvų junginį sumaišo su farmacijoje priimtinu užpildu, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad kompozicija turi junginį, kurio formulė



kur:

junginys yra kompleksinė druska su anijonu, atrinktu iš grupės, susidedančios iš chlorido, sulfato, fosfato ir acetato, o minėta druska yra kristalinėje bevandenėje formoje; ir būdą sudaro veiksmai:

a) minėtą junginį sumaišo su farmacijoje priimtinais užpildais, gaunant didelio tūrio tirpalą, kurio pH nustato 3,2-3,6.

b) didelio tūrio tirpalą supilsto į buteliukus bei

c) užpildytus buteliukus liofilina, kad gauti minėtą kompoziciją.

12. Būdas pagal 11 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad liofilinimo stadiją sudaro veiksmi:

- a) sumažina temperatūrą nuo 25°C iki -40°C;
- b) sumažina slėgį iki 100 mTorr (13,33 Pa);
- c) pakelia temperatūrą nuo -40°C iki 70°C ir
- d) sumažina temperatūrą nuo 70°C iki 25°C.

13. Būdas pagal 11 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad liofilinimo stadiją sudaro veiksmi:

a) temperatūrą sumažina nuo 25°C iki -10°C, esant nuožulnumo greičiui -0,25°C/min.

b) -10°C temperatūrą palaiko apie 2 val 30 min.;

c) temperatūrą sumažina nuo -10°C iki -40°C, esant nuožulnumo greičiui -0,25°C/min.;

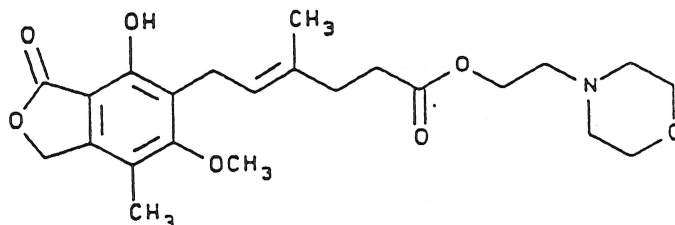
d) slėgį sumažina iki 100 mTorr (13,33 Pa);

e) temperatūrą pakelia nuo -40°C iki -16°C, esant nuožulnumo greičiui 0,05°C/min.;

f) temperatūrą pakelia nuo -16°C iki 70°C, esant nuožulnumo greičiui 0,20°C/min. $\pm 0,1^\circ\text{C}$; bei

g) temperatūrą sumažina nuo 70°C iki 25°C.

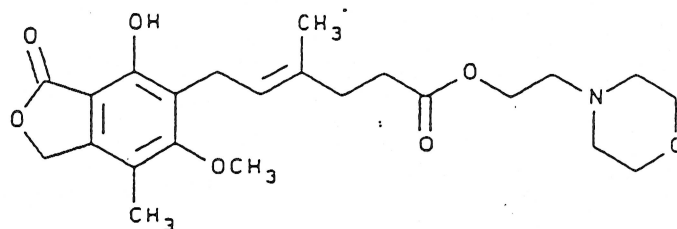
14. Junginio, turinčio formulę



kur:

junginys yra kompleksinė druska su anijonu, atrinktu iš grupės, susidedančios iš chlorido, sulfato, fosfato ir acetato, bei minėta druska yra kristalinėje bevandenėje formoje, panaudojimas preparato, gydančio transplantacinį atmetimą, ypač širdies, kasos ir inkstų transplantacinius atmetimus, autoimuninius sutrikimus, psoriazę, uždegiminius susirgimus, ypač atkreipiant dėmesį į reumatoidinį artritą, diabetą, auglius ir virusinius susirgimus, gamyboje.

15. Intraveninis mišinys, sudarytas iš skystos terpės ir aktyvios kompozicijos, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad kompozicija susideda iš junginio, turinčio formulę

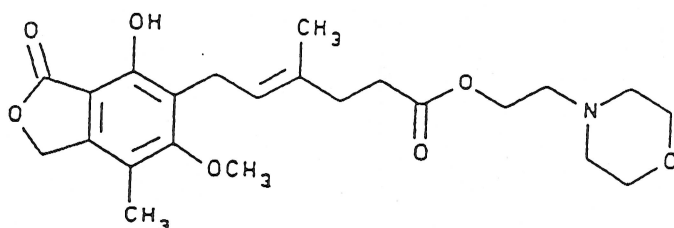


10 kur:

junginys yra kompleksinė druska su anijonu, atrinktu iš grupės, susidedančios iš chlorido, sulfato, fosfato ir acetato, bei

minėta druska yra kristalinėje bevandenėje formoje; ir farmacijoje priimtinių užpildų.

16. Intraveninio mišinio gamybos būdas, sumaišant aktyvų junginį, farmacijoje priimtinus užpildus ir skystą terpę, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad aktyvus junginys turi formulę

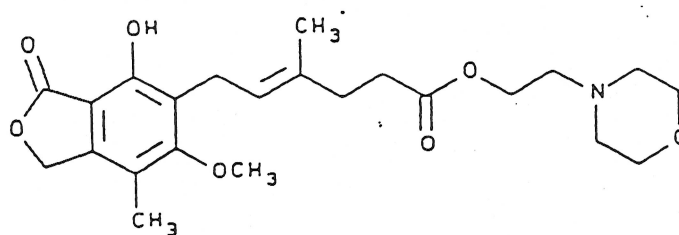


25 kur:

junginys yra kompleksinė druska su anijonu, atrinktu iš grupės, susidedančios iš chlorido, sulfato, fosfato ir acetato, bei minėta druska yra kristalinėje bevandenėje formoje.

17. Rinkinys intraveniniam mišiniui paruošti, susidedantis iš aktyvios kompozicijos ir atitinkamo kiekio skystos terpės, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad aktyvi kompozicija susideda iš junginio, turinčio formulę

5



kur:

10

junginys yra kompleksinė druska su anijonu, atrinktu iš grupės, susidedančios iš chlorido, sulfato, fosfato ir acetato, bei minėta druska yra kristalinėje bevandenėje formoje; ir farmacijoje priimtinių užpildų.

15

20

25

30

35

1/5

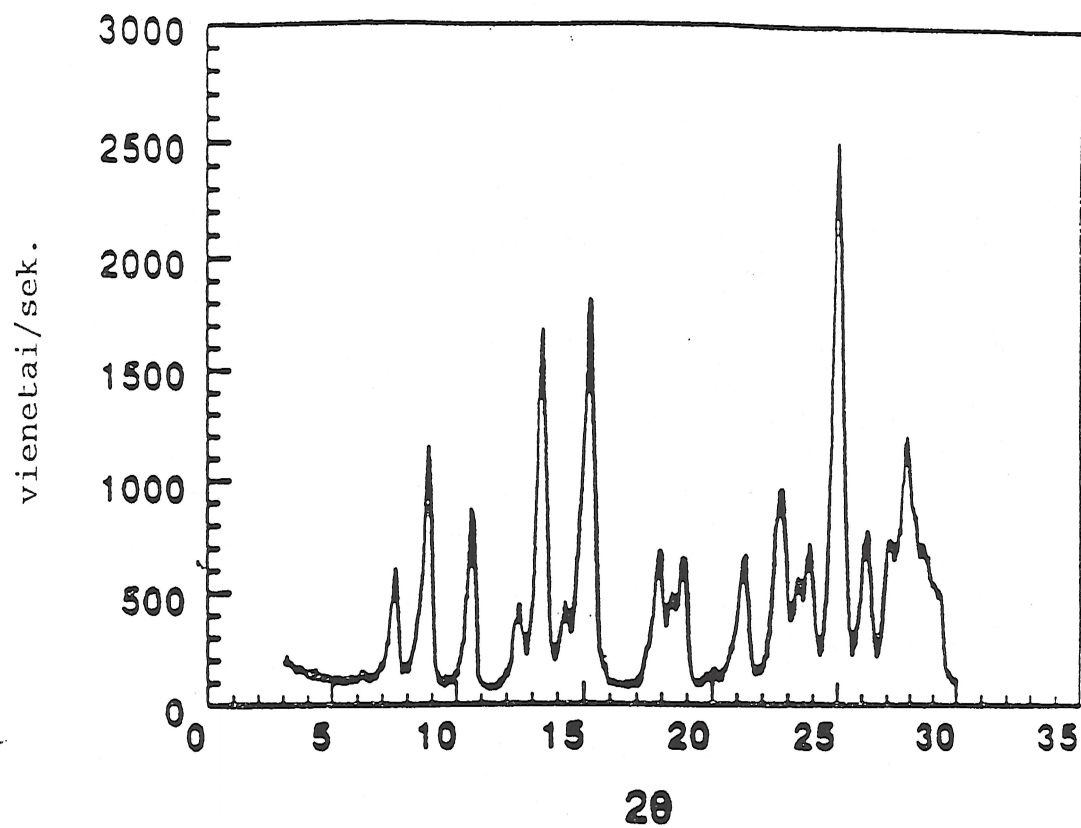


Fig. 1A

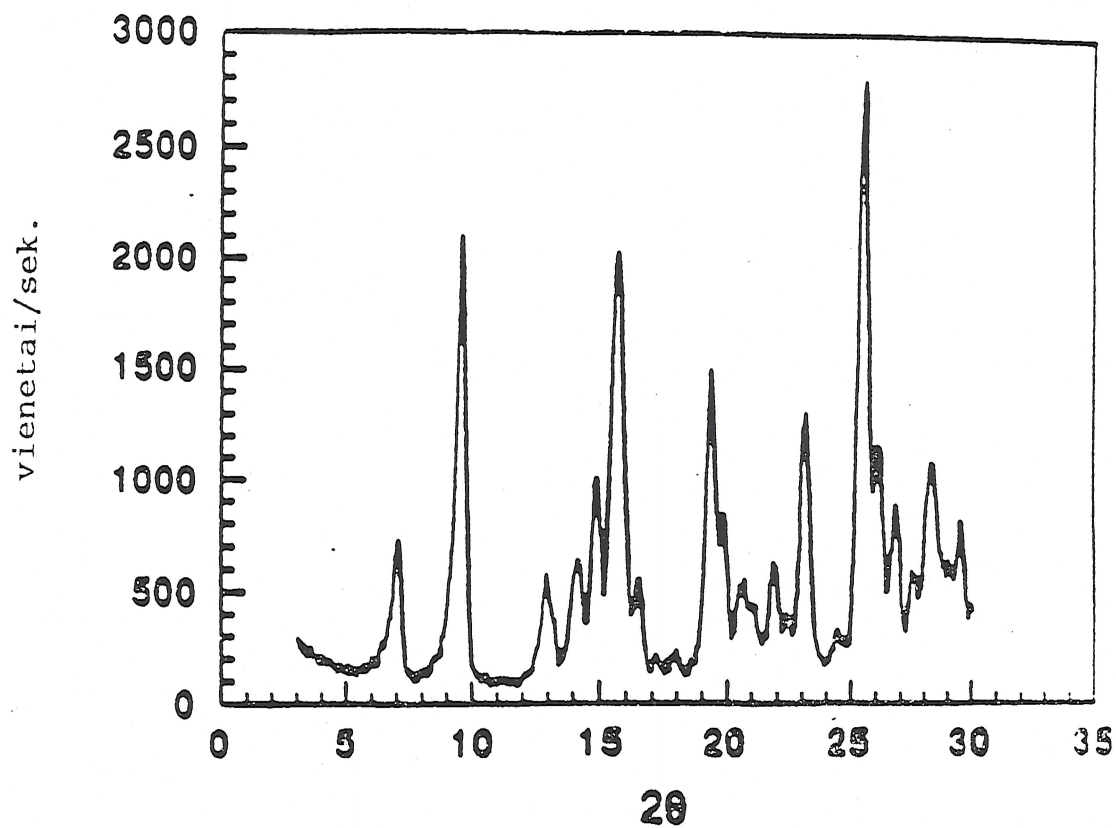


Fig. 1B

2/5

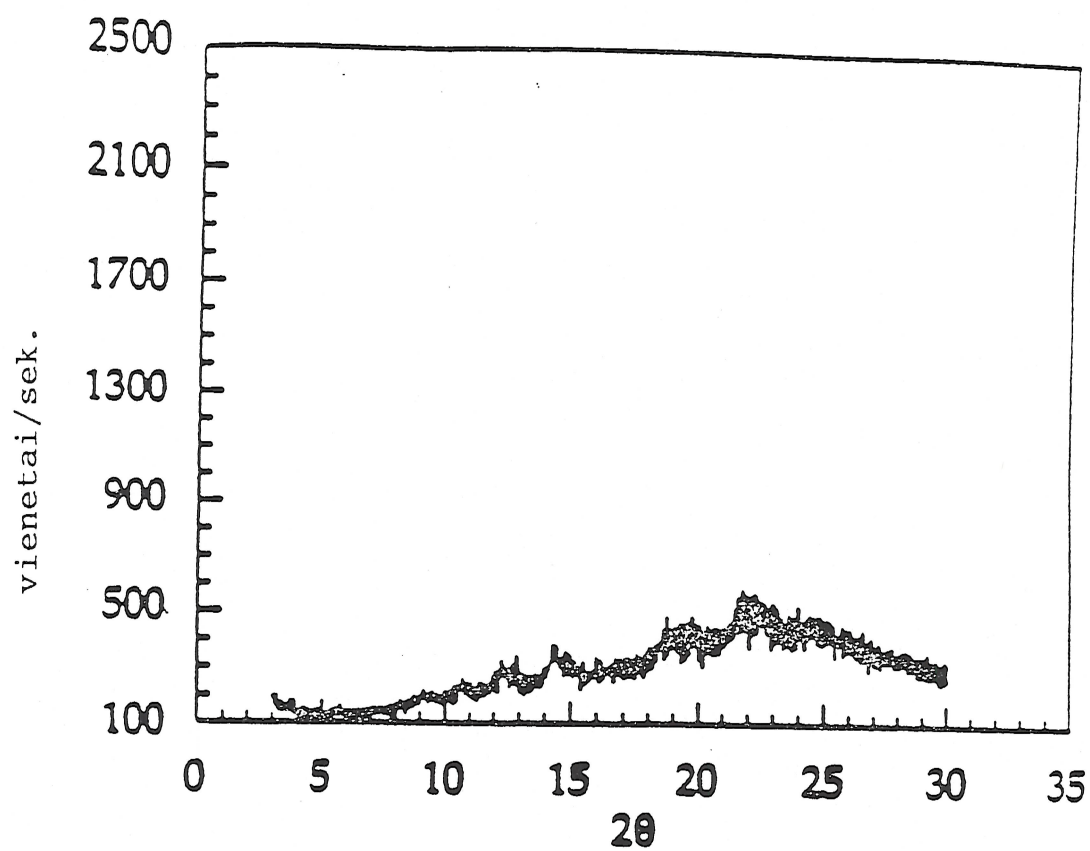


Fig. 2A

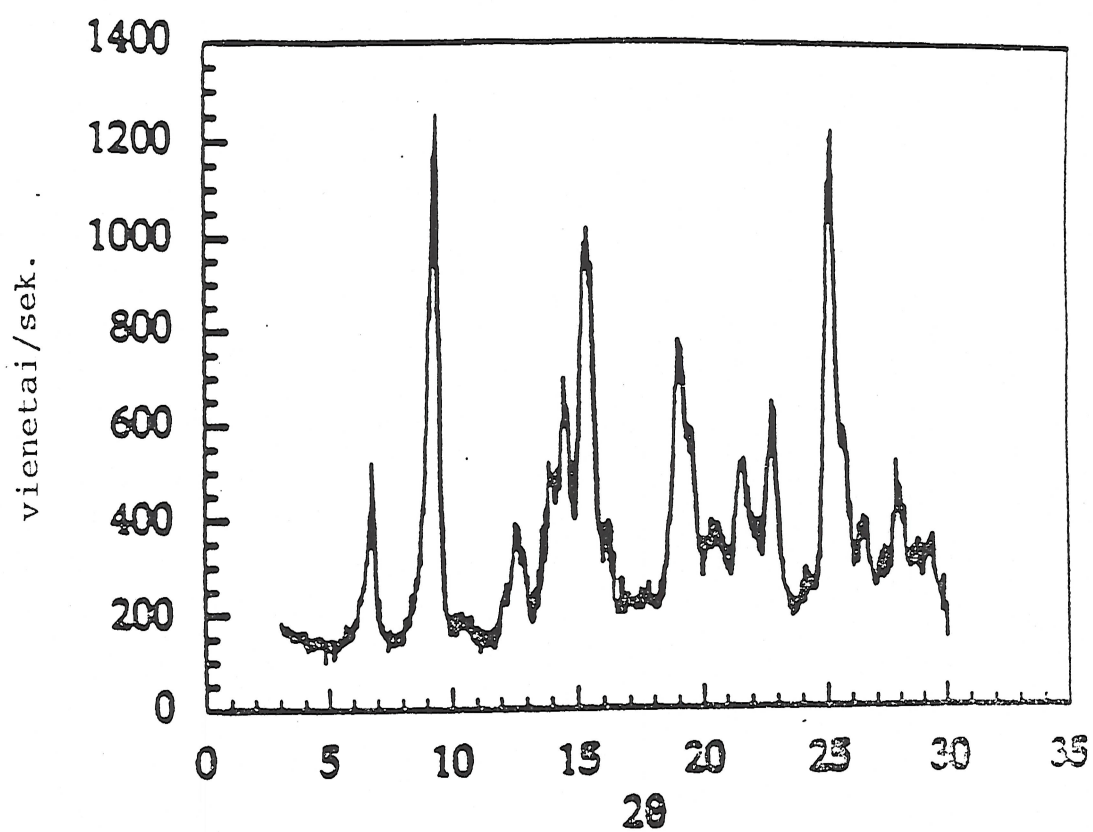


Fig. 2B

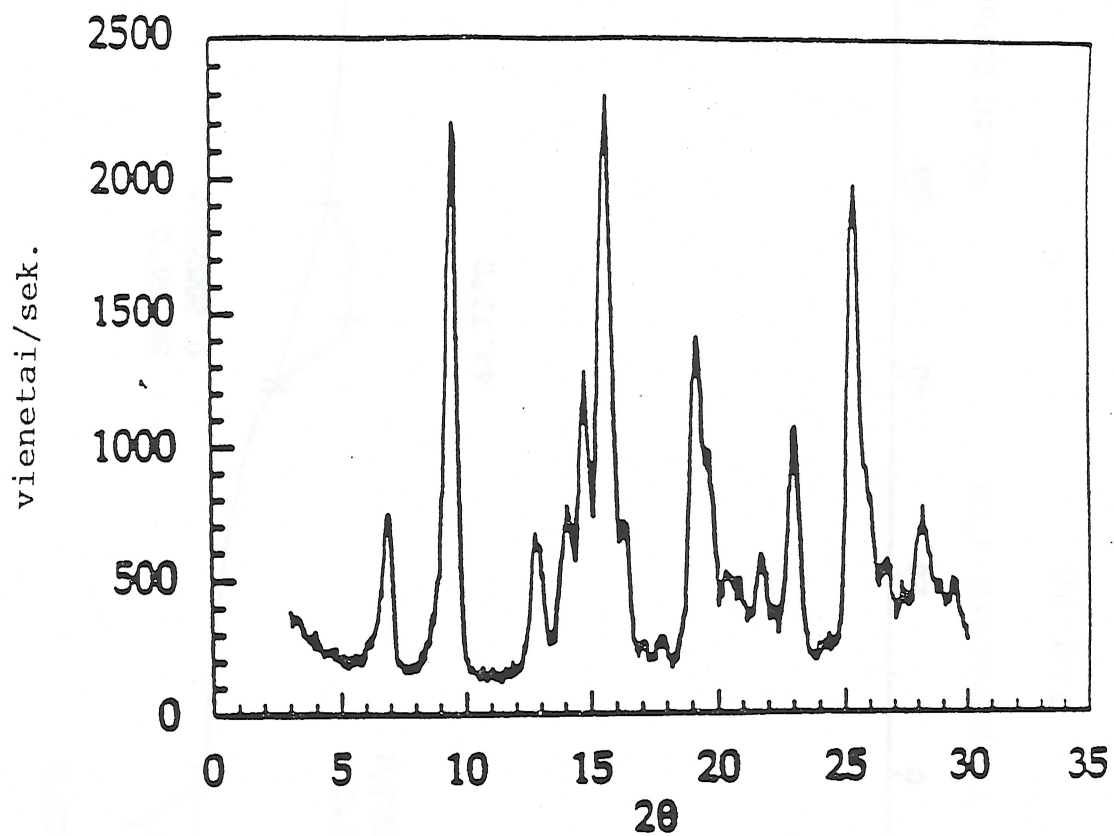


Fig.2C

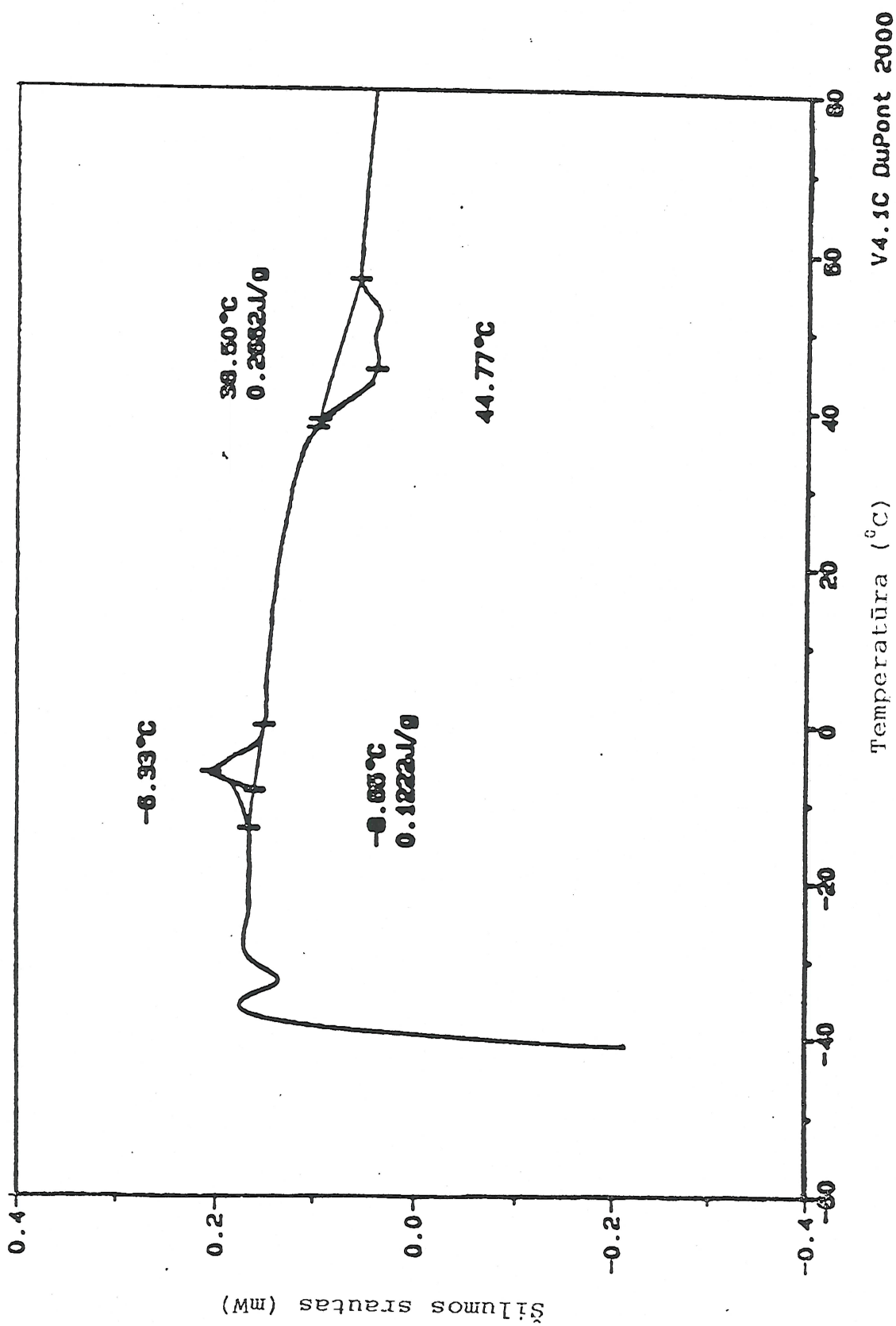


Fig. 3A

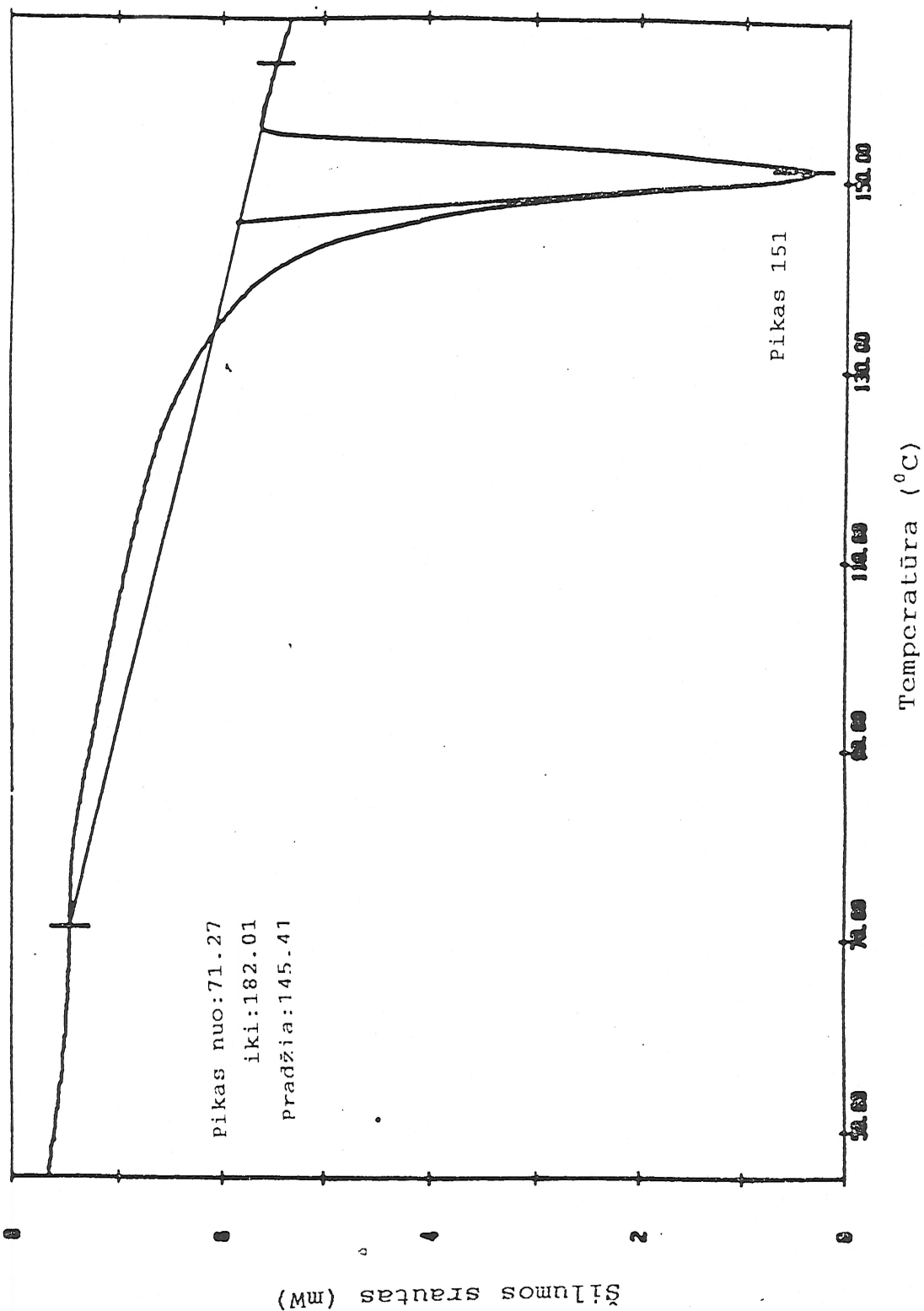


Fig.3B