

PATENTNI ZAHTJEVI

- 5 1. Liposom irinotekana ili irinotekan hidroklorida, **naznačen time** što taj liposom sadrži irinotekan ili irinotekan hidroklorid, neutralni fosfolipid i kolesterol, i težinski omjer kolesterola prema neutralnom fosfolipidu je 1 : 3 ~ 5, **naznačen time** što je taj težinski omjer neutralnog fosfolipida prema irinotekanu ili irinotekan hidrokloridu 2 ~ 5 : 1, poželjno 2,5 ~ 4 : 1 i **time** što taj neutralni fosfolipid sadrži sojin hidrogenirani fosfatidilkolin.
- 10 2. Liposom prema zahtjevu 1, **naznačen time** što taj neutralni fosfolipid jest sojin hidrogenirani fosfatidilkolin.
3. Liposom prema bilo kojem od prethodnih zahtjeva, **naznačen time** što je taj omjer kolesterola prema neutralnom fosfolipidu 1 : 3,5 ~ 4,5, poželjno 1 : 4.
4. Liposom prema bilo kojem od prethodnih zahtjeva, **naznačen time** što se taj liposom priprema postupkom ionskog gradijenta.
- 15 5. Liposom prema zahtjevu 4, **naznačen time** što taj liposom ima gradijent iona formiran puferom između unutarnje vodene faze i vanjske vodene faze liposoma, poželjno unutarnja vodena faza tog liposoma ima veću koncentraciju iona od vanjske vodene faze.
6. Liposom prema bilo kojem od prethodnih zahtjeva, **naznačen time** što taj liposom dalje sadrži lipidni derivat hidrofilnog polimera, poželjno DSPE-PEG₂₀₀₀.
- 20 7. Liposom prema zahtjevu 6, **naznačen time** što je težinski omjer lipidnog derivata hidrofilnog polimera prema irinotekanu ili irinotekan hidrokloridu 0,2 ~ 0,4.
8. Liposom prema bilo kojem od prethodnih zahtjeva, **naznačen time** što taj liposom dalje sadrži nabijeni fosfolipid, pri čemu se taj nabijeni fosfolipid izabire iz skupine koja obuhvaća dilauroil fosfatidilglicerol, dipalmitoil fosfatidilglicerol, distearoil fosfatidil glicerol, dimiristat fosfatidilglicerol, fosfatidilserin dioleinske kiseline, dioleoil fosfatidilglicerol, dilauroil fosfatidinske kiseline, dimiristat fosfatidinske kiseline, distearoil fosfatidinske kiseline i njihove mješavine, i težinski omjer nabijenog fosfolipida prema neutralnom fosfolipidu je 1 : 5 ~ 1 : 100.
- 25 9. Liposom prema zahtjevu 1, **naznačen time** što taj liposom sadrži sljedeće težinske omjere sastojaka:
- | | |
|---|-----------|
| irinotekan hidroklorid | 1 |
| sojin hidrogenirani fosfatidilkolin | 3,4-3,8 |
| polietilen glikol 2000-distearoil fosfatidil etanolamin | 0,34-0,38 |
| 30 kolesterol | 0,8-0,95 |
- i omjer kolesterola prema sojinom hidrogeniranom fosfatidilkolinu jest 1 : 4.
10. Postupak pripreme tog liposoma prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 11, **naznačen time** što taj postupak pripreme obuhvaća sljedeće korake:
- 1) priprema praznog liposoma prema bilo kojem od sljedećih postupaka A do D:
- 35 A. otapanje neutralnog fosfolipida i kolesterola u bezvodnom etanolu ili miješanom otapalu bezvodnog etanola i tert-butil alkohola ovisno o željenoj formulaciji, miješanje smjese s puferom da se dobije sirovi prazni liposom nakon uklanjanja etanola putem destilacije pod sniženim tlakom, i zatim priprema praznog liposoma sa željenom veličinom čestica uporabom opreme homogenizatora s visokim pritiskom i/ili za ekstruziju;
- 40 B. otapanje neutralnog fosfolipida i kolesterola u kloroformu ili miješanom otapalu kloroform-metanol ovisno o željenoj formulaciji, formiranje lipidnog filma rotacijskim evaporatorom, dodavanje pufera za hidriranje da se dobije sirovi prazni liposom, i zatim priprema praznog liposoma sa željenom veličinom čestica uporabom opreme homogenizatora s visokim pritiskom i/ili za ekstruziju;
- 45 C. miješanje neutralnog fosfolipida, kolesterola i pufera ovisno o željenoj formulaciji, zatim priprema praznog liposoma sa željenom veličinom čestica uporabom opreme homogenizatora s visokim pritiskom i/ili za ekstruziju;
- D. otapanje neutralnog fosfolipida i kolesterola u bezvodnom etanolu ili miješanom otapalu bezvodnog etanola i tert-butil alkohola ovisno o željenoj formulaciji, miješanje smjese s puferom, i zatim priprema praznog liposoma sa željenom veličinom čestica uporabom opreme homogenizatora s visokim pritiskom i/ili za ekstruziju;
- 50 2) formiranje ionskog gradijenta između unutarnje vodene faze i vanjske vodene faze praznog liposoma: zamjena vanjske vodene faze praznog liposoma radi formiranja ionskog gradijenta između unutarnje vodene faze i vanjske vodene faze praznog liposoma;
- 3) priprema liposoma napunjenog lijekom: priprema vodene otopine irinotekan hidroklorida, njezino dodavanje u disperziju praznog liposoma s gradijentom iona, i zatim inkubacija disperzije da se dobije liposom napunjen lijekom uz zagrijavanje i miješanje.
- 55 11. Postupak pripreme prema zahtjevu 10, **naznačen time** što nakon koraka 3) pripreme liposoma napunjenog lijekom, taj postupak također obuhvaća sljedeći korak:
- 4) uklanjanje slobodnog lijeka i koncentriranje uzorka: dodavanje puferskog medija u liposom irinotekan hidroklorida, uklanjanje ne-ovijenog lijeka uporabom uređaja tangencijalnog toka, i koncentriranje uzorka do odgovarajućeg volumena.
- 60

12. Postupak pripreme prema bilo kojem od zahtjeva 10 do 11, **naznačen time** što se taj pufer izabire iz skupine koja obuhvaća puferne koji sadrže soli iona Na^+ , K^+ , Fe^{2+} , Ca^{2+} , Ba^{2+} , Mn^{2+} , Mg^{2+} , Li^+ , NH_4^+ , H^+ i njihove smjese.
13. Injekcija liposoma koja sadrži liposom irinotekana ili irinotekan hidroklorida prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 9.
14. Injekcija liposoma prema zahtjevu 13, **naznačena time** što ta injekcija sadrži stabilizator, pri čemu se taj stabilizator izabire iz skupine koja obuhvaća etilen diamin tetraoctenu kiselinu, dinatrij etilen diamin tetraoctene kiseline, dikalcij etilen diamin tetraoctene kiseline i njihove smjese, poželjno dinatrij etilen diamin tetraoctene kiseline; omjer dodanog stabilizatora je 0 ~ 0,5% (tež/vol), i minimum nije 0%.
15. Injekcija liposoma prema zahtjevu 13, **naznačena time** što je ta injekcija tekuća injekcija ili liofilizirani prašak za injekciju.
16. Injekcija liposoma prema zahtjevu 13, **naznačena time** što ta injekcija sadrži regulator osmotskog tlaka, pri čemu se taj regulator osmotskog tlaka izabire iz skupine koja obuhvaća glukozu, saharozu, sorbitol, manitol, natrijev klorid, glicerol, histidin i njegov hidroklorid, glicin i njegov hidroklorid, lizin, serin, glutaminsku kiselinu, arginin, valin i njihove smjese; omjer tog dodanog regulatora osmotskog tlaka je 0 ~ 5% (tež/vol), i minimum nije 0%.
17. Injekcija liposoma prema zahtjevu 13, **naznačena time** što ta injekcija dalje sadrži antioksidans, pri čemu se taj antioksidans izabire iz skupine koja obuhvaća u vodi topljiv antioksidans i u ulju topljiv antioksidans; gdje se taj u ulju topljiv antioksidans izabire iz skupine koja obuhvaća α -tokoferol, α -tokoferol sukcinat, α -tokoferol acetat i njihove smjese; gdje se taj u vodi topljiv antioksidans izabire iz skupine koja obuhvaća askorbinsku kiselinu, natrijev bisulfit, natrijev sulfit, natrijev pirosulfit, L-cistein i njihove smjese; omjer dodanog antioksidansa je 0 ~ 0,5% (tež/vol), i minimum nije 0%.
18. Injekcija liposoma prema zahtjevu 15, **naznačena time** što je ta injekcija liofilizirani prašak za injekciju koji sadrži lioprotektant i priprema se sušenjem putem zamrzavanja.
19. Injekcija liposoma prema zahtjevu 13, **naznačena time** što ta injekcija sadrži sljedeće težinske omjere sastojaka:
- | | |
|---|-------------|
| irinotekan hidroklorid | 1 |
| sojin hidrogenirani fosfatidilkolin | 3,4-3,8 |
| polietilen glikol 2000-distearoil fosfatidil etanolamin | 0,34-0,38 |
| kolesterol | 0,8-0,95 |
| dinatrijeva sol etilendiamintetraoctene kiseline | 0,05 - 0,09 |
- i omjer kolesterola prema sojinom hidrogeniranom fosfatidilkolinu jest 1 : 4.
20. Postupak pripreme te injekcije liposoma prema bilo kojem od zahtjeva 13 do 19, **naznačen time** što taj postupak obuhvaća postupak pripreme prema bilo kojem od zahtjeva 10 do 11.
21. Postupak pripreme prema zahtjevu 20, **naznačen time** što taj postupak pripreme dalje obuhvaća sljedeće korake: odmjeravanje volumena, sterilizacija i primarno pakiranje: podešavanje koncentracije lijeka u liposomu, odmjeravanje volumena, sterilizacija filtriranjem, punjenje ampula i zatvaranje da se dobije injekcija liposom; ili dodavanje lioprotekanta uzorku liposoma s lijekom, podešavanje koncentracije lijeka, odmjeravanje volumena, sterilizacija filtriranjem, punjenje ampula, zatvaranje, zatim sušenje zamrzavanjem da se dobije liofilizirani prašak za injekciju.