

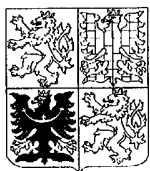
PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 1948

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **19.11.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **28.11.1997**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/9704405**

(33) Země priority: **SE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **11.04.2001**
(Věstník č. 4/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/SE98/02096**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/27983**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 M 5/19

A 61 K 38/27

(71) Přihlašovatel:

PHARMACIA & UPJOHN AB, Stockholm, SE;

(72) Původce:

Limrell Karin, Sollentuna, SE;
Florin-Robertsson Ebba, Stockholm, SE;
Hökby Elvy, Enskede, SE;
Nilsson Ulf, Ekerö, SE;
Ström Anders, Enskede, SE;

(74) Zástupce:

Zelený Pavel JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Jednodávková injekční stříkačka s obsahem
lyofilizované proteinové kompozice pro podání
objemu menšího než 0,5 ml**

(57) Anotace:

Jednodávková injekční stříkačka obsahuje první komoru s lyofilizovanou kompozicí obsahující protein v množství menším než 1,4 mg, aminokyselinu a stabilizátor, kde hmotnostní poměr mezi proteinem a aminokyselinou oproti stabilizátoru je menší než 1,5 a ve které hmotnostní poměr suché složky oproti objemu koláče je v první komoře vyšší než 12 mg/ml, a druhou komoru s vodným rekonstitučním roztokem se vstříkovatelným objemem menším než 0,5 ml.

**JEDNODÁVKOVÁ INJEKČNÍ STŘÍKAČKA S OBSAHEM
LYOFILIZOVANÉ PROTEINOVÉ KOMPOZICE PRO PODÁNÍ
OBJEMU MENŠÍHO NEŽ 0,5 ml**

Oblast techniky

Tento vynález se týká jednodávkové injekční stříkačky zahrnující první komoru s lyofilizovanou kompozicí obsahující protein v množství menším než 1,4 mg, aminokyselinu a stabilizátor, kde hmotnostní poměr mezi proteinem a aminokyselinou oproti stabilizátoru je menší než 1,5 a ve které hmotnostní poměr suché složky oproti objemu koláče v první komoře je vyšší než 12 mg/ml a druhou komoru s vodným rekonstitučním roztokem s vstříkovacím objemem menším než 0,5 ml.

Dosavadní stav techniky

Proteiny, které často jsou citlivé na skladování v kapalinách, jsou normálně lyofilizovány a rekonstituovány pacientem krátce před injekcí.

Když se připravuje taková injekční stříkačka s terapeutickým množstvím proteinu pro pacienta, důležitými kritérii jsou:

- Přijatelná stabilita prášku před rekonstitucí. Přípravek má mít alespoň tak dobrou kvalitu jako lyofilizované výrobky na trhu. Sušený výrobek má být schopen skladování při teplotě místnosti alespoň po určitou dobu.

- Žádná bolest, když jsou podány pacientům, např. použitím isotonického roztoku a malého injekčního objemu.

-Přijatelný čas pro rekonstituci.

Zařízení pro přípravu injekovatelného roztoku substancí citlivých na degradaci je popsáno v US patentu č. 4 968 299, a na trhu se jmenuje Kabi Pen^R. S Kabi Pen^R pacient dostává zařízení, se kterým se poměrně jednoduše zachází. Zařízení má dvoukomorovou ampuli Genomix^R obsahující lidský růstový hormon hGH jako lyofilizovaný prášek v jednom oddělení a rekonstituční roztok v druhém. Pacient rekonstruuje výrobek před použitím. Rekonstituovaný výrobek je pak stabilní po 3 týdny, pokud je skladován při 2 až 8° C. Toto zařízení je na vícedávková injekční stříkačka.

Na trhu je také jednodávkové zařízení pro růstový hormon, KabiQuoick^R, které má vstříkovací objem 0,5 ml nebo vyšší.

V patentové přihlášce WO 89/09614, firmy Genentech, je popsán stabilizovaný přípravek lidského růstového hormonu obsahující glycin, mannitol a pufr a v upřednostňovaném ztělesnění je přidána neiontová povrchově aktivní látka jako je polysorbat 80. Fosforečnan sodný je navrhován jako pufrovací látka. Přípravek má zvýšenou stabilitu v lyofilizovaném přípravku a po rekonstituci. Konečný poměr složek se získá pufrovou výměnou na gelové filtrační koloně.

Není zmíněno nic o objemu vstříkovaného pacientu, ani množství proteinu.

V patentové přihlášce WO 91/18621 (firmy GENETECH) je mannitol všeobecně zmiňován jako nosič pro dosažení stability růstového hormonu a IGF.

Patentová přihláška WO 94/03198 (firmy GENETECH) uvádí vodový přípravek s růstovým hormonem + puřrem + povrchově aktivní látkou + mannitolem.

Je žádoucí nalézt jednodávkovou injekční stříkačku, která má vstřikovatelný objem menší než 0,5 ml a malé množství proteinu na každou dávku a která může být vyráběna lyofilizováním bez výrobních problémů.

Bylo upozorněno, že když se vyrobí jednodávková injekční stříkačka s proteinem v malém množství v malém vstřikovacím objemu, nastanou problémy, když roztok v první komoře injekční stříkačky je lyofilizován.

Základní hmota lyofizovaného koláče není soudržná, a to překvapivě vedlo k jejímu nafouknutí. Koláč vybuchne v komoře a protein se ztrácí. To není přijatelné, nejen z důvodů výrobních, ale také z důvodů ekonomických, kdy je vyráběno léčivo zahrnující drahý protein. Proto musí být nalezeno řešení toho problému.

Tento problém se nevyskytuje když jsou připravovány Kabi Quick nebo jiné lyofilizované proteinové výrobky. Bylo oznámeno, že tyto výrobky obsahují velké množství proteinu a aminokyseliny. Tento problém vzniklý pro nízké množství proteinu na dávku je nyní vyřešen předkládaným vynálezem.

Podstata vynálezu

Nově bylo nalezeno, že jedna možná cesta k výrobě požadované jednodávkové injekční stříkačky s malým množstvím proteinů a malým vstřikovatelným objemem, je kombinovat množství růstového hormonu, suchého obsahu a poměru obsahu proteinů a přídatných složek podle připojených patentových nároků.

Předkládaný vynález se týká jednodávkové injekční stříkačky zahrnující první komoru s lyofilizovanou kompozicí obsahující protein v množství menším než 1,4 mg, aminokyselinu a stabilizátor, kde hmotnostní poměr mezi proteinem a aminokyselinou oproti stabilizátoru je menší než 1,5 a aminokyselinu, ve které hmotnostní poměr suché složky proti objemu koláče je v první komoře vyšší než 12 mg/ml, a druhou komoru s vodným rekonstituujícím roztokem s vstřikovatelným objemem menším než 0,5 ml.

Toto nárokové nové zařízení s novým složením může být vyráběno bez komplikací a skladováno s dobrou stabilitou.

Hmotnostní poměr mezi proteinem a aminokyselinou oproti stabilizátoru je přednostně stejný nebo menší než 1,3. Vodný rekonstituční roztok má přednostně vstřikovatelný objem menší než 0,3 ml. Roztok může obsahovat konzervační prostředek a/nebo pufr.

Stabilizátorem se rozumí objemový přípravek základní hmoty a/nebo forma koláče, např. mannitol ale ne aminokyselina a jako aminokyselina je přednostně používán glycin, ale mohou být použity také jiné aminokyseliny, jako je alanin.

Isotonickým činitelem se rozumí látka k dosažení správné osmolality vstřikovaného roztoku.

Proteinem je přednostně růstový hormon, recombinantní nebo přírodní, který může být jak lidský tak zvířecí, jako lidský růstový hormon (hGH), růstový hormon skotu (bGH) a růstový hormon prasečí (pGH).

Lidský růstový hormon je protein skládající se z jednoduchého řetězce 191 aminokyselin. Molekula je zesítna

dvěmi disulfidovými mosty a monomerní forma má molekulární hmotnost 22 kDa.

Na trhu se vyskytují dva typy terapeuticky použitelných přípravků z rekombinantního lidského růstového hormonu: pravý, např. Genotropin^R, Pharmacia & Upjohn AB, a jeho analog s přidavným methioninovým zbytkem na N-terminálovém konci, např. Somatonorm^R.

Lidský růstový hormon je používán ke stimulaci lineárního růstu u pacientů s hypopituitarismem způsobeným trpasličím vzrůstem nebo Turnerovým syndromem, ale byly navrženy také jiné indikace.

Příklady provedení vynálezu

Vynález je popsán v následujícím příkladu s různými přípravky A-K ve kterých byly lyofilizovány různé kompozice a objemy, viz tabulky uvedené dále.

V příkladech dále je použit rekombinantní vyrobený lidský růstový hormon (GH).

Roztok lidského růstového hormonu pro plnění je získán z konečného kroku gelové filtrace objemového roztoku z čistícího procesu. Pufir je přidán pro adjustaci konečné koncentrace excipient a roztok je potom zředěn pufrem na správnou koncentraci proteinu.

Objemem koláče se rozumí připravený objem před lyofilizací. Užívaným rozpouštědlem je voda.

Příklady F, I a K jsou podle vynálezu.

| Přípravek | A | B |
|--------------------------------|------------|------------|
| <i>První komora, mg/válec</i> | | |
| GH | 0,35 | 0,34 |
| Glycin | 0,19 | 0,23 |
| Mannitol | 0,95 | 1,14 |
| Fosforečnan sodný | 0,02 | 0,05 |
| Hydrogenfosforečnan sodný | 0,01 | 0,03 |
| | | |
| Objem koláče, ml | 0,25 | 0,3 |
| Hmotnost suchých substancí, mg | 1,5 | 1,8 |
| Poměr hmotnost/ objem koláče | 6,1 | 6,0 |
| <i>Hmotnostní poměr</i> | | |
| GH+glycin | 0,539 | 0,570 |
| Mannitol | 0,950 | 1,140 |
| (GH+ glycin):mannitol | 0,567 | 0,5 |
| <i>Pozorování koláče</i> | nafouknutí | nafouknutí |

Aby se vyhnulo problému s nafouknutím, hmotnost/objemový poměr koláče se zvýší přidáním mannitolu, viz tabulka uvedená dále.

| Přípravek | C | D | E |
|-------------------------------|------|------|------|
| <i>První komora, mg/válec</i> | | | |
| GH | 0,33 | 0,31 | 0,33 |
| Glycin | 0,23 | 0,23 | 0,23 |
| Mannitol | 1,37 | 2,67 | 1,14 |
| Fosforečnan sodný | 0,05 | 0,05 | 0,05 |
| Hydrogenfosforečnan sodný | 0,03 | 0,03 | 0,03 |
| | | | |
| Objem koláče, ml | 0,3 | 0,3 | 0,3 |

07.12.00

| | | | |
|-------------------------------|------------|------------|------------|
| Hmotnost suchých substancí,mg | 2,0 | 3,3 | 1,8 |
| Poměr hmotnost/cake objem | 6,7 | 11,0 | 5,9 |
| <i>Hmotnostní poměr</i> | | | |
| GH+glycin | 0,560 | 0,541 | 0,560 |
| Mannitol | 1,374 | 2,670 | 1,140 |
| (GH+ glycin):mannitol | 0,407 | 0,202 | 0,491 |
| Pozorování koláče | nafouknutí | nafouknutí | nafouknutí |

Nicméně problém s nafouknutím zůstává. Přípravky C, D a E skončily všechny nafouknutím.

Náhradou za snížení objemu koláče se zvýšil poměr hmotnost/objem koláče.

| Přípravek | F | G | H |
|-------------------------------|-------|------------|------------|
| <i>První komora, mg/válec</i> | | | |
| GH | 0,32 | 0,33 | 0,32 |
| Glycin | 0,33 | 0,23 | 0,23 |
| Mannitol | 1,65 | 1,14 | 1,14 |
| Fosforečnan sodný | 0,05 | 0,05 | 0,05 |
| Hydrogenfosforečnan sodný | 0,03 | 0,03 | 0,03 |
| Objem koláče, ml | 0,1 | 0,15 | 0,2 |
| Hmotnost suchých substancí,mg | 2,4 | 1,8 | 1,8 |
| Poměr hmotnost/objem koláče | 23,8 | 11,8 | 8,9 |
| <i>Hmotnostní poměr</i> | | | |
| GH+glycin | 0,651 | 0,560 | 0,555 |
| Mannitol | 1,650 | 1,140 | 1,140 |
| (GH+ glycin):mannitol | 0,394 | 0,49 | 0,486 |
| Pozorování koláče | dobré | nafouknutí | nafouknutí |

Výsledek je, že čím nižší objem, tím lepší vzhled koláče. Závěrem je, že pro malá množství růstového hormonu musí vzrůst poměr hmotnost/objem koláče snižováním plnicího objemu. Vzrůst zvýšením množství mannitolu není úspěšný.

Tyto výsledky byly potvrzeny ve dvou dalších pokusech, viz tabulka dole:

| Přípravek | I | K |
|--------------------------------|-------|-------|
| <i>První komora, mg/válec</i> | | |
| GH | 0,35 | 1,06 |
| Glycin | 0,23 | 0,23 |
| Mannitol | 1,14 | 1,14 |
| Fosforečnan sodný | 0,05 | 0,05 |
| Hydrogenfosforečnan sodný | 0,03 | 0,03 |
| | | |
| Objem koláče, ml | 0,1 | 0,15 |
| Hmotnost suchých substancí, mg | 1,8 | 2,5 |
| Poměr hmotnost/objem koláče | 18,0 | 16,7 |
| <i>Hmotnostní poměr</i> | | |
| GH+glycin | 0,586 | 1,288 |
| Mannitol | 1,140 | 1,140 |
| (GH+ glycin):mannitol | 0,567 | 1,129 |
| <i>Pozorování koláče</i> | dobré | dobré |

Závěr:

Zjištění, že objem koláče se má snížit za účelem zvýšení poměru hmotnost/objem koláče byl potvrzen. Čím nižší objem, tím lepší vzhled koláče. Pro malé množství růstového hormonu poměr hmotnost/objem koláče tak má vzrůst snížením plnicího objemu. Zvýšení rozšířením množství mannitolu nebylo úspěšné.

To je platné pro přípravky, kde hmotnostní poměr mezi proteinem a aminokyselinou oproti stabilizátoru je menší než 1,5.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Jednorázová injekční stříkačka, vyznačující se tím, že obsahuje

- i) první komoru s lyofilizovanou kompozicí obsahující protein v množství menším než 1,4 mg, stabilizátor a aminokyselinu, kde hmotnostní poměr mezi proteinem a aminokyselinou oproti stabilizátoru je menší než 1,5 a ve kterém hmotnostní poměr suché složky oproti objemu koláče je vyšší 12 mg/ml,
- ii) druhou komoru s vodným rekonstitučním roztokem s vstřikovatelným objemem menším než 0,5 ml.

2. Injekční stříkačka podle nároku 1, vyznačující se tím, že hmotnostní poměr suché složky oproti objemu koláče v první komoře je vyšší 15 mg/ml.

3. Injekční stříkačka podle kteréhokoliv z předchozích nároků, vyznačující se tím, že proteinem je růstový hormon, přednostně lidský růstový hormon.

4. Injekční stříkačka podle kteréhokoliv z předchozích nároků, vyznačující se tím, že aminokyselinou je glycin.

5. Injekční stříkačka podle kteréhokoliv z předchozích nároků, vyznačující se tím, že stabilizátorem je mannitol.

6. Injekční stříkačka podle kteréhokoliv z předchozích nároků, vyznačující se tím, že první komora obsahuje pufr, jako je fosforečnan sodný.

7. Injekční stříkačka podle kteréhokoliv z předchozích nároků, vyznačující se tím, že druhá komora obsahuje isotonické činidlo.

8. Injekční stříkačka podle kteréhokoliv z předchozích nároků, vyznačující se tím, první komora obsahuje mannitol a pufr, jako je fosforečnan sodný.