PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:
284 611

(19)
ČESKÁ REPUBLIKA



ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **271-95**
(22) Přihlášeno: **02. 02. 95**
(30) Právo přednosti:
03. 02. 94 FR 94/9401195
(40) Zveřejněno: **13. 09. 95**
(Věstník č. 9/95)
(47) Uděleno: **17. 11. 98**
(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **13. 01. 99**
(Věstník č. 1/99)

(13) Druh dokumentu: **B6**
(51) Int. Cl.[6]:
A 61 K 31/47
A 61 K 9/08
A 61 K 47/24
A 61 K 47/28

(73) Majitel patentu:
SYNTHELABO, Le Plessis Robinson, FR;

(72) Původce vynálezu:
Andre Frédéric, Antony, FR;
Avril Véronique, Paris, FR;
Montel Jean, Chatou, FR;

(74) Zástupce:
Traplová Jarmila JUDr., U průhonu 36, Praha 7, 17000;

(54) Název vynálezu:
Koncentrovaný vodný roztok argatrobanu

(57) Anotace:
Koncentrovaný vodný roztok argatrobanu, obsahující případně pomocné látky, které se obvykle používají pro přípravu kapalných farmaceutických forem nebo vysušených farmaceutických forem, které po rekonstituci vedou ke kapalným formám, jehož podstata spočívá v tom, že obsahuje argatroban v koncentraci 1 až 21 mg/ml, alespoň jedno micelotvorné činidlo v koncentraci 0,01 až 0,5 M a alespoň jednu lipoidní látku, přičemž molární poměr lipoidní látky k micelotvornému činidlu je roven 0,1 : 1 až 2 : 1. Micelotvorným činidlem je výhodně derivát kyseliny cholové.

CZ 284 611 B6

Koncentrovaný vodný roztok argatrobanu

Oblast techniky

Vynález se týká koncentrovaného vodného roztoku argatrobanu, obsahujícího případně pomocné látky, které se obvykle používají pro přípravu kapalných farmaceutických látek nebo vysušených farmaceutických forem, které po rekonstituci vedou ke kapalným formám, a představujícího novou galenickou formu argatrobanu.

Dosavadní stav techniky

Argatroban, který je syntetickým inhibitorem trombinu, je sloučeninou málo rozpustnou ve vodě (asi 1 mg/ml). Za těchto okolností je v případě některých terapeutických indikací nezbytné denně podat až několik stovek mililitrů argatrobanu ve formě jeho jednoduchého vodného roztoku.

Za účelem omezení tak vysokého objemu vodného roztoku argatrobanu lze použít některá činidla, umožňující zvýšit koncentraci tohoto roztoku.

Byla například studována možnost použít malá množství ethanolu, propylenglykolu nebo polyethylenglykolu anebo povrchově aktivních činidel, jakými jsou estery sorbitanu nebo polyoxyethylované deriváty ricinovaného oleje.

Některá z těchto činidel umožňují zvýšit rozpustnost argatrobanu.

Nicméně u všech takto získaných roztoků dochází k výrazným problémům, souvisejícím s lokální tolerancí nebo/a obecnými reakcemi anafylaktického typu.

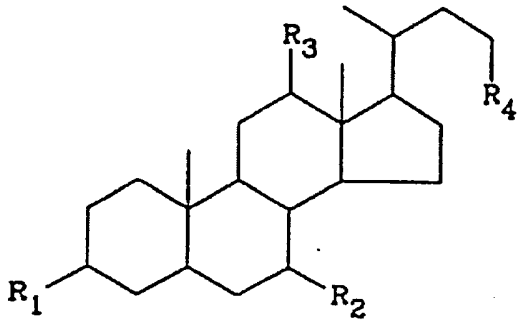
Podstata vynálezu

Nyní byla vyvinuta nová galenická forma argatrobanu se zlepšenou rozpustností argatrobanu ve vodě, která byla získána adaptací techniky směsných micel.

V této formulaci je k argatrobanu přidruženo micelotvorné činidlo a lipoidní látka.

Předmětem vynálezu je vodný roztok argatrobanu, obsahující případně pomocné látky, které se obvykle používají pro přípravu kapalných farmaceutických forem nebo vysušených farmaceutických forem, které po rekonstituci vedou ke kapalným formám, jehož podstata spočívá v tom, že obsahuje argatroban v koncentraci 1 až 21 mg/ml, alespoň jedno micelotvorné činidlo v koncentraci 0,01 až 0,5 M a alespoň jednu lipoidní látku, přičemž molární poměr lipoidní látky k micelotvornému činidlu je roven 0,1:1 až 2:1.

Koncentrovaný vodný roztok argatrobanu podle vynálezu jako micelotvorné činidlo výhodně obsahuje alespoň jeden derivát kyseliny cholové obecného vzorce I



(I)

ve kterém R_1, R_2 a R_3 každý znamená hydroxylovou skupinu a R_4 znamená karboxylovou skupinu, nebo R_1, R_2 a R_3 každý znamená hydroxylovou skupinu a R_4 znamená skupinu CONH–CH_2–COOH, nebo R_1, R_2 a R_3 každý znamená hydroxylovou skupinu a R_4 znamená skupinu CONH–CH_2–CH_2–SO_3H, nebo R_1 a R_3 každý znamená hydroxylovou skupinu, R_2 znamená atom vodíku a R_4 znamená hydroxylovou skupinu, nebo R_1 a R_3 každý znamená hydroxylovou skupinu, R_2 znamená atom vodíku a R_4 znamená skupinu CONH–CH_2–COOH, nebo R_1 a R_2 každý znamená hydroxylovou skupinu, R_2 znamená atom vodíku a R_4 znamená skupinu CONH–CH_2–CH_2–SO_3H, nebo R_1 a R_2 každý znamená hydroxylovou skupinu, R_3 znamená atom vodíku a R_4 znamená hydroxylovou skupinu, nebo R_1 a R_2 každý znamená hydroxylovou skupinu, R_3 znamená atom vodíku a R_4 znamená skupinu CONH–CH_2–COOH, nebo R_1 a R_2 každý znamená hydroxylovou skupinu, R_3 znamená atom vodíku a R_4 znamená skupinu CONH–CH_2–SO_3H, nebo jeho sůl alkalického kovu, přičemž ve steroidním skeletu uvedených derivátů může být obsažena jedna nebo dvě dvojné vazby v polohách 7-8, 11-12 nebo 9-11.

Koncentrovaný vodný roztok podle vynálezu výhodně jako lipoidní látku obsahuje fosfatid, výhodněji fosfatidylcholin.

Jako lipoidní látky se zejména používají následující sloučeniny:

- fosfatidylcholiny,
- fosfatidylethanolamin,
- fosfatidylinositol,
- fosfatidylseriny,
- difosfatidylglycerol,
- glycerinether-fosfatidy,
- plasmalogeny,
- sfingomyelin,
- sulfatidy a
- monoglyceridy,

výhodně fosfatidy a zejména fosfatidylcholiny.

Micelotvorné činidlo může být tvořeno směsí dvou nebo několika derivátů kyseliny cholové. Rovněž mohou být použity směsi dvou nebo několika lipoidních látek.

Roztoky argatrobanu podle vynálezu mohou být připraveny následujícími způsoby:

1) za intenzivního míchání se rozpustí všechny složky ve vodě,

2) složky směsných micel se rozpustí ve více nebo méně zředěném organickém rozpouštědle, načež se rozpouštědlo odpaří, zbytek se vyjme vodou, do které již byly případně přidány ostatní nezbytné přísady k nastavení pH a osmolarity nebo/a nezbytné k zajištění stability roztoku, načež se za míchání přidá argatroban,

3) argatroban a složky micel se rozpustí v organickém rozpouštědle, načež se toto rozpouštědlo odpaří a zbytek se vyjme vodou, do které již byly případně přidány ostatní přísady, uvedené v odstavci 2).

Takto získané roztoky mají koncentraci argatrobanu vyšší než 1 mg/ml a jejich koncentrace argatrobanu se zejména pohybuje mezi 1 mg/ml a 21 mg/ml.

K roztoku, získanému některým z výše uvedených způsobů, lze přidat jednu nebo několik látek, jakými jsou ózy, oligosacharidy, polyalkoholy, aminokyseliny, polymery, jako polyvinylpyrrolidon, želatina, dextran a albumin, v koncentraci mezi 0,1 a 20 %.

Přípravek se potom vysuší rozprášením nebo lyofilizací.

Takto získaná pevná látka, přechovávaná ve vzduchotěsné nádobce pod kontrolovanou atmosférou, může být v okamžiku bezprostředně před použitím rychle solubilizována přidáním příslušného rozpouštědla, jakým je voda pro injekční přípravky.

Tímto způsobem se získá čirý roztok, mající koncentraci argatrobanu mezi 1 a 21 mg/ml.

V následující části popisu bude vynález blíže objasněn pomocí konkrétních příkladů jeho provedení, které mají pouze ilustrační charakter a nikterak neomezují rozsah vynálezu, který je jednoznačně vymezen formulací patentových nároků.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Za míchání magnetickým míchadlem se 1,2 g purifikovaného vaječného lecitinu, 0,7 g glykocholátu sodného a 0,125 g argatrobanu rozpustí v 95% ethanolu. Potom se ethanol odpaří za sníženého tlaku, načež se zbytek vyjme za míchání a při okolní teplotě 25 ml 0,06M fosfátového pufru (pH = 6). Získá se čirý roztok s koncentrací argatrobanu 5 mg/ml. Tento roztok, přechovávaný při teplotě 4 °C, je stabilní po dobu několika týdnů.

Příklad 2

0,750 g purifikovaného vaječného lecitinu a 0,490 g glykocholátu sodného se rozpustí v 10 ml 95% ethanolu. Po odpaření rozpouštědla za sníženého tlaku se zbytek rozpustí v 15 ml 0,06M fosfátového pufru (pH = 6), načež se k získanému roztoku přidá za intenzivního míchání 0,100 g argatrobanu. Směs se míchá po dobu několika hodin za probublávání dusíkem, načež se objem roztoku nastaví na 20 ml přidáním potřebného množství fosfátového pufru. Získaný roztok má koncentraci argatrobanu 5 mg/ml.

Příklad 3

Způsobem podle příkladu 2 se připraví roztok, obsahující 0,1 M glykocholátu sodného a 0,1 M fosfatidylcholinu, načež se k tomuto roztoku přidá přebytek argatrobanu a získaná suspenze se míchá po dobu 48 hodin, načež se zfiltruje přes membránu s porozitou 0,22 μm. Získá se roztok, mající koncentraci argatrobanu 11,3 mg/ml.

Příklad 4

Opakuje se potup podle příkladu 3, přičemž se použije roztok, obsahující 0,075 M glykocholátu sodného. Takto se získá roztok s koncentrací argatrobanu 9 mg/ml.

Příklad 5

Opakuje se postup podle příkladu 3, přičemž se použije roztok, obsahující 0,15 M glykocholátu sodného a 0,15 M fosfatidylcholinu. Takto se získá roztok s koncentrací argatrobanu 16,9 mg/ml.

Příklad 6

Opakuje se postup podle příkladu 3, přičemž se použije roztok, obsahující 0,15 M fosfatidylcholinu a 0,15 M taurocholátu sodného. Takto se získá roztok s koncentrací argatrobanu 13 mg/ml.

Příklad 7

Opakuje se postup podle příkladu 3, přičemž se použije 0,15 M směsi, obsahující 65 % taurocholátu sodného a 35 % glykocholátu sodného a 0,15 M fosfatidylcholinu. Takto se získá roztok s koncentrací argatrobanu 20,6 mg/ml.

Příklad 8

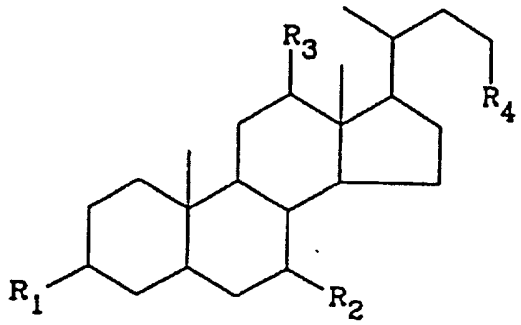
Opakuje se postup podle příkladu 3, přičemž se použije 0,15 M taurocholátu sodného a 0,15 M směsi fosfatidylcholinu a fosfatidylethanolaminu (v poměru 8,5:1). Takto se získá roztok s koncentrací argatrobanu 20,1 mg/ml.

Roztoky argatrobanu podle vynálezu mohou být podávány parenterálně, perorálně, nasálně, okulárně nebo retrookulárně.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Koncentrovaný vodný roztok argatrobanu, obsahující případně pomocné látky, které se obvykle používají pro přípravu kapalných farmaceutických forem nebo vysušených farmaceutických forem, které po rekonstituci vedou ke kapalným formám, **vyznačený tím**, že obsahuje argatroban v koncentraci 1 až 21 mg/ml, alespoň jedno micelotvorné činidlo v koncentraci 0,01 až 0,5 M a alespoň jednu lipoidní látku, přičemž molární poměr lipoidní látky k micelotvornému činidlu je roven 0,1:1 až 2:1.

2. Koncentrovaný vodný roztok podle nároku 1, **vyznačený tím**, že micelotvorné činidlo se zvolí z množiny, zahrnující deriváty kyseliny cholové obecného vzorce I



(I)

ve kterém R_1, R_2 a R_3 každý znamená hydroxylovou skupinu a R_4 znamená karboxylovou skupinu, nebo R_1, R_2 a R_3 každý znamená hydroxylovou skupinu a R_4 znamená skupinu CONH–CH_2–COOH, nebo R_1, R_2 a R_3 každý znamená hydroxylovou skupinu a R_4 znamená skupinu CONH–CH_2–CH_2–SO_3H, nebo R_1 a R_3 každý znamená hydroxylovou skupinu, R_2 znamená atom vodíku a R_4 znamená hydroxylovou skupinu, nebo R_1 a R_3 každý znamená hydroxylovou skupinu, R_2 znamená atom vodíku a R_4 znamená skupinu CONH–CH_2–COOH, nebo R_1 a R_3 znamenají hydroxylovou skupinu, R_2 znamená atom vodíku a R_4 znamená skupinu CONH–CH_2–CH_2–SO_3H, nebo R_1 a R_2 každý znamená hydroxylovou skupinu, R_3 znamená atom vodíku a R_4 znamená hydroxylovou skupinu, nebo R_1 a R_2 každý znamená hydroxylovou skupinu, R_3 znamená atom vodíku a R_4 znamená skupinu CONH–CH_2–COOH nebo R_1 a R_2 každý znamená hydroxylovou skupinu, R_3 znamená atom vodíku a R_4 znamená skupinu CONH–CH_2–CH_2–SO_3H, a jejich soli alkalických kovů, přičemž ve steroidním skeletu uvedených derivátů může být obsažena jedna nebo dvě dvojné vazby v polohách 7-8, 11-12 nebo 9-11.

3. Koncentrovaný vodný roztok podle nároku 1 nebo 2, **vyznačený tím**, že jako lipoidní látku obsahuje fosfatid.

4. Koncentrovaný vodný roztok podle nároku 3, **vyznačený tím**, že jako fosfatid obsahuje fosfatidylcholin.

Konec dokumentu