

3198/95

20554

61.465/ZE

Sztaurosporin-származékok intravénás oldatai

Ciba-Geigy AG, Bázél, Svájc

A bejelentés napja: 1995. 11. 07.

Elsőbbségei: 1994. 11. 09. (3375/94) CH

1995. 03. 02. (595/95) CH

K I V O N A T

A találmány tárgya új, előnyös gyógyászati készítmény, nehezen oldódó sztaurosporin-származékok, elsősorban N-benzoil-sztaurosporin céljára. Az adagolási forma nanoemulzió formájában intravénásan beadható és szolubilizáló anyagként foszfolipidek, trigliceridek és polioxi-etilén-szorbitán zsírsavval képzett részleges észterének kombinációját tartalmazza.

2004

A

61.465/ZE

S.B.G. & K.
Nemzetközi
Szabadalmi Iroda
H-1062 Budapest, Andrásy út 113.
Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-323

P 95 C3198

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Sztaurosporin-származékok intravénás oldatai

Ciba-Geigy AG, Bázél, Svájc

Feltalálók: Dr. WEDER, Hans Georg, Rüschtikon, CH
Dr. ISELE, Ute, Ihringen, DE

A bejelentés napja: 1995. 11. 07.

Elsőbbségei: 1994. 11. 09. (3375/94) CH
1995. 03. 02. (595/95) CH

A találmány tárgya gyógyászati készítmény, egy nehezen oldódó sztaurosporin-származék intravénás beadása céljára, eljárás ennek a gyógyászati készítménynek az előállítására és gyógyászati alkalmazásuk.

A sztaurosporint, számos származék kiindulási anyagát a *Streptomyces staurosporeus* tenyészetből 1977-ben (Awaya, Takahashi, Omura Sp. Nov. Am 2282, lásd S. Omura és munkatársai, J. Ant. 30, 275-281 (1977)) izolálták. Közzölték az alapvázra először a relatív, majd az abszolút konfigurációt, lásd N. Fumato és munkatársai, Tetrahedron Letters 35:8, 1251-1254 (1994). A különösen előnyös N-benzoil-sztaurosporin-származékot, amelyet az 5 093 330 számú szabadalmi iratban írtak le, az (A) képlettel jellemezhetjük.

A sztaurosporin, valamint származékai erős gátló hatást fejtenek ki a proteinkináz C-re, de ugyanígy gátolnak egyéb proteinkinázokat is. Alkalmazhatók különböző betegségek gyógyítására, elsősorban tumorgátlóként, gyulladásgátlóként, antibiotikumként, az arterioszklerózis, a kardiovaszkuláris rendszer és a központi idegrendszer különböző megbetegedéseinek kezelésére. A sztaurosporint és legtöbb származékát csekély vízoldhatóság jellemzi, ami intravénás adagolási forma céljára történő alkalmazását eddig rendkívül megnehezítette.

Bár a per orális adagolási formák, így a tabletták vagy a kapszulák növekvő jelentőségre tettek szert, az intravénás adagolási formák, bizonyos hátrányaik ellenére továbbra is fontosak maradnak. A hátrányokkal - például csak az orvos illetve különlegesen képzett segédszemélyzet adhatja be, és a

kezelt személlyel szemben támasztott ügyességi követelmények, a páciensek "pszichológiai" problémái és fájdalomérzékenységek és ezeknek az adagolási formáknak az előállításához szükséges nagy műszaki ráfordítás - egyértelmű előnyök állnak szemben. Egy hatóanyag közvetlen intravénás beadásakor elkerülhető a gasztrointesztinális traktusban történő lebomlás, amelynek az emésztőrendszer az orálisan beadott hatóanyagok esetében ki van téve. Így különösen a májon keresztül vezető úgynevezett "First-Pass-Effekt" minimálisra csökken. Néhány hatóanyagot kizárólag intravénásan lehet beadni, mégpedig azokat, amelyek reszorpció képessége orálisan nem megfelelő. Más hatóanyagok intravénásan kisebb hatásos dózisban adagolhatók, mint amennyire szükség van orális adagolás esetében. Általánosságban életveszélyes betegségek, így daganatos megbetegedések esetében az intravénás adagolás áll előtérben, mert nem kockáztatható meg a nemkívánt metabolizmussal járó gasztrointesztinális traktuson keresztül végbemenő reszorpció problematikája.

A sztaurosporinok és származékaik fontos hatóanyagcsoportjának beadására még nem áll rendelkezésre alkalmas intravénás adagolási forma. A jelen találmány feladata, hogy sztaurosporin-származékok, elsősorban N-benzoil-sztaurosporin beadásához megfelelő intravénás adagolási formát bocsásson rendelkezésre.

Számos publikáció különböző lehetőségeket javasol arra, hogy egy nehezen oldható hatóanyagot intravénás adagolásra alkalmas, jobban oldható formává lehessen átalakítani. Ez történhet például úgynevezett szolubilizátorok, így 1,2-propilén-



-glikol vagy polietilén-glikol 300-400 segítségével. Annak ellenére, hogy a nemzeti gyógyszerkönyvekben kisszámú szolubilizátor felhasználát engedélyezik, a technika állása szerint lipidelegy bázisú finoman diszpergált rendszerek kínálnak a nem megfelelő oldhatóság kiküszöbölésére. Ezekbe az 1 μm -nél kisebb részecskeméretű lipidrészecskékbe van bezárva a nehezen oldható hatóanyag és a vizes hordozóanyaggal kolloid-diszperz vagy előnyösen finomdiszperz rendszert képez, amely ugyan nem igazi molekuláris diszperz oldat, mégis eléggé homogén egy intravénás adagolási forma számára. Számos publikációban ajánlják a nehezen oldható hatóanyagok micellákba, keverék micellákba, fordított micellákba vagy unilamelláris vagy multilamelláris liposzómákba való kapszulázását.

Az EP-406 162 számú szabadalmi iratban (Weder et al.) leírnak egy nagynyomású homogenizátorban lefolytatott eljárást átlagosan kisebb, mint 200 nm részecskeméretű diszpergált lipideket tartalmazó nanoemulzió előállítására és ismertetik ennek a nanoemulzióknak a felhasználhatóságát intravénás adagolási formák előállítására.

Meglepő módon azt tapasztaltuk, hogy a különösen nehezen oldható sztaurosporint és származékait az intravénás adagolási formák számára szükséges homogenitású nanoemulzióvá lehet szolubilizálni.

A jelen találmány tárgya gyógyászati készítmény sztaurosporin-származékok intravénás beadása céljára, amely

- a) egy vízben nehezen oldódó sztaurosporin-származékot;
- b) legalább egy lényegében tiszta, (I) általános képletű

foszfolipidet — a képletben

R_1 jelentése 10-20 szénatomos acilcsoport,

R_2 jelentése hidrogénatom vagy 10-20 szénatomos acilcsoport,

R_3 jelentése hidrogénatom, 2-(trimetil-amino)-1-etil-, 2-amino-1-etil-, 1-4 szénatomos alkilcsoport, karboxicssoporttal helyettesített 1-5 szénatomos alkilcsoport, hidroxicssoporttal helyettesített 2-5 szénatomos alkilcsoport, karboxi- és hidroxicssoporttal helyettesített 2-5 szénatomos alkilcsoport, karboxi- és aminocsoporttal helyettesített 2-5 szénatomos alkilcsoport, inozitol- vagy glicerilcsoport —

vagy ezeknek a vegyületeknek a sóit;

c) egy (II) általános képletű trigliceridet — a képletben

R_1 , R_2 és R_3 jelentése 8-24 szénatomos acilcsoport —

d) polioxi-etilén-szorbitán zsírsavval képzett részleges észterét;

e) hordozó folyadékként vizet az intravénás beadáshoz szükséges tisztaságban; és adott esetben

f) injektálásra alkalmas vízzoldható segédanyagokat tartalmaz.

Az előzőekben definiált gyógyászati készítmények azzal tűnnek ki, hogy az oldhatóvá tett hatóanyag kedvező fázistulajdonságokkal rendelkezik. Így az ellenfényben opalizálás és átlátszóság vizsgálatakor megfigyelhető rendkívül csekély mértékű tejszerű zavarosodás mutatja, hogy a nanoemulzió még

fizikai eltérést mutat egy valódi molekuláris oldat ideális állapotához képest. Ezek a különbségek azonban elfogadhatók a nanoemulzió jó homogenitási tulajdonságai alapján, a például meglepően jó tárolási stabilitása miatt, például nem figyelhető meg szétválás hat hónapos 2-8°C hőmérsékleten végzett tárolás után sem (extrapolálással a várható stabilitás hosszabb, mint két év), és elfogadható azért is, mert meglepően kedvező toxikológiai tulajdonságai bizonyíthatóak. Patkányokon végzett 14 napos toxikológiai vizsgálatok nem eredményeztek szembetűnő leletet.

Egy különösen előnyös kiviteli alak olyan gyógyászati készítmény előállítására szolgáló formálási alapra vonatkozik, amely készítmény

- a) N-benzoil-sztaurosporin hatóanyagot;
 - b) szójababból származó tisztított lecitint;
 - c) egy a semleges olajok csoportjából származó trigliceridet;
 - d) a polioxi-etilén-(20)-szorbitán-monooleátot;
 - e) hordozó folyadékként vizet az intravénás beadáshoz szükséges tisztaságban; és adott esetben
 - f) injektálásra alkalmas vízzoldható segédanyagokat
- tartalmaz.

Az előzőekben és a továbbiakban a jelen találmányi leírásban használt fogalmakat az alábbiakban határozzuk meg:

Az a) komponens: vízben nehezen oldódó sztaurosporin-származékot írnak le például az US 5,093,330 számú szabadalmi iratban, amely az N-metil-amino-szubsztituensnek a nitrogén-

atomon lévő szabad hidrogénatomjának további helyettesítésével vezethető le. A sztaurosporin-származékokra a rossz vízoldhatóság jellemző, ami miatt alkalmatlannak látszik intravénás adagolási formák céljára. Így a különösen hatékony N-benzoil-sztaurosporin vízoldhatósága szobahőmérsékleten kisebb, mint 0,1 mg/l.

Megfelelő sztaurosporin-származékok például az N-(3-nitro-benzoil)-sztaurosporin, N-(3-fluor-benzoil)-sztaurosporin, N-(trifluor-acetil)-sztaurosporin, N-(fenil-karbamoil)-sztaurosporin, N-(3-karboxi-propionil)-sztaurosporin, N-(metil-amino-tiokarbonil)-sztaurosporin, N-(terc-butoxi-karbonil)-sztaurosporin, N-(4-karboxi-benzoil)-sztaurosporin, N-(3,5-dinitro-benzoil)-sztaurosporin, N-(2-amino-acetil)-sztaurosporin, N-alanil-sztaurosporin, valamint ezeknek a származékoknak gyógyászatilag elfogadható sói. Különösen előnyös származék az N-benzoil-sztaurosporin.

A b) komponens: az (I) általános képletű poszfolipideket a IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature (CBN) által az Eur. J. of Biochem. 79, 11-21 (1977) "Nomenclature of Lipids" szakirodalmi helyen megadott ajánlások szerint neveztük el és a szénatomok számozását is eszerint végeztük (sn-nomenklatúra, sztereospecifikus számozás).

R_1 és R_2 10-20 szénatomos acilcsoport jelentései közül előnyös az egyenes szénláncú, párosszámú szénatomot tartalmazó, 10-20 szénatomos alkanoilcsoport és az egyenes szénláncú, egy kettőskötést és párosszámú szénatomot tartalmazó, 10-20 szénatomos alkenoilcsoport.

Az R_1 és R_2 jelentéseként megadott egyenes szénláncú, párosszámú szénatomot tartalmazó, 10-20 szénatomos alkanoil-csoport például n-dodekanoil-, n-tetradekanoil-, n-hexadekanoil- vagy n-oktadekanoil-csoport.

Az R_1 és R_2 jelentéseként megadott egyenes szénláncú, egy kettőskötést és párosszámú szénatomot tartalmazó, 10-20 szénatomos alkenoilcsoport például 6-cisz- vagy 6-transz-, 9-cisz- vagy 9-transz-dodecenoil-, -tetradecenoil-, -hexadecenoil-, -oktadecenoil- vagy -ikozenoil-, elsősorban 9-cisz-oktadecenoil-csoport (olenoilcsoport), továbbá 9,12-cisz-oktadekadienoil- vagy 9,12,15-cisz-oktadekatrienoil-csoport.

Olyan (I) általános képletű foszfolipidet, amelyben R_3 jelentése 2-(trimetil-amino)-1-etil-csoport, lecitin triviális névvel és olyan (I) általános képletű foszfolipidet, amelyben R_3 jelentése 2-amino-1-etil-csoport, kefalin triviális névvel jelöljük. Megfelelnek például a természetben előforduló kefalinn vagy a lecitin, például a szójababból vagy a tyúktojásból származó kefalin vagy lecitin, amelyekben R_1 és R_2 jelentése egymástól eltérő vagy megegyező acilcsoport vagy ezek keverékei.

Az (I) általános képletű foszfolipid lehet azonban szintetikus eredetű is. Szintetikus foszfolipid kifejezésen olyan foszfolipideket értünk, amelyek R_1 és R_2 jelentése vonatkozásában egységes összetételűek. Ilyen szintetikus foszfolipidek előnyösen a fentebb definiált lecitin és kefalin, amelyek R_1 és R_2 helyén meghatározott szerkezetű acilcsoportot tartalmaznak és amelyek körülbelül 95 %-nál nagyobb

tisztaságú meghatározott zsírsavból származnak. R_1 és R_2 lehetnek azonosak vagy egymástól eltérőek és telítetlenek vagy telítettek. R_1 előnyösen telített, például n-hexadekanoil-csoport jelentésű. R_2 előnyösen telítetlen, például 9-cisz-oktadecenoil-csoport (olenoilcsoport) jelentésű.

A "természetben előforduló" (I) általános képletű foszfolipid kifejezés olyan foszfolipideket definiál, amelyek R_1 és R_2 jelentése vonatkozásában nem egységes összetételűek. Ilyen természetes foszfolipidek azok a lecitinek és a kefalinnok is, amelyeknek acilcsoport jelentésű R_1 és R_2 csoportja szerkezetileg nem meghatározható és a természetben előforduló zsírsavelegegyekből származtathatók.

A "lényegében tiszta" (I) általános képletű foszfolipid követelmény az (I) általános képletű foszfolipid több, mint 90 % (tömeg), előnyösen több, mint 95 % tisztasági fokát definiálja, amely megfelelő módszerekkel, például papírkromatográfiás módszerrel, vékonyrétegekromatográfiával, HPLC-vel vagy enzimatikus szinezőteszttel igazolható.

R_3 1-4 szénatomos alkilcsoport jelentésű (I) általános képletű foszfolipidben R_3 jelentése lehet például metil- vagy etilcsoport. Előnyös a metilcsoport jelentés.

R_3 karboxicsoporttal helyettesített 1-5 szénatomos alkilcsoport, hidroxicsoporttal helyettesített 2-5 szénatomos alkilcsoport vagy karboxi- vagy hidroxicsoporttal helyettesített 2-5 szénatomos alkilcsoport jelentése esetén lehet például 2-hidroxi-etil, 2,3-dihidroxi-propil-, karboxi-metil-, 1- vagy 2-karboxi-etil-, dikarboxi-metil-, 2-karboxi-2-hidroxi-

-etil- vagy 3-karboxi-2,3-dihidroxi-propil-csoport.

R_3 karboxi- és aminocsoporttal helyettesített 2-5 szén-atomos alkilcsoport jelentése esetén lehet például 3-amino-3-karboxi-propil- vagy 2-amino-2-karboxi-propil-csoport, előnyösen 2-amino-2-karboxi-etil-csoport. Az ilyen csoportokat hordozó (I) általános képletű foszfolipidek előfordulhatnak sóformában, például nátrium- vagy káliumsó formájában.

Azok az (I) általános képletű foszfolipidek, amelyekben R_3 jelentése inozitol- vagy glicerilcsoport foszfatidil-inozitol és foszfatidil-glicerin néven ismertek.

Az (I) általános képletű foszfolipidekben és a (II) általános képletű trigliceridekben lévő acilcsoportokra a zárójelben megadott nevek is használatosak:

9-cisz-Dodecenoil- (lauroleoil), 9-cisz-tetradecenoil- (mirisztoleoil), 9-cisz-hexadecenoil- (palmitoleoil), 6-cisz-oktadecenoil- (petroszeloil), 6-transz-oktadecenoil- (petroszelaidoil), 9-cisz-oktadecenoil- (oleoil), 9-transz-oktadecenoil- (elaidoil), 9,12-cisz-okta-dekadienoil- (linoleoil), 9,12,15-cisz-oktadekatrienoil- (linolenoil), 11-cisz-oktadecenoil- (vakcenoil), 9-cisz-ikozenoil- (gadoleoil), 5,8,11,14-eikozatetraenoil- (arachidonoil), n-dodekanoil- (lauroil), n-tetradekanoil- (mirisztroil), n-hexadekanoil- (palmitoil), n-oktadekanoil- (sztearoil), n-ikozanoil- (arachidoil), n-dokozanoil- (behenoil), n-tetrakozanoil-csoport (lignoceroil).

Az (I) általános képletű foszfolipid valamely sója előnyösen gyógyászatilag elfogadható. A sókat az R_3 szubsztí-

tuensben lévő sóképző csoportok, valamint a foszforon lévő hidroxilcsoportok határozzák meg. Lehetőség van belső sók képzésére is. Előnyösek az alkálifémsók, főként a nátriumsók.

Különösen előnyös kiviteli alak esetében szójababból származó tisztított lecitint használunk fel.

A c) komponens: valamely c) komponensként alkalmazott (II) általános képletű trigliceridben R_1 , R_2 és R_3 jelentése egyenes szénláncú, párosszámú szénatomot tartalmazó, 8-24 szénatomos acilcsoport, elsősorban n-oktanoil-, n-dodekanoil-, n-tetradekanoil-, n-hexadekanoil-, n-oktadekanoil-, 9-cisz-dodecenoil-, 9-cisz-tetradecenoil-, 9-cisz-hexadecenoil-, 9-cisz-oktadecenoil- vagy 9-cisz-ikozenoil-csoport. Az R_1 , R_2 és R_3 csoportok jelentései lehetnek azonosak vagy egymástól eltérőek, ahol az egyes R_1 , R_2 és R_3 csoportok önmagukban szerkezetileg egységesen vannak definiálva. Ez a szintetikus vagy félszintetikus trigliceridekre jellemző. Az R_1 , R_2 és R_3 csoportok azonban lehetnek különböző, eltérő szerkezetű acilcsoportok is. Ez a természetes eredetű trigliceridekre jellemző.

Egy (II) általános képletű triglicerid félszintetikus vagy szintetikus, lényegében tiszta triglicerid vagy egy gyógyászatilag felhasználható természetes eredetű triglicerid. Előnyös valamely természetes eredetű triglicerid, például földimogyoró-, szezám-, napraforgó-, oliva-, kukoricacsíra-, szója-, ricinus-, gyapotmag-, repce-, bogáncs-, szőlőmag-, hal- és kókuszolaj. A találmány különösen előnyös kiviteli alakjában semleges olaj kifejezéssel definiált, különböző, eltérő

szerkezetű acilcsoportokat tartalmazó triglicerideket használunk fel, például Miglyol^R típusú, 8-10 szénatomos, frakcionált kókusz-zsírsav trigliceridjét, például a MIGLYOL 812-t.

A d) komponens: a polioxi-etilén-szorbitán zsírsavval képzett nevezett részleges észtere előnyösen a szorbitán lényegében tiszta észteréből vagy a szorbitán különböző észtereinek elegyéből áll, amelyekben a zsírsavcsoportok szerkezete és a polioxi-etilén-láncok hossza változik. A szorbitán előnyösen három polioxi-etilén-lánccal van éterezve és egy zsírsavcsoporttal észterezve. A szorbitán lehet azonban csak egy vagy két polioxi-etilén-lánccal éterezve és ennek megfelelően két vagy három zsírsavcsoporttal észterezve. A szorbitán alapváz összesen legalább két és maximum négy hidrofil csoporttal van helyettesítve, ahol a hidrofil csoport kifejezésen a polioxi-etilén-láncokat és a zsírsavcsoportokat együttesen értjük.

A polioxi-etilén-lánc egyenes szénláncú és 4-10, első sorban 4-8 etilén-oxi-egységgel rendelkezik. A szorbitánvázon lévő észtercsoportokat telített vagy telítetlen, egyenes szénláncú, párosszámú szénatomot tartalmazó, 8-20 szénatomos karbonsavból vezetjük le. Az ilyen a karbonsavból levezetett észtercsoport előnyösen 12, 14, 16 és 18 szénatomos, egyenes szénláncú észtercsoport, például n-dodekanoil-, n-tetradekanoil-, n-hexadekanoil- vagy n-oktadekanoil-csoport. Egy telítetlen, párosszámú szénatomot tartalmazó, 8-20 szénatomos karbonsavból származó észtercsoport előnyösen 12, 14, 16 és 18 szénatomos, egyenes szénláncú észtercsoport, például

oleoilcsoport. A szorbitán nevezett észterei kielégítik a Brit Gyógyszerkönyvben (speciális monográfia) vagy a Ph. Helv. VI szakirodalmi helyen megadott követelményeket. Ez elsősorban arra a termékre érvényes, amelyet a nevezett előállítók az adatlapokon dokumentált termékleírások alapján publikáltak, elsősorban a termék olyan jellemzőire, mint az alak, szín, HLB-érték, viszkozitás, az olvadás kezdő hőmérséklete és oldhatóság.

A polioxi-etilén-szorbitán részleges észterezésére alkalmas zsírsavak a Tween^R néven ismertek, az ICI cégtől kereskedelmi úton beszerezhetőek és kémiai nevük polioxi-etilén-(20 vagy 4)-szorbitán-monolaurát (TWEEN 20 és 21), polioxi-etilén-(20)-szorbitán-monopalminát vagy -monosztearát (TWEEN 40 és 60), polioxi-etilén-(4 vagy 20)-szorbitán-monosztearát vagy -trisztearát (TWEEN 61 és 65), polioxi-etilén-(20 vagy 5)-szorbitán-monooleát (TWEEN 80 és 81), polioxi-etilén-(20)-szorbitán-trioleát (TWEEN 85).

A találmány különösen előnyös kiviteli alakjában d) komponensként polioxi-etilén-(20)-szorbitán-monooleátot (TWEEN 80) használunk fel.

Az e) komponens, amely a hordozó folyadékként használt, intravénás beadáshoz szükséges tisztaságú víz, a nemzeti gyógyszerkönyvek előírása szerint csíra- és pirogénmentes.

Az f) komponens, amely injektálásra alkalmas vízzoldható segédanyag, a gyógyászati készítményben választhatóan lehet jelen. Megfelelnek az izotóniás körülmények között előállítható segédanyagok, például ionos segédanyagok, például nátrium-

rium-klorid vagy egyéb vízzoldható segédanyagok, például szorbitán, mannit, glükóz, laktóz vagy fruktóz.

Ugyancsak a találmány tárgya a gyógyászati készítmény önmagában ismert előállítási eljárása, amelyre jellemző, hogy az (I) általános képletű foszfolipidet tartalmazó liposzóma-diszperziót és adott esetben vízzoldható segédanyagokat állítunk elő, nehezen oldódó sztaurosporin-származékból, (II) általános képletű trigliceridből és a polioxi-etilén-szorbitánnak részleges zsírsavészteréből álló olajos, homogén elegyet állítunk elő, a vizes liposzóma-diszperziót és az olajos, homogén elegyet összekeverjük, a kapott elegyet nagynyomású homogenizációnak vetjük alá és a kapott tiszta diszperziót az alábbi utókezelésnek vetjük alá:

a) hordozó folyadékként további vizet, valamint adott esetben injektálásra alkalmas vízzoldható segédanyagokat adunk hozzá, szűrjük és a tiszta diszperziót adott esetben dializáljuk; vagy

β) szűrjük vagy adott esetben dializáljuk és a kapott tiszta diszperziót adott esetben vízzoldható segédanyagok hozzáadása közben száraz készítménnyé alakítjuk, és a száraz készítményt injektálható diszperzióvá alakítjuk.

Különösen előnyös eljárás szerint vízben nehezen oldható N-benzoil-sztaurosporint tartalmazó, intravénásan beadható nanoemulziót állítunk elő.

A ezen eljárás céljára felhasználható formálási alap az alábbi komponenseket tartalmazza:

b) legalább egy lényegében tiszta (I) általános képletű

- foszfolipidet, ahol R_1 , R_2 és R_3 a megadott jelentésű, vagy ezeknek a vegyületeknek a sóit;
- c) egy (II) általános képletű trigliceridet, ahol R_1 , R_2 és R_3 a megadott jelentésű;
 - d) polioxi-etilén-szorbitán zsírsavval képzett részleges észterét;
 - e) hordozó folyadékként vizet az intravénás beadáshoz szükséges tisztaságban; és adott esetben
 - f) injektálásra alkalmas vízoldható segédanyagokat tartalmaz.

Ez a formálási alap alkalmas mind intravénás beadásra szolgáló, mind pedig olyan készítményformák céljára, amelyekben nehezen oldódó hatóanyagot kell oldhatóvá tenni, például kapszulák megtöltése, cseppek, lotion-ok vagy kenőcsökhöz, krémekhez szükséges emulziók stb. céljára.

Utóbbiakhoz még hozzáadhatunk az erre az adagolási formára jellemző további segédanyagokat is. A formálási alap felhasználható mind a megadott feladat értelmében a nehezen oldható sztaurosporin-származékok, mind egyéb nehezen oldódó hatóanyag oldhatóvá tételére.

Egy különösen előnyös formálási alap:

- b) szójababból származó tisztított lecitint;
- c) egy a semleges olajok csoportjából származó trigliceridet;
- d) polioxi-etilén-(20)-szorbitán-monooleátot;
- e) hordozó folyadékként vizet az intravénás beadáshoz szükséges tisztaságban; és adott esetben

f) injektálásra alkalmas vízzoldható segédanyagokat tartalmaz.

Az (I) általános képletű b) foszfolipid komponenst tartalmazó vizes liposzóma diszperzió előállítása a liposzómák önmagában ismert előállítási eljárásával történik, például amelynek során a b) foszfolipid komponenst tartalmazó vizes, durva diszperziót diszpergátorral, például Vortex-keverővel, statikus keverővel vagy POLYTRON típusú (Kinematica AG, Littau CH) diszpergátorral vagy az EKA cég (DE-Staufen) diszpergátorával végzett intenzív rázás segítségével homogenizálunk. Ekkor liposzómák képződnek, amelyek nagyok, kicsik, unilamelárisak vagy multilamelárisak lehetnek. Az eljárás ezen első lépésében a vizes diszperzió össztömegére vonatkoztatva körülbelül 0,1-50 tömeg %, előnyösen körülbelül 2-20 tömeg % b) komponenst diszpergálhatunk a vizes fázisban. A liposzóma diszperzió előállításakor az alkalmazott foszfolipid úgynevezett fázisátmenet (gélforma/folyékony kristály) hőmérséklete kritikus. A diszpergálást előnyösen olyan hőmérsékleten hajtjuk végre, amelyen a foszfolipidek folyékony kristály állapotban vannak, tehát az úgynevezett fázisátmeneti hőmérséklet felett. Különösen olyan foszfolipidek felelnek meg, amelyek szobahőmérsékleten vagy alacsonyabb hőmérsékleten folyékony kristály állapotban vannak. A liposzómákat adott esetben hűtés közben és/vagy inert gáz atmoszférában állítjuk elő.

Az eljárásnak ebben az első lépésében képződő liposzómák mérete és szerkezete (multilameláris-unilameláris) többek között a foszfolipid komponensek alkalmazott mennyiségétől és

az illető eljárás megválasztásától függ. Rázással vagy keveréssel, például hagyományos gyors-, szárnyas- vagy mágneskeverővel olyan diszperziót kapunk, amelyben nagy a nagyméretű, multilamelláris liposzómák részaránya. A keverési fordulatszám emelése vagy nagy nyíróerejű fáziskeverőkbe való átvitel a kisméretű, multilamelláris liposzómák részarányának megnövekedését okozza. Ultrahanggal végzett kezelés az unilamelláris liposzómák nagy részarányát eredményezi a diszperzióban.

A sztaurosporin-származék, főként N-benzoil-sztaurosporin hatóanyagot, (II) általános képletű trigliceridet és polioxi-
-etilén-szorbitán zsírsavval képzett részleges észterét tartalmazó olajos, homogén keverék előállítása a komponensek összekeverésével és rázással vagy például hagyományos gyors-, szárnyas-, mágnes- vagy fáziskeverővel - amelyek például a Vortex cégtől beszerezhetők - végzett keveréssel történik. Annak érdekében, hogy különösen homogén keveréket kapjunk, a keverést nagyfordulatszámú, például a Polytron cég, például POLYTRON PT 3000 vagy DH 30/30 típusú keverőjével végezzük.

A gyógyászati készítmény további előállítása úgy történik, hogy a vizes liposzóma diszperziót összekeverjük az olajos, homogén keverékkel (olajfázis). Előnyösen 1 tömegrész olajfázishoz 0,05-0,4 tömegrész (I) általános képletű foszfolipidet keverünk. Keveréskor először emulzió képződik, amelyet tovább kezelünk nagynyomású homogenizátorban. A nagynyomású homogenizálás körülményei között olyan fizikokémiai tulajdonságokkal rendelkező diszperzió képződik, amely a nanoemulzió

kifejezéssel jellemezhető. Egy nanoemulzió úgy fogható fel, mint egy kolloid-nagydiszperzitású kétfázisú rendszer. Lézer szórt fénnel végzett mérések és elektromikroszkópos felvételek alapján a diszperzióban jelenlévő amfifil részecskék megkülönböztethetők olyan más képződményektől, mint a folyékony kristályok, micellák, fordított micellák vagy liposzómák. Statisztikailag a 20 nm-nél kisebb közepes részecskeméret jellemző a részecskék több, mint 90 %-ára, előnyösen több, mint 95 %-ára. A nanoemulzió amfifil részecskéiben van a hatóanyag, ez esetben a vízben nehezen oldódó sztaurosporin-származék bezárva.

Nagynyomású homogenizátorként megfelelnek a szokásos kereskedelmi készülékek, például a Rannie cég (APV Rannie AS, Albertslund DK) vagy a Gaulin cég (APV Gaulin Intern. BV, Hilversum NL) készülékei, elsősorban a Rannie cég high pressure laboratory homogeniser (nagynyomású laboratóriumi homogenizátor) Mini-Lab, Typ 8.30 H modellje. A nyomást kb. 500-1000 bar, előnyösen kb. 600-800 bar tartományban választjuk meg. Az eljárás hőmérséklete a nanoemulzióban lévő foszfolipidek folyadék kristály tartományában is előnyösen kb. 0-40°C, elsősorban 20-30°C.

A kapott nanoemulzió jellemzésére alkalmasak az ismert módszerek, például optikai mérések, amelyekkel könnyen felismerhető a készítmény gyengétől az erősig terjedő opalizálása (adat az 50 nm-nél kisebb átlagos részecskeméretre); lézer fényszórás (a részecske nagyság és homogenitás meghatározása); elektronmikroszkópia (fagyasztásos törési és negatív kontraszt

technika).

Utóműveletek:

A nanoemulzióhoz hozzá lehet adni az injekciók számára megkövetelt tisztaságú, kívánt mennyiségű vizet úgy, hogy a nanoemulzió ilyen diszperziók számára alkalmas szűrési módszer megválasztása, például steril gélszűrés után, hordozóként például Sepharose^R vagy Sephacryl^R (Pharmacia) alkalmazva, vagy előnyösen sterilszűrés (0,2 μ m) után, például PAL-szűrővel (Gelman) és adott esetben további vízzoldható, intravénás adagolási formákhoz felhasználható segédanyagok hozzáadása után közvetlenül alkalmazható. Különösen steril szűréssel lehet eltávolítani valamennyi a diszperzióban lévő kb. 200 nm-nél nagyobb átmérőjű részecskéket, valamint a lebegő és szilárd anyagokat, a főlegben lévő, diszpergált lipideket, amelyek nagymolekulájú aggregátumokat képezhetnek és így olyan nanoemulzió állítható elő, amely viszonylag egységes méretű, hidrofil részecskéket tartalmazó frakcióból áll. Alternatív módon vagy kiegészítő steril szűréshez a nanoemulziót tisztítás céljából dializáljuk és/vagy ultraszűrésnek vetjük alá.

Közvetlenül beadható nanoemulzió előállításával analóg módon lehet az előzőekben leírt utólagos tisztítási műveleteket elvégezni és a tisztított nanoemulziót szárított készítménnyé, elsősorban liofilizátummá alakítani, amelyet beadás előtt víz hozzáadásával újra nanoemulzióvá alakítunk. A liofilizátum rekonstrukciója után is ismét alkalmazható nanoemulziót kapunk. A liofilizátumok előállítása érdekében szokásos

úgynevezett vázképzők, így laktóz vagy mannit adagolása. Ezt a segédanyagot olyan megfelelő mennyiségben adjuk a nanoemulzióhoz, hogy a liofilizátum rekonstrukciója után a beadandó nanoemulzió izotóniás tulajdonságokat mutasson.

Lemért mennyiségű nanoemulziót töltünk, adott esetben koncentrátként egy dózis-egységnek megfelelő térfogatú tartályba, például üveg ampullákba (Vials). A megtöltött tartályt kívánt esetben kb. -40 - -50°C, főként kb. - 45°C hőmérsékletűre hűtjük és ezt követően kb. 0,2-0,6 mbar nyomáson lassan kb. 25-35°C véghőmérsékletig felmelegítve liofilizáljuk.

Az előzőekben ismertetett gyógyászati készítmények felhasználhatók intravénásan beadható gyógyszerekként olyan betegségek kezelésére, amelyeket rosszindulatú sejtnövekedést okoz. Különösen alkalmasak tumorok gátlására, gyulladás csökkentésére, antibiotikumként, arterioszklerózis kezelésére, vagy a kardiovaszkuláris rendszer vagy a központi idegrendszer különféle megbetegedéseinek gyógyítására.

Az alábbi példa illusztrálja a találmányt.

1. példa

a) Készítmény receptúra (dózisegység)

1,0 mg N-benzoil-sztaurosporin

5,5 mg szójababból származó lecitin (LIPOID S 100)

11,1 mg MIGLYOL 812 semleges olaj

16,6 mg PS 80: TWEEN 80.

b) 5 kg alapkeverék összetétele:

9,0 g N-benzoil-sztaurosporin
50,0 g szójababból származó lecitin (LIPOID S 100)
100,0 g MIGLYOL 812 semleges olaj
150,0 g PS 80: TWEEN 80.

A Polytron cég egyik, például POLYTRON PT 3000 vagy DH 30/30 keverőjének alkalmazásával olyan olajos, homogén keveréket állítunk elő, amely N-benzoil-sztaurosporinból, semleges olajból és TWEEN 80-ból áll.

Gömbloblikban szójababból származó lecitint (LIPOID S 100) helyezünk és összekeverjük injekciós célra használható vízzel (aqua inject.). POLYTRON típusú diszpergátorban diszpergáljuk (pH: 6-8, szobahőmérséklet, 10000 ford./perc, vég-hőmérséklet 25-27°C, 7 perc).

Az olajos szuszpenziót összekeverjük a vizes liposzóma diszperzióval, majd az elegyet nagynyomású laboratóriumi homogenizátorban (Rannie high pressure laboratory homogeniser, Mini-Lab, Typ 8.30 H) nagynyomású homogenizálásnak vetjük alá, három ciklusban, 25-25 percig. A nyomást kb. 600 bar-ra állítjuk be. Az eljárás hőmérsékletét 30-33°C tartományban választjuk meg. A kapott nanoemulziót ezt követően 0,2 µm-es PAL-szűrőn át sterilre szűrjük.

S Z A B A D A L M I I G É N Y P O N T O K

1. Gyógyászati készítmény sztaurosporin-származék intra-vénás beadására, amely

- a) egy vízben nehezen oldódó sztaurosporin-származékot;
- b) legalább egy lényegében tiszta, (I) általános képletű foszfolipidet — a képletben

R_1 jelentése 10-20 szénatomos acilcsoport,

R_2 jelentése hidrogénatom vagy 10-20 szénatomos acil-csoport,

R_3 jelentése hidrogénatom, 2-(trimetil-amino)-1-etil-, 2-amino-1-etil-, 1-4 szénatomos alkilcsoport, karboxicsoporttal helyettesített 1-5 szénatomos alkilcsoport, hidroxicsoporttal helyettesített 2-5 szénatomos alkilcsoport, karboxi- és hidroxicsoporttal helyettesített 2-5 szénatomos alkilcsoport, karboxi- és aminocsoporttal helyettesített 2-5 szénatomos alkilcsoport, inozitol- vagy glicerilcsoport —

vagy ezeknek a vegyületeknek a sóit;

- c) egy (II) általános képletű trigliceridet — a képletben R_1 , R_2 és R_3 jelentése 8-24 szénatomos acilcsoport —
- d) polioxi-etilén-szorbitán zsírsavval képzett részleges észterét;
- e) hordozó folyadékként vizet az intravénás beadáshoz szükséges tisztaságban; és adott esetben
- f) injektálásra alkalmas vízzoldható segédanyagokat tartalmaz.

2. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amely

- a) N-benzoil-sztaurosporin hatóanyagot;
- b) szójababból származó tisztított lecitint;
- c) egy a semleges olajok csoportjából származó trigliceridet;
- d) polioxi-etilén-(20)-szorbitán-monooleátot;
- e) hordozó folyadékként vizet az intravénás beadáshoz szükséges tisztaságban; és adott esetben
- f) injektálásra alkalmas vízzoldható segédanyagokat tartalmaz.

3. Eljárás az 1. igénypont szerinti gyógyászati formálási alap előállítására intravénásan beadható, nehezen oldódó sztaurosporin-származék céljára, azzal jellemezve, hogy az (I) általános képletű foszfolipidet tartalmazó liposzóma-diszperziót és adott esetben vízzoldható segédanyagokat állítunk elő, a nehezen oldódó sztaurosporin-származékból, (II) általános képletű trigliceridből és a polioxi-etilén-szorbitánnak részleges zsírsavészteréből álló olajos, homogén elegyet állítunk elő, a vizes liposzóma-diszperziót és az olajos, homogén elegyet összekeverjük, a kapott elegyet nagynyomású homogenizációnak vetjük alá és a kapott tiszta diszperziót az alábbi utókezelésnek vetjük alá:

- a) hordozó folyadékként további vizet, valamint adott esetben injektálásra alkalmas vízzoldható segédanyagokat adunk hozzá, szűrjük és a tiszta diszperziót adott esetben dializáljuk; vagy

ß) szűrjük vagy adott esetben dializáljuk és a kapott tiszta diszperziót adott esetben vízzoldható segédanyagok hozzáadása közben száraz készítménnyé alakítjuk, és a száraz készítményt injektálható diszperzióvá alakítjuk.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy vízben nehezen oldódó sztaurosporin-származékkal, N-benzoil-sztaurosporinnal intravénásan beadható nanoemulziót állítunk elő.

5. A 3. igénypont szerinti eljárással kapott, vízben nehezen oldódó sztaurosporin-származékot tartalmazó nanoemulzió.

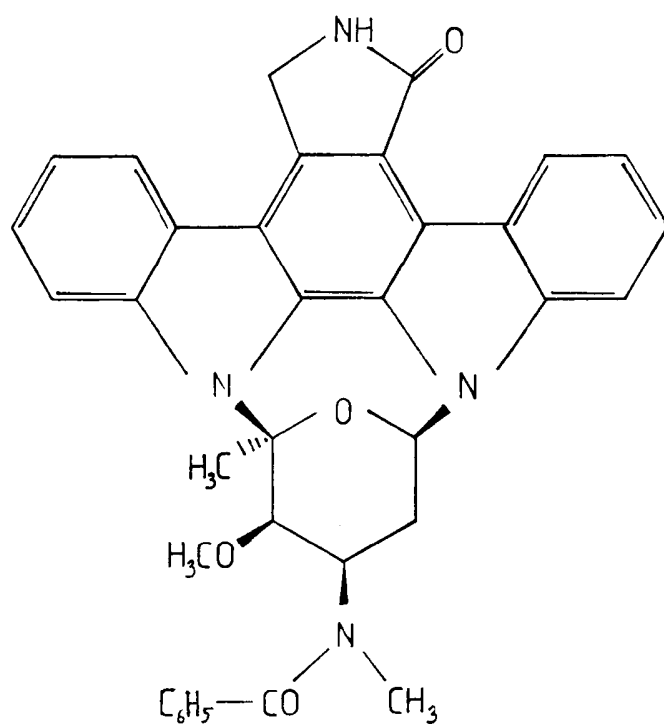
6. A 3. igénypont szerinti eljárással kapott, vízben nehezen oldódó N-benzoil-sztaurosporint tartalmazó nanoemulzió.

7. A 3. igénypont szerinti eljárással előállított koncentrátum vagy száraz készítmény.

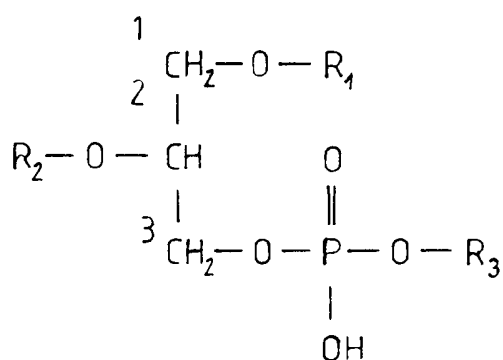
8. Vízben nehezen oldódó sztaurosporin-származékot tartalmazó nanoemulzió alkalmazása gyógyászati eljárásban.

9. Vízben nehezen oldódó N-benzoil-sztaurosporint tartalmazó nanoemulzió alkalmazása a tumorok kemoterápiájában.

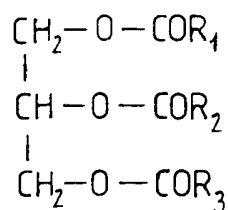
78 026



(A)



(I)



(II)