

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **16.06.2000**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **16.06.1999**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/9922472**
(33) Země priority: **KR**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12.03.2003**
(Věstník č. 3/2003)
(86) PCT číslo: **PCT/KR00/00637**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO00/076520**

(21) Číslo dokumentu:

2001 -4508

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/496

A 61 K 9/48

(71) Přihlašovatel:

HANMI PHARM. CO., LTD., Kyungki-do, KR;

(72) Původce:

Woo Jong Soo, Kyungki-do, KR;

Yl Hong Gi, Kyungki-do, KR;

(74) Zástupce:

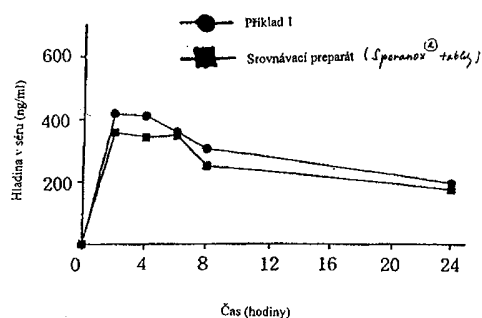
**PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1, Praha 4,
14000;**

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Protiplísňový orální prostředek obsahující
itraconazol a způsob jeho přípravy**

(57) Anotace:

Protiplísňový orální prostředek obsahující itraconazol se vyznačuje vysokou mírou rozpustnosti obsaženého itraconazolu ve vodě a vysokou mírou biologické dostupnosti obsaženého itraconazolu. Protiplísňový orální prostředek obsahuje tavením získanou směs itraconazolu a kyseliny orthofosforečné, kde hmotnostní poměr itraconazolu a kyseliny orthofosforečné ve směsi získané tavením se pohybuje v rozmezí 1:0,1 až 1:10. Protiplísňový orální prostředek obsahující itraconazol dále může obsahovat farmaceuticky přijatelnou nosičovou látku a povrchově aktivní látku. Způsob přípravy protiplísňového orálního prostředku obsahujícího itraconazol zahrnuje smíchání itraconazolu s kyselinou orthofosforečnou, zahřátí vzniklé směsi na teplotu pohybující se mezi 100 °C až 170 °C za účelem získání homogenní směsi tavenin, přidání farmaceuticky přijatelného nosiče a povrchově aktivní látky do této směsi, zchlazení výsledné směsi za účelem získání pevné látky a rozdrcení takto vzniklé pevné látky.



Protiplísňový orální prostředek obsahující itraconazol a způsob jeho přípravy

Oblast techniky

Vynález se týká orálního prostředku obsahujícího itraconazol, který má zlepšenou biologickou dostupnost itraconazolu, a způsobu přípravy tohoto prostředku.

Dosavadní stav techniky

Itraconazol, triazolová sloučenina, je známý svojí vynikající protiplísňovou aktivitou. Biologická dostupnost orálně podaného itraconazolu je velmi nízká, protože rozpustnost itraconazolu ve vodě je nižší než 1 µg/ml a protože v trávicích tekutinách zůstává itraconazol kvůli své hodnotě pKa 3,7 neionizovaný. Stupeň biologické dostupnosti orálně podaného itraconazolu se navíc mezi jednotlivci výrazně liší a je závislý na dalších faktorech, jako ^{je} přijatá potrava.

~~Mezinárodní vydání PCT-č.~~ WO85/02767 a patent U.S. č. 4 764 604 popisují způsob zvýšení rozpustnosti itraconazolu použitím cyklodextrinové inkluzní sloučeniny itraconazolu. Tento způsob má tu nevýhodu, že přírůstkové zvýšení itraconazolové rozpustnosti je pouze okrajové a že jsou vyžadovány komplikované preparativní procedury.

Nedávné ~~mezinárodní vydání PCT-č.~~ WO 94/05263 popisuje přípravu potahovaných kuliček, kdy jádro vyrobené z farmaceuticky inertní nebo neutrální sacharózy, dextrinu, škrobu a podobných látek je potaženo směsí itraconazolu a hydrofilního polymeru a výsledná kulička je poté znovu potažena polymerem, např. polyethylen^{gly}kolem. Takovýto preparát potahovaných kuliček je komerčně dostupný od Janssen Pharmaceutica (Beerse, Belgie) pod obchodním názvem Sporanox® tobolky. Výrobní proces výše uvedeného preparátu je komplikovaný, protože kuličky o průměrné velikosti pouze 600 až 700 µm mají tendenci aglomerovat během výrobního procesu.

~~Mezinárodní vydání PCT-č.~~ WO 97/44014 popisuje disperzi pevného itraconazolu v polymeru rozpustném ve vodě, kdy se směs itraconazolu a polymeru rozpustného ve vodě podrobí procesu tavení a následné extruz^{ce} při teplotě pohybující se

v rozmezí 245 °C až 265 °C. Preparát připravený procesem disperze pevné látky má podle uvedených údajů zlepšenou biologickou dostupnost itraconazolu, která není ovlivněna přijatou potravou, a je komerčně dostupný od Janssen Pharmaceutica (Beerse, Belgie) pod obchodním názvem Sporanox® tablety. Výrobní proces disperze pevné látky je ztěžován náročnou kontrolou řady proměnných během procesu a in vivo biologická dostupnost itraconazolu dosahovaná výše uvedenou disperzí je stále nízká.

Z výše uvedeného je patrné, že existovala potřeba vyvinout orální prostředek se zlepšenou in vivo biologickou dostupností itraconazolu.

Podstata vynálezu

Podstata vynálezu spočívá v předložení zlepšeného orálního prostředku obsahujícího itraconazol a v předložení způsobu přípravy zmíněného orálního prostředku.

Předložený protiplísňový prostředek pro orální podání obsahuje tavením získanou směs itraconazolu a kyseliny orthofosforečné, farmaceuticky přijatelného nosiče a povrchově aktivní látky.

V popisu vynálezu je pevná látka, získaná tavením itraconazolu s kyselinou orthofosforečnou za vzniku taveniny a následujícím chlazením této taveniny, označována jako tavením získaná směs itraconazolu a kyseliny orthofosforečné. Teplota tání této směsi je výrazně nižší než teplota tání itraconazolu samotného a rozpustnost itraconazolu ze zmíněné směsi ve vodném roztoku je výrazně zvýšená oproti pevnému itraconazolu, což vede ke zvýšené in vivo biologické dostupnosti itraconazolu.

V předkládaném vynálezu je hmotnostní poměr itraconazolu a kyseliny orthofosforečné ve směsi získané tavením v rozmezí 1:0,1 až 1:10, nejlépe 1:0,5 až 1:5.

Vynalezený prostředek zahrnující tavením získanou směs itraconazolu a kyseliny orthofosforečné může obsahovat jednu z následujících farmaceuticky přijatelných nosičových látek - laktózu, dextrin, škrob, mikrokrystallickou celulózu, hydroxypropyl(methyl)celulózu, hydroxypropylcelulózu, hydroxyethylcelulózu, ethylcelulózu, methylcelulózu, polyethylen glykol, oxid křemičitý, hydrotalcit,

křemičitan hlinito-hořečnatý, hydroxid hlinitý, křemičitan hlinitý, metakřemičitan hlinito-hořečnatý, bentonit a směs těchto látek.

Protiplísňový orální prostředek předkládaného vynálezu může dále obsahovat povrchově aktivní látku, která podporuje zvlhčení tavením získané směsi itraconazolu a kyseliny orthofosforečné ve vodném roztoku. Reprezentativní příklady povrchově aktivní látky zahrnují:

- (1) Polyoxyethylen $\uparrow$ glykolové deriváty přírodních nebo hydrogenovaných rostlinných olejů, jako např. polyoxyethylen $\uparrow$ glykolový derivát přírodního nebo hydrogenovaného ricínového oleje (Cremophor, BASF),
- (2) polyoxyethylen $\uparrow$ sorbitanové estery mastných kyselin, kde mastnou kyselinou je kyselina monolaurátová nebo trilaurátová, palmitátová, stearátová nebo olejová (Tween, ICI),
- (3) polyoxyethylenové estery mastných kyselin jako polyoxyethylenový ester kyseliny stearátové (Myrj, ICI),
- (4) polyoxyethylen-polyoxypropylenový blokový kopolymer (Poloxamer, BASF),
- (5) dioktyl-sulfosukcinát sodný nebo lauryl-sulfát sodný,
- (6) fosfolipidy,
- (7) propylen $\uparrow$ glykolové mono- nebo diestery mastných kyselin, jako propylen-glykol-dikaprylát, propylen $\uparrow$ glykol-dilaurát, propylen $\uparrow$ glykol-isostearát, propylen $\uparrow$ glykol-laurát, propylen $\uparrow$ glykol-ricinoleát, propylen $\uparrow$ glykolový diester kyseliny kaprylové-kaprinové (Miglyol 840, Hu 1s),
- (8) transesterifikační produkty triglyceridů přírodních rostlinných olejů a polyalkenových polyolů (Labrafil M, Gattefosse),
- (9) mono-, di- nebo mono/di $\uparrow$ glyceridy, jako mono- a diglyceridy kyseliny kaprylové/kaprinové (Imwitor, Hu 1s),
- (10) sorbitanové estery mastných kyselin, jako sorbitan-monolaurát, sorbitan-monopalmitát a sorbitan-monostearát (Span, ICI).

Z výše zmíněných povrchově aktivních látek, jsou v předkládaném vynálezu preferenčně používány polyoxyethylen glykolové přírodní nebo hydrogenované oleje,

polyoxyethylen-sorbitanové estery mastných kyselin, a polyoxyethylen-polyoxypropylen blokový kopolymer.

Předkládaný způsob přípravy vynalezeného prostředku zahrnuje (a) smíchání itraconazolu s kyselinou orthofosforečnou, (b) zahřátí směsi na teplotu pohybující se mezi 100 °C až 170 °C za účelem získání homogenní směsi tavenin, (c) přidání farmaceuticky přijatelného nosiče a povrchově aktivní látky do této směsi, (d) zchlazení výsledné směsi za účelem získání pevné látky, (e) rozdrcení pevné látky.

Alternativně může být vynalezený prostředek připraven s využitím organického rozpouštědla, např. ethanolu, methylen-chloridu nebo chloroformu. Itraconazol je smíchán s kyselinou orthofosforečnou a do výsledné směsi je přidáno malé množství organického rozpouštědla za účelem získání roztoku. Následně je do roztoku přidán farmaceuticky přijatelný nosič a povrchově aktivní látka, výsledný roztok je zahřát za účelem odpaření rozpouštědla a poté zchlazen, za účelem získání pevné látky, která je rozdrobena.

Farmaceutický prostředek předkládaného vynálezu může být použit ve formě nejrůznějších farmaceutických preparátů, např. prášku, tobolek, tablet, potahovaných preparátů a kapalných preparátů, podle jakéhokoli běžného postupu. Např. pevné tobolky mohou být připraveny přidáním lubrikantu nebo dalších farmaceutických přísad do farmaceutického prostředku, zpracováním směsi na prášek nebo zrna a naplněním prášku nebo zrn do pevných želatinových tobolek; tablety mohou být připraveny přidáním vhodné přísady do farmaceutického prostředku a zpracováním směsi do formy tablet; tekutý preparát může být připraven rozpuštěním farmaceutického prostředku ve vodě; potažený preparát může být připraven potažením cukernatých kuliček (např. Nonpareil; Edward Mendell Co., UK) farmaceutickým prostředkem.

Jak je popsáno výše, vynalezený prostředek obsahující tavením vzniklou směs itraconazolu a kyseliny orthofosforečné vykazuje významně vysokou in vivo biologickou dostupnost itraconazolu. Vynalezený způsob přípravy vynalezeného, protiplísňového prostředku obsahujícího itraconazol probíhá za nižší teploty a má vyšší produktivitu než předchozí technické metody přípravy.

Příklady provedení vynálezu

Následující příklady jsou určeny pro další ilustraci předkládaného vynálezu bez omezování rámce jeho využití.

Procenta uvedená níže pro pevnou látku v pevné směsi jsou % hmotnostními, pro kapalinu v kapalině jsou % objemovými a pro pevnou látku v kapalině jsou % koncentračními, pokud není v konkrétním příkladě uvedeno jinak.

Příklad 1: Příprava pevných tobolek

Pevné tobolky byly připraveny s použitím následujících složek:

	Množství (mg/tobolku)
Itrakonazol	100
Kyselina orthofosforečná 85%	150
Poloxamer 407	30
Cremophor RH40	10
Hydroxypropyl(methyl)celulóza	20
Hydrotalcit	70
Oxid křemičitý	20

Itrakonazol a kyselina orthofosforečná byly smíchány a směs byla zahřáta na 160 °C za účelem získání taveniny. Zatímco tavenina chladla, byly přidány ostatní komponenty s výjimkou oxidu křemičitého. Výsledná směs byla zchlazena na pokojovou teplotu za účelem získání pevné látky. Pevná látka byla smíchána s oxidem křemičitým, rozdrobena a rozplněna do pevných želatinových tobolek.

Příklad 2: Příprava pevných tobolek

Pevné tobolky byly připraveny podle postupu z příkladu 1 s použitím následujících složek:

	Množství (mg/ toboleku)
Itrakonazol	100
Kyselina orthofosforečná 85%	100
Poloxamer 407	30
Tween 80	10
Hydroxypropyl(methyl)celulóza	20
Hydrotalcit	70
Oxid křemičitý	20

Příklad 3: Příprava pevných tobolek

Pevné toboleky byly připraveny podle postupu z příkladu 1 s použitím následujících složek:

	Množství (mg/ toboleku)
Itrakonazol	100
Kyselina orthofosforečná 85%	100
Poloxamer 407	30
Cremophor RH40	10
Hydrotalcit	100
Oxid křemičitý	20

Příklad 4: Příprava pevných tobolek

Pevné toboleky byly připraveny podle postupu z příkladu 1 s použitím následujících složek:



	Množství (mg/ tobolek)
Itrakonazol	100
Kyselina orthofosforečná 85%	150
Tween 80	20
Cremophor RH40	10
Hydrotalcit	70
Oxid křemičitý	20

Příklad 5: Příprava pevných tobolek

Pevné tobolek byly připraveny podle postupu z příkladu 1 s použitím následujících složek:

	Množství (mg/ tobolek)
Itrakonazol	100
Kyselina orthofosforečná 85%	50
Poloxamer 407	40
Cremophor RH40	20
Hydrotalcit	70
Oxid křemičitý	20

Příklad 6: Příprava pevných tobolek

Pevné tobolek byly připraveny podle postupu z příkladu 1 s použitím následujících složek:

	Množství (mg/ tobolek)
Itrakonazol	100
Kyselina orthofosforečná 85%	150
Poloxamer 407	30
Cremophor RH40	10
Polyethylen-glykol (PEG) 20 000	150
Oxid křemičitý	20

Příklad 7: Příprava pevných tobolek

Pevné tobolek byly připraveny s použitím následujících složek:

	Množství (mg/ tobolek)
Itrakonazol	100
Kyselina orthofosforečná 85%	100
Ethanol	500
Poloxamer 407	100
Cremophor RH40	50
Polyethylen-glykol (PEG) 20 000	200

Itrakonazol a kyselina orthofosforečná byly smíchány, do směsi byl přidán ethanol za účelem získání roztoku. Byly přidány další složky a výsledná směs byla zahřáta na 100 °C za účelem odpaření ethanolu, následně zchlazena na teplotu místnosti za účelem zisku pevné látky. Pevná látka byla rozdrobena a rozplněna do pevných želatinových tobolek.

Příklad 8: Příprava pevných tobolek obsahujících potahované kuličky

Pevné tobolek obsahující potahované kuličky byly připraveny s použitím následujících složek:

	Množství (mg/ tobolek)
Itrakonazol	100
Kyselina orthofosforečná 85%	200
Ethanol	500
Polyethylen ^g glykol (PEG) 20 000	100
Cremophor RH40	20
Cukernaté kuličky	400

Směs obsahující všechny složky s výjimkou ethanolu byla připravená podle postupu z příkladu 7 ovšem s poloviční dávkou PEG 20 000. Směs byla podle uvedeného postupu potažená na cukernaté kuličky a následně na ně byla potažena zbývající dávka PEG 20 000. Takto získané potahované cukernaté kuličky byly rozplněny do pevných želatinových tobolek.

Srovnávací příklad: Příprava pevných tobolek

Pevné tobolek byly připraveny podle postupu z příkladu 1, bez použití kyseliny orthofosforečné, s použitím následujících složek:

	Množství (mg/ tobolek)
Itrakonazol	100
Poloxamer 407	30
Cremophor RH40	10
Hydroxypropyl(methyl) ^g celuloza	20
Hydrotalcit	70
Oxid křemičitý	20

Test 1: Test rozpustnosti

Míra rozpustnost itakonazolu ve vynalezeném přípravku byla určena pro příklady 1 až 3; pro přípravek ze ³Srovnávacího příkladu; pro tobolek Sporanox®; a pro

tablety Sporanox® (Janssen Korea) podle testovací metody rozpustnosti II (“paddle” metoda) popsané v oddíle “General Tests”, Korean Pharmacopoeia, za níže uvedených podmínek:

Testovací přístroj: Erweka DT80 (Erweka, Germany)

Testovací roztoky: 900 ml 0,1N HCl

Teplota testovacích roztoků: $37 \pm 0,5$

Rotační rychlost: 100 ± 4 otáček za minutu (rpm)

Analytická metoda: kapalinová chromatografie

- kolona: Cosmosil C18(150 mm x 4,6 mm; Nacalai tesque, Japan)
- mobilní fáze: acetonitril/fosfátový pufr (Ph 7,0) = 60:40
- průtoková rychlost: 1,2 ml/minutu
- detektor: UV 255 nm
- injektovaný objem: 10 μ l

Množství rozpuštěného itraconazolu je vyjádřeno kumulativním množstvím itraconazolu eluovaným ve 45 min.; výsledky jsou znázorněny v Tabulce 1.

Vzorek	Příklad 1	Příklad 2	Příklad 3	Srovnávací příklad	Tobolky Sporanox®	Tableta Sporanox®
Rozpuštěné množství (45 min.)	94 %	91 %	96 %	15 %	50 %	92 %

Jak je znázorněno v Tabulce 1, přípravky z příkladů 1 až 3 vykazují výrazně vyšší množství rozpuštěného itraconazolu než přípravky srovnávacího příkladu a kapslí Sporanox®. Tento výsledek prokazuje, že rozpustnost itraconazolu ve vodě je výrazně zvýšena použitím vynalezené tavením získané směsi itraconazolu a kyseliny orthofosforečné.

I když přípravek Sporanox® tablety vykazuje vysokou hladinu rozpuštěného itraconazolu, podobnou hladinám z příkladů 1 až 3, výrobní proces vynalezeného prostředku je výrazně jednodušší a má vyšší produktivitu než výrobní proces

Sporanox® tablet. In vivo biologická dostupnost itraconazolu v tabletách Sporanox® je výrazně nižší ve srovnání s vynalezeným prostředkem, jak je ukázáno v testu 2.

Test 2: Test absorpce in vivo

Za účelem zjištění biologické dostupnosti itraconazolu obsaženého ve vynalezeném prostředku, byly provedeny in vivo absorpční testy podle následujícího postupu.

Třicet 14 nebo 15 týdnů starých samečů krys kmene Sprague-Dawly, každý vážící kolem 300 g, bylo ^{ponecháno hladovět} hladověno po více než 48 hodin při neomezeném přísunu vody. Následně byla zvířata rozdělena do dvou skupin, každá obsahující 10 krys.

Každé skupině krys byl orálně podán buď vynalezený prostředek z příkladu 1 nebo tablety Sporanox® v dávce 20 mg itraconazolu/kg tělesné hmotnosti krysy. Krevní vzorky byly odebírány přímo ze srdce krys před podáním a 2, 4, 6, 8 a 24 hodin po podání a z krevních vzorků byla separována séra.

K 500 μ l každého séra bylo přidáno 50 μ l interního standardního roztoku (roztok methanolu obsahující 500 μ g/ml nitrát^u itraconazolu) a 200 μ l 1M uhličitanového pufru (pH 10,0). Dále bylo přidáno 7 ml extrakčního rozpouštědla (n -heptan^u / isoamylalkohol^u 9:1) a výsledná směs byla třepána při 80 otáčkách za minutu (rpm) po dobu 5 min, za účelem získání extraktu. Extrakt byl centrifugován při 3000 otáčkách za minutu (rpm) po dobu 10 min, a rozpouštědlo bylo odpařeno při 50 °C pod ochrannou atmosférou dusíku. K výslednému peletu bylo přidáno 200 μ l 0,05% triethylaminového roztoku 65% vodného acetonitrilu a směs byla podrobena HPLC za následujících podmínek:

- kolona: Inertsil ODS2 (250 x 4,6 mm, 5 μ m; GL science, Japan)
- mobilní fáze: 65% vodný roztok acetonitrilu obsahující 0,05% triethylamin
- detektor: UV 258 nm
- průtoková rychlost: 1,2 ml/minutu
- injektovaný objem: 100 μ l

Výsledky v Obrázku I znázorňují, že biologická dostupnost itrakonazolu pozorovaná ve vynalezeném prostředku je výrazně vyšší než u komerčně dostupných Sporanox® tablet.

Zatímco byl vynález popsán s ohledem na specifické členění textu, mohou být odborníky provedeny nejrůznější modifikace a změny vynálezu, což také spadá do rámce tohoto vynálezu, jak je uvedeno v příložených patentových nárocích.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Protiplísňový prostředek pro orální podání vyznačující se tím, že obsahuje tavením vzniklou směs itrakonazolu a kyseliny orthofosforečné, farmaceuticky přijatelný nosič a povrchově aktivní látku.
2. Protiplísňový prostředek podle nároku 1, vyznačující se tím, že hmotnostní poměr itrakonazolu a kyseliny orthofosforečné v tavením vzniklé směsi se pohybuje od 1:0,1 do 1:10.
3. Protiplísňový prostředek podle nároku 1, vyznačující se tím, že farmaceuticky přijatelný nosič je vybrán ze skupiny skládající se z laktózy, dextrinu, škrobu, mikrokrytalické celulózy, hydroxypropyl(methyl)celulózy, hydroxypropylcelulózy, hydroxyethylcelulózy, ethylcelulózy, methylcelulózy, polyethylen glykolu, oxidu křemičitého, hydrotalcitu, křemičitanu hlinito-hořečnatého, hydroxidu hlinitého, křemičitanu hlinitého, metakřemičitanu hlinito-hořečnatého, bentonitu a jejich směsí.
4. Protiplísňový prostředek podle nároku 1, vyznačující se tím, že povrchově aktivní látka je vybrána ze skupiny skládající se z: polyoxyethylen glykolových derivátů přírodních nebo hydrogenovaných rostlinných olejů, polyoxyethylen sorbitanových esterů mastných kyselin, polyoxyethylenových esterů mastných kyselin, polyoxyethylen – polyoxypropylen blokového kopolymeru, dioktyl-sulfosukcinátu sodného, lauryl-sulfátu sodného, fosfolipidů, propylen glykolových mono- nebo diesterů mastných kyselin, transesterifikačních produktů triglyceridů přírodních rostlinných olejů a polyalkylenových polyolů, monoglyceridů, diglyceridů, mono/diglyceridů a sorbitanových esterů mastných kyselin.

22.03.03

5. Způsob přípravy protiplísňového prostředku podle nároku 1, vyznačující se tím, že se (a) smíchá itrakonazol a kyselina orthofosforečná,
- (b) směs zahřeje na teplotu pohybující se mezi 100 až 170 °C za účelem získání homogenní směsi tavenin,
 - (c) přidá farmaceuticky přijatelný nosič a povrchově aktivní látka,
 - (d) směs tavenin zchladí za účelem získání pevné látky,
 - (e) získaná pevná látka rozdrtí.

22.03.03

1/1

PV 2001-4508

- Příklad 1
- Srovnávací preparát (Sporanox[®] tablety)

