

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 793461 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 793461

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
A61K

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 05.11.1979

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 05.11.1979

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 01.01.1981

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

21.11.1978 CH 11921/78

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1•F Hoffmann-La Roche & Co, Basel Switzerland, TOWN UNKNOWN, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1•Schmidt, Dieter, Svizterland, SVEITSI, (CH)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Vettä sisältävä koostumus.

Vatteninnehållande sammansättning.

F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft, Basel, Sveitsi

Kolloidaalinen vesipitoinen koostumus - Kolloid vattenhaltig sammansättning

Keksintö koskee kolloidaalista vesipitoista koostumusta, jota voidaan käyttää liuotusväliaineena veteen vaikealiukoisten tai liukenemattomien farmaseuttisten vaikuttavien aineiden saamiseksi liuosmuotoon, ja joka liuottavana aineena sisältää muna- tai soijalesitiinin ja diheksanoyylilesitiinin seosta.

DOS 2 730 570:ssa on kuvattu vesipohjaisia injektiooliuoksia, jotka sisältävät misellinmuodostajan, lipoidi-aineita sekä veteen vaikealiukoisia ja liukenemattomia lääkeaineita. Misellinmuodostajina mainituilla sappihappojen johdannaisilla voi kuitenkin olla sapeneritystä edistävä vaikutus, mikä tiettyjen käyttömuotojen yhteydessä saattaisi ilmetä tavalla, joka ei ole toivottu.

Veteen liukenemattomien lääkeaineiden solubilisointi lesitiinien avulla on tunnettua (LU-patenttijulkaisu 28 584 ja FR-patenttijulkaisu 2 367 769). Tähän käyttötarkoitukseen on ehdotettu lesitiinejä, jotka sisältävät pitkäketjuisia rasvahapporyhmiä. Tällaisilla liposomiliuoksilla, jotka osaskoostaan johtuen yleensä

ovat sameita tai opalisoivia, on kuitenkin rajoittunut stabiiliisuus ja näin ollen varastointikestävyys, koska hiukkaset ajan kanssa liittyvät toisiinsa muodostaen isompia kasaumia. Tämä epäkohta ilmenee esimerkiksi BE-patenttijulkaisusta 869 551, jossa veden poistamista liposomiliuoksista on esitetty ratkaisuna stabiilisuusongelmiin.

Lyhytketjuiset lesitiinit, ts. sellaiset, joissa on alempia asyylliryhmiä, kuten diheksanoyylilesitiini, muodostavat vedessä kirkkaita misellejä, ja ne voivat liuottaa tietyn, kuitenkin useissa tapauksissa vähäisen osan veteen heikosti liukenevasta tai liukenemattomasta, farmaseuttisesti vaikuttavasta aineesta. Sitä paitsi voi diheksanoyylilesitiinimiselleillä olla vielä hemolyttisiä ominaisuuksia.

Julkaisusta Arch. Biochem. Biophys. 94 (1961) 364-379, 56, 1761 H) on tullut tunnetuksi, että diheksanoyylilesitiini muodostaa misellejä veden kanssa. Tätä misellinmuodostusta esiintyy julkaisun mukaan tutkituissa systeemeissä ainoastaan hyvin pienissä määrin. Julkaisun sivulla 378, oikea sarake, esitetään, että yhtä miselliä vastaa 40-50 diheksanoyylilesitiinimonomeeria. Julkaisussa ei viitata siihen, että muna- tai soijalesitiinin ja diheksanoyylilesitiinin seosmiselli pystyisi liuottamaan veteen liukenemattomia tai vaikealiukoisia farmaseuttisia vaikuttavia aineita.

Keksinnön tarkoituksena on löytää keinoja veteen vaikeasti liukenevien tai liukenemattomien farmaseuttisten vaikuttavien aineiden liuottamiseksi veteen kolloidisten, vesipitoisten, erityisesti parenteraalisesti tai paikallisesti annettavien koostumusten tuottamiseksi, joilla ei olla yllä mainittuja haittoja.

Vaikka jo kirjallisuuden, esimerkiksi julkaisun Proc. Natl. Acad. Sci. USA 73 (1976) 3682 perusteella käy selville, että erilaiset pitkäketjuiset lesitiinit sekoittuvat vain silloin hyvin keskenään, kun ne C-atomien määrän suhteen eroavat mahdollisimman vähän toisistaan, yritettiin valmistaa miselliseoksia yllä mainitusta lyhytketjuisesta lesitiinistä, ts. diheksanoyylilesitiinistä ja pitkäketjuisesta lesitiinistä, nimittäin munalesitiinistä tai soijalesitiinistä. Tällöin havaittiin yllättävästi, että täten saatiin seosmisellejä, joilta ei ainoastaan puuttunut

punasoluja liuottava vaikutus, vaan jotka pystyivät liuottamaan melkoisesti suurempia, ts. käyttökelpoisia määriä jotain veteen vaikealiukoista tai liukenematonta, vaikuttavaa ainetta. Näitä seosmisellejä sisältävien liuosten kolloidihiuukkasten läpimitta on alle 10 nm, joten liuokset ovat kirkkaita ja stabiileja. Yllä kuvattujen tunnettujen liposomiliuosten hiukkasten läpimitta taas on yli 25 nm, joten nämä liuokset ovat sameita tai opalisoivia ja epästabiileja.

Keksintö koskee näin ollen kolloidaalista vesipitoista koostumusta, joka liuottavana aineena sisältää muna- tai soijalesitiinin ja diheksanoyylilesitiinin seosta, ja jolle on tunnusomaista, että muna- tai soijalesitiinin ja diheksanoyylilesitiinin moolisuhde on 1:3 - 1:1.

Diheksanoyylilesitiinin sekä muna- tai soijalesitiinin määrä koostumuksessa voi vaihdella laajoissa rajoissa, ja se voi olla esim. 50-200 mg/ml.

Keksinnön mukaiset kolloidaaliset vesipitoiset koostumukset voivat lisäksi sisältää yhtä tai useampaa veteen vaikeasti liukenevaa tai liukenematonta farmaseuttisesti aktiivista ainetta sekä mahdollisesti vesiliukoisia farmaseuttisesti aktiivisia aineita ja/tai farmaseuttisia apuaineita.

Veteen vaikeasti liukenevina tai liukenemattomina farmaseutisina vaikuttavina aineina tulevat kysymykseen varsinkin bentso-diatsepiinit ja rasvaliukoiset vitamiinit. Edelleen kysymykseen tulevat veteen vaikeasti liukenevat tai liukenemattomat neuroleptiset aineet, masennuslääkkeet, tartuntaa vastustavat aineet sekä steroidit.

Esimerkkejä bentsodiatsepiineista ovat diatsepaami, klonatsepaami, flunitrasepaami, medatsepaami ja bromiatsepaami. Diatsepaami on erityisen suosittu.

Esimerkkejä rasvaliukoisista vitamiineista ovat vitamiinit A, D, E ja K sekä niiden johdannaiset. Edullisia ovat vitamiini E-asetatti ja vitamiini K₁.

Esimerkkejä vesiliukoisista farmaseuttisesti vaikuttavista aineista ovat vesiliukoiset vitamiinit, kuten esim. vitamiini B₁, vitamiinit B₆, B₁₂ sekä kahden tai useamman mainitun vitamiinin seokset.

Esimerkkejä farmaseuttisista apuaineista ovat hapetuksen-

estoaineet, kuten natriumvetysulfiitti, natriumpyrosulfiitti tai vitamiini E-asetaatti.

Keksinnön mukaiset kolloidaaliset vesipitoiset koostumukset voivat lisäksi sisältää osmoottista painetta tasapainottavia aineita, kuten esim. keittosuola- ja glukoosiliuosta, tris-puskuria, fosfaatti-, sitraatti-, glysiini-, sitraatti-fosfaatti-seospuskuria, jne.

Koostumus voi edelleen sisältää vesiliukoista, myrkytöntä orgaanista liuotinta, kuten etanolia, jonka määrä ruoansulatuskanavan ulkopuolista antamista varten voi nousta noin 6 %:iin, paikallisia annostelutarkoituksia varten noin 40 %:iin.

Edelleen voidaan keksinnön mukaisissa koostumuksissa osa diheksanoyylilesitiinistä korvata suuremmilla kuin ekvivalenttisilla määrillä dibutyryylilesitiiniä.

Veteen vaikeasti liukenevia tai liukenemattomia farmaseuttisia vaikuttavia aineita sisältävät keksinnön mukaiset kolloidaaliset vesipitoiset koostumukset soveltuvat esim. parenteraaliseen tai paikalliseen annosteluun.

Veteen vaikeasti liukenevan tai liukenemattoman vaikuttavan aineen osuus kolloidaalisessa vesipitoisessa koostumuksessa voi vaihdella laajoissa rajoissa, ja se voi nousta esim. 0,1- 20 mg:aan/ml liuosta.

Injektio- tai infuusioliuosten osmoottinen paine voi samoin vaihdella tietyissä rajoissa, ja se vastaa parhaimmillaan likimäärin veren osmoottista painetta.

Keksinnön mukaiset kolloidaaliset vesipitoiset koostumukset voidaan valmistaa pelkästään sekoittamalla yksittäiset aineosat. Tämä valmistustapa tulee erityisesti kysymykseen, kun käytetään muna- tai soijalesitiinin alhaista moolisuhdetta diheksanoyylilesitiiniin (esim. 1:3 - 1:2), tasaisen sekoittumisen aikaansaamiseksi tarvittavaa aikaa voidaan lyhentää lämmittämällä.

Keksinnön mukaiset koostumukset voidaan edullisesti valmistaa siten, että diheksanoyylilesitiini, muna- tai soijalesitiini ja mahdollisesti yksi tai useampia veteen vaikealiukoisia tai liukenemattomia farmaseuttisesti vaikuttavia aineita liuotetaan johonkin orgaaniseen liuottimeen, johon aineosat ovat riittävän liukoisia, tämän jälkeen orgaaninen liuotin haihdutetaan ja vesi tai puskuriliuos lisätään.

Edelleen diheksanoyylilesitiiniä, noin yhteen mooliekvivalenttiin saakka muna- tai soijalesitiiniä ja noin 100-200 mooliekvivalenttia vettä sekä mahdollisesti yhtä tai useampaa veteen vaikeasti liukenevaa tai liukenematonta vaikuttavaa ainetta voidaan sekoittaa voimakkaasti, kunnes seos näyttää tasaiselta, jonka jälkeen lisätään edelleen vettä tai puskuriliuosta, kunnes haluttu laimennus tai väkevyys on saavutettu.

Aikaa, joka tarvitaan siihen, kunnes yllämainittu seos sekoittamisen jälkeen näyttää homogeeniselta, voidaan tavallisesti lyhentää lämmittämällä lyhyen aikaa tai lisäämällä jotain orgaanista liuotinta, kuten etanolia.

Kun muna- tai soijalesitiini ja diheksanoyylilesitiini-suhteet ovat noin ekvimolaariset (esim. 0,9:1 - 1:1), on tarkoituksenmukaisempaa liuottaa aineosat johonkin sopivaan orgaaniseen liuottimeen, esim. alkoholiin, kuten etanoliin, liuotin haihdutetaan ja lisätään yhtä moolia kohti diheksanoyylilesitiiniä noin 100-200 moolia vettä.

On myös mahdollista valmistaa vesipohjainen apuaine, kuten yllä on kuvattu, ja tällöin lisätä kolloidaaliseen vesipitoiseen koostumukseen veteen vaikeasti liukenevat tai liukenemattomat farmaseuttiset vaikuttavat aineet tai tällainen vaikuttava aine. Tällaisia muunnoksia voidaan soveltaa erityisesti bentsodiatsepiinien liuottamiseen.

Seuraavat esimerkit valaisevat keksintöä.

Esimerkki 1

1,36 mmol (620 mg) diheksanoyylilesitiiniä ja 1,22 mol (939 mg) munalesitiiniä /eristetty Singleton'in et al. mukaan, J. Am. Oil. Chem. Soc. 42 (1965) 537 liuotetaan noin 30 ml:aan etanolia. Haihduttamalla nopeasti tyhjössä noin 30°C:ssa muodostuu tästä liuoksesta kolvissa kalvo. Tämä liuotetaan 1/15 molaarisella fosfaattipuskuriliuoksella 10 ml:ksi kirkasta vesikoostumusta.

Esimerkki 2

1 mmol (453 mg) diheksanoyylilesitiiniä ja 500 ml (445 mg) soijalesitiiniä sekoitetaan hyvin 2 ml:n kanssa 1/15 molaarista fosfaattipuskuria (pH 7) homogenisaattorin avulla. Sen jälkeen, kun tämä on jätetty seisomaan useammaksi tunniksi huoneen lämpötilaan, erottuu siitä kirkas, sitkas jae, joka liuotetaan 1/15 molaarisella fosfaattipuskuriliuoksella 10 ml:ksi vesikoostumusta.

Esimerkki 3

Menetellään kuten esimerkissä 2, kuitenkin jäykän jakeen muodostuminen tapahtuu lämmittämällä noin 80°C:seen noin 15 minuutin kuluessa.

Esimerkki 4

1 mmol (453 mg) diheksanoyylilesitiiniä ja 500 ml (445 mg) soijalesitiiniä sekoitetaan 10 ml:n kanssa 1/15 molaarista fosfaattipuskuriliuosta. Sitä sekoitetaan noin 18 tunnin ajan huoneen lämpötilassa, jolloin saadaan kirkas vesikoostumus.

Esimerkki 5

Menetellään kuten esimerkissä 4, kuitenkin liuottaminen tapahtuu sekoittamalla noin 80°C:ssa noin yhden tunnin ajan.

Esimerkki 6

1 mmol (453 mg) diheksanoyylilesitiiniä ja 1 mmol (890 mg) munalesitiiniä liuotetaan noin 30 ml:aan etanolia. Nopeasti haihduttamalla tyhjössä noin 30°C:ssa liuoksesta muodostuu kolvissa kalvo. Tätä sekoitetaan hyvin 3 ml:n kanssa 1/15 molaarista fosfaattipuskuriliuosta. Sen jälkeen, kun se on jätetty seisomaan huoneen lämpötilaan noin yhden tunnin ajaksi, siitä muodostuu kirkas sitkas jae, joka laimennetaan edelleen fosfaattipuskuriliuoksella 10 ml:n lopputilavuuteen.

Esimerkki 7

1,36 mmol (620 mg) diheksanoyylilesitiiniä ja 1,22 mol (939 mg) munalesitiiniä liuotetaan 33 mg:n kanssa diatsepamia 30 ml:aan etanolia. Voimakkaasti haihduttamalla tyhjössä, noin 30°C:ssa, muodostuu kolvissa tästä liuoksesta kalvo. Tämä liuotetaan 1/15 molaarisella fosfaattipuskuriliuoksella 10 ml:ksi kirkasta koostumusta.

Esimerkki 8

Menetellään kuten esimerkissä 7, kuitenkin diatsepam lisätään apuaineeseen lopuksi.

Esimerkki 9

650 mmol (295 mg) diheksanoyylilesitiiniä ja 400 mmol (308 mg) munalesitiiniä liuotetaan yhdessä 100 mg:n kanssa vitamiini K₁ 30 ml:aan etanolia. Nopeasti haihduttamalla tyhjössä, noin 30°C:ssa, muodostuu tästä liuoksesta kolvissa kalvo. Tämä sekoitetaan ensiksi 1 ml:n kanssa 1/15 molaarista fosfaattipuskuriliuosta.

Kahden tunnin pituisen, noin 80°C:seen suoritettun lämmittämisen jälkeen saadaan siitä kirkas keltainen jae, joka liuotetaan edelleen fosfaattipuskuriliuoksella 10 ml:ksi kirkasta koostumusta.

Esimerkki 10

1 mmol (453 mg) diheksanoyylilesitiiniä, 500 mmol (445 mg) soijalesitiiniä ja 25 mg diatsepamia sekoitetaan hyvin 2 ml:n kanssa 1/15 molaarista fosfaattipuskuriliuosta (pH 7) ja se jätetään seisomaan huoneen lämpötilaan useammaksi tunniksi, kunnes kirkas jäykkä faasi on muodostunut. Tämä liuotetaan edelleen fosfaattipuskuriliuoksella 10 ml:ksi kirkasta koostumusta.

Esimerkki 11

1 mmol (453 mg) diheksanoyylilesitiiniä, 500 mmol (445 mg) soijalesitiiniä ja 100 mg vitamiinia K₁ sekoitetaan hyvin 2 ml:n kanssa 1/15 molaarista fosfaattipuskuria (pH 7) ja seosta kuumentaan sitten kaksi tuntia noin 80°C:seen. Tällöin muodostuu kirkas jae, joka on hiukan sitkas. Laimentamalla edelleen fosfaattipuskuriliuoksella saadaan tästä 10 ml vesikoostumusta.

Esimerkki 12

Menetellään kuten esimerkissä 11, kuitenkin vitamiini K₁:n asemesta käytetään vitamiini E-asetaattia.

Esimerkki 13

5,6 mmol (2,54 g) diheksanoyylilesitiiniä, 4,2 mmol (3,23 g) munalesitiiniä ja 115,5 mg diatsepamia liuotetaan noin 100 ml:aan etanolia. Haihduttamalla nopeasti tyhjössä, noin 30°C:ssa, saadaan tästä liuoksesta kolvissa kalvo. Tämä liuotetaan 1/15 molaarisella fosfaattipuskuriliuoksella, joka aiemmin oli kyllästetty typellä, 35 ml:ksi kirkasta vesikoostumusta. Vesikoostumus suodatetaan tämän jälkeen laminaarisissa virtausolosuhteissa steriiliksi ja se täytetään tyypeä sisältäviin 3 ml:n ampulleihin. Ne sulatetaan umpeen. Koko menettelyn aikana vältetään kosketusta ilman kanssa, jotta ampulliin saadaan hapeton liuos.

Esimerkki 14

2,1 mmol (951 mg) diheksanoyylilesitiiniä, 1,4 mmol (1078 mg) munalesitiiniä ja 350 mg vitamiinia K₁ liuotetaan noin 100 ml:aan etanolia. Haihduttamalla voimakkaasti tyhjössä, noin 30°C:ssa,

saadaan tästä liuoksesta kolvissa kalvo. Se sekoitetaan voimakkaasti noin 3,5 ml:n kanssa 1/15 molaarista fosfaattipuskuriliuosta ja noin 0,7 ml:n kanssa etanolia. Sen jälkeen, kun sitä on seisotettu huoneen lämpötilassa neljän päivän ajan, muodostuu siitä kirkas sitkas jae, joka laimennetaan edelleen 1/15 molaarisella fosfaattipuskuriliuoksella, joka oli typellä kyllästetty, 35 ml:ksi kirkasta keltaista vesikoostumusta. Vesikoostumus suodattetaan steriiliksi laminaarisissa olosuhteissa ja täytetään typpeä sisältäviin, 1 ml:n vetoisiin ampulleihin. Koko menettelyn aikana vältetään kosketusta ilman kanssa, jotta saadaan hapeton ampulli.

Esimerkki 15

3,6 mmol (1430 mg) dibutyryylilesitiiniä, 0,6 mmol (272 mg) diheksanoyylilesitiiniä ja 1,2 mmol (924 mg) munalesitiiniä liuotetaan yhdessä 33 mg:n kanssa diatsepamia 30 ml:aan etanolia. Kun haihdutetaan nopeasti tyhjössä, 30°C:ssa, muodostuu tästä liuoksesta kolvissa kalvo. Se liuotetaan 1/15 molaarisella fosfaattipuskuriliuoksella 10 ml:ksi kirkasta koostumusta.

Esimerkki 16

1,0 mmol (453 mg) diheksanoyylilesitiiniä, 1,5 mol (1,335 g) soijalesitiiniä ja 5 mg 9-(4-metoksi-2,3,6-trimetyylifenyyli)-3,7-dimetyyli-nona-2,4,6,8-tetraeeni-1-happoetyyliamidia liuotetaan 4 ml:aan etanolia. Sekoittaen laimennetaan sitten hitaasti 1/15 molaarisella fosfaattipuskurilla 10 ml:ksi.

Patenttivaatimukset

1. Kolloidaalinen vesipitoinen koostumus, jota voidaan käyttää liuotusväliaineena veteen vaikealiukoisten tai liukene-mattomien farmaseuttisten vaikuttavien aineiden saamiseksi liuos-muotoon, ja joka liuottavana aineena sisältää muna- tai soi-ja-lesitiinin ja diheksanoyylilesitiinin seosta, t u n n e t t u siitä, että muna- tai soi-ja-lesitiinin ja diheksanoyylilesitiinin moolisuhde on 1:3 - 1:1.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen koostumus, t u n n e t - t u siitä, että osa diheksanoyylilesitiinistä on korvattu suu-remmalla kuin ekvivalenttisella määrällä dibutyryylilesitiiniä.

Patentkrav

1. Kolloid vattenhaltig sammansättning, som kan användas som lösningsmedium vid lösning av i vatten svårlösliga eller olösliga farmaceutiskt aktiva ämnen, och vilken som lösningsmedel innehåller en blandning av ägg- eller sojalecitin och dihexanoyllecitin, k ä n n e t e c k n a d därav, att molförhållandet av ägg- eller sojalecitin och dihexanoyllecitin är 1:3 - 1:1.

2. Sammansättning enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att en del av dihexanoyllecitin ersatts med mer än ekvivalenta mängden dibutyryllecitin.



Missing part

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökninga

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer,
utläggnings- och patentskrifter:

FI

CH

DE H 2730570 (AGIK 9/08)

DK

FR

GB

NO

SE

US P-4005190 (AGIK 33/00)

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

CA vol 56 (1962) 1761 h

Helena Kallio

Allekirjoitus