

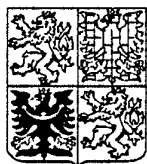
PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

277 775

ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2842-90**

(22) Přihlášeno: 07. 06. 90

(30) Právo přednosti:
07. 06. 89 JP 89/142983

(40) Zveřejněno: 18. 11. 92

(47) Uděleno: 24. 02. 93

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 14. 04. 93

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁵:

A 61 K 31/70

A 61 K 9/48

A 61 K 9/66

(73) Majitel patentu:

NIPPON KAYAKU KABUSHIKI KAISHA,
Tokyo, JP;

(72) Původce vynálezu:

Aoki Minoru, Tokyo, JP;
Nakada Minoru, Kitamoto-shi, JP;
Yazawa Yuichi, Tokyo, JP;
Izu Genichi, Shiraokamachi, JP;
Terada Takashi, Konosu-shi, JP;

(54) Název vynálezu:

**Způsob přípravy etoposidového
prostředku**

(57) Anotace:

Etoposidový prostředek obsahující roztok etoposidu se vyznačuje tím, že roztok obsahuje 10 až 20 % hmot. etoposidu, 5 až 20 % hmot. polyvinylpyrrolidonu, 0,01 až 5 % hmot. ve vodě rozpustného etherového derivátu celulózy, 60 až 80 % hmot. rozpouštědla a až 5 % hmot. organické kyseliny.

CZ 277 775 B6

Předložený vynález se týká farmaceutických prostředků obsahujících etoposid, tj. 4'-demethylepipodofillotixin-9-(4,6-O-ethyliden- β -D-glykopyranosid), který je obchodně dostupný jako protinádorové činidlo.

Je znám etoposidový prostředek, obsahující přípravek roztoku etoposidu a ve vodě rozpustný etherový derivát celulozy nebo polyvinylpyrrolidon (US patent č. 4734284). Uvedený prostředek je charakteristický tím, že vykazuje sníženou tendenci k oddělování krystalů etoposidu, obtížnou rozpustnost ve vodě, jestliže se přidá do vody a zlepšenou absorpční schopnost v živých organismech.

Podle příkladů uvedených v popisu citovaného US patentu je nicméně obsah etoposidu v prostředku pouze 5 až 8 %. S tím je spojen, v případě jeho použití jako enkapsulovaného prostředku, problém zvláště velké velikosti kapsle. Protože etoposid je obtížně rozpustný ve vodě, je velmi nesnadné zvýšit obsah etoposidu v jeho roztoku z hlediska potlačení vylučování jeho krystalů, které se může objevit, jestliže se roztok přidá do vody.

Dále předchozí přípravky vykazují snížení obsahu etoposidu v závislosti na čase, jestliže je testován za drsných podmínek, takže je velice žádoucí vývoj etoposidového prostředku, který má zvýšenou stabilitu v závislosti na čase.

Autoři předloženého vynálezu provedli za těchto podmínek rozsáhlou studii a jejím výsledkem je zjištění, že etoposidový roztok obsahující 1) etoposid a 2) polyvinylpyrrolidon a ve vodě rozpustný etherový derivát celulózy, vykazuje sníženou tendenci k oddělování jeho krystalů, jestliže se přidá do vody i při tak vysoké koncentraci jako je 10 % nebo vyšší a zlepšenou stabilitu v průběhu doby. Předložený vynález je založen na výše uvedeném zjištění.

Podstata etoposidového prostředku obsahujícího roztok etoposidu podle vynálezu spočívá v tom, že roztok obsahuje 10 až 20 hmotnostních % etoposidu, 5 až 20 hmotnostních % polyvinylpyrrolidonu, 0,01 až 5 hmotnostních % ve vodě rozpustného etherového derivátu celulózy, 60 až 80 hmotnostních % rozpouštědla a až 5 hmotnostních % organické kyseliny.

Předložený vynález je dále detailněji popsán.

Rozpouštědla použitá pro rozpouštění etoposidu v předloženém vynálezu nejsou zvláště limitována, pokud jsou schopna rozpouštět etoposid, jsou farmaceuticky přijatelná a jsou při běžných teplotách kapalná nebo polopevná, obvykle se používají alkoholy. Příklady takového alkoholu zahrnují nižší alkylalkoholy jako je ethanol; glycerol; a nízkomolekulární nebo vysokomolekulární glykoly jako je propylenglykol a polyethylenglykoly 300, 400 a 600. Výhodnými používanými alkoholy jsou glykoly. Zvláště výhodné jsou z hlediska potlačení srážení krystalů etoposidu, který je obtížně rozpustný ve vodě, polyalkylenglykoly, zejména polyethylenglykoly mající průměrnou molekulovou hmotnost 300 až 1000, výhodně 400 až 800, výhodněji 600. Tato rozpouštědla mohou

být použita samotná nebo ve směsích dvou nebo více. Rozpouštědla se používají v množství obecně 4 až 10, výhodně 4,5 až 7, hmotnostních dílů na 1 hmotnostní díl etoposidu.

Jako příklady ve vodě rozpustných etherových derivátů celulozy výhodně použitých v předloženém vynálezu je možno uvést ve vodě rozpustné deriváty mající strukturu vzniklou substitucí hydroxylových skupin celulozy hydroxyalkoxyskupinou a/nebo nižší alkoxyskupinou, jako je hydroxypropylceluloza, hydroxypropylmethylceluloza a methylceluloza. Viskozita (2% vodného roztoku při 20 °C) etherů celulozy je 8,0 Pa.s (8000 cps) nebo nižší, výhodně asi 0,002 až 1,5 Pa.s (2 až 1500 cps), zvláště výhodně asi 0,003 až 0,5 Pa.s (3 až 500 cps).

Molekulová hmotnost polyvinylpyrrolidonu není nijak zvláště omezena. Může tak být použit jak polymer průměrné mol. hmotnosti 40000 i polymer o průměrné molekulové hmotnosti 700000 bez omezení. Nicméně jsou výhodné polymery o průměrné molekulové hmotnosti asi 10000 až 1200000, výhodně asi 20000 až 50000, zvláště výhodně asi 20000 až 30000. Použité množství této přísady na 1 hmotnostní díl etoposidu je asi 0,25 až 2, výhodně asi 0,5 až 1,5, zvláště výhodně asi 0,5 až 1 hmotnostních dílů polyvinylpyrrolidonu a asi 0,0028 až 0,2, výhodně asi 0,01 až 0,1, zvláště výhodně asi 0,02 až 0,08, hmotnostních dílů ve vodě rozpustných etherových derivátů celulozy.

Polyvinylpyrrolidon a rozpouštědlo se použijí v množství asi 5 až 7, výhodně asi 10 až 60, zvláště výhodně asi 10 až 50, hmotnostních dílů polyvinylpyrrolidonu a asi 70 až 300, výhodně asi 75 až 300 hmotnostních dílů rozpouštědla, vztaženo na 1 hmotnostní díl ve vodě rozpustného derivátu celulozy.

Farmaceutické prostředky podle předloženého vynálezu mohou být získány rozpuštěním etoposidu v rozpouštědle, přidáním uvedených aditiv k roztoku a naplněním vzniklého přípravku ve formě roztoku do kontejnerů jako jsou želatinové kapsle. Je výhodné plnit přípravek ve formě roztoku do tvrdých želatinových kapslí při teplotě místnosti (15 °C) až 60 °C způsobem kapalného plnění za získání enkapsulovaného prostředku, nebo připravit měkké želatinové kapsle miskovým způsobem nebo způsobem plnění kapslí rotačním vstřikováním.

V předloženém vynálezu je v prostředcích výhodné přidat pro stabilizaci etoposidu k etoposidovému přípravku ve formě roztoku asi 0 až 0,2 hmotnostní díly, výhodně asi 0,01 až 0,1 hmotnostního dílu organické kyseliny jako je kyselina citronová, vinná, maleinová, jantarová a fumarová, vztaženo na 1 díl hmotnosti etoposidu.

K přípravku ve formě roztoku mohou být přidána další aditiva jako jsou stabilizátory, chuťové přísady a aromatizační činidla.

Vzájemné zastoupení složek v přípravku ve formě roztoku podle předloženého vynálezu je asi 9 až 25 %, vhodně asi 10 až 20 %, zvláště výhodně asi 11 až 15 % etoposidu; asi 5 až 20 %, výhodně asi 5 až 15 %, zvláště výhodně asi 6 až 14 % polyvinylpyrrolidonu; asi 0,01 až 5 %, výhodně asi 0,05 až 2 %,

zvláště výhodně asi 0,2 až 1 % ve vodě rozpustného etherového derivátu; asi 60 až 80 %, výhodně asi 65 až 80 % rozpouštědla; a až asi 5 %, výhodně asi 0,2 až 3 %, zvláště výhodně asi 0,4 až 1 % organické kyseliny. Symbol "%" znamená % hmotnostně hmotnostní "%(hmot./hmot.)".

Účinek předloženého vynálezu je doložen v následujících experimentálních příkladech.

V experimentálních příkladech byl použit polyvinylpyrrolidon K-30 (průměrná molekulová hmotnost: asi 40000) nebo K-25 (průměrná molekulová hmotnost: asi 25000) a jako hydroxypropylceluloza byla použita HPC-SL o viskozitě: 0,0035 až 0,0059 Pa.s (3,5 až 5,9 cps). Díly jsou díly hmotnostní.

Experimentální příklad 1 Pokus se srážením krystalů

Byl použit přístroj na zkoušku disoluce popsany v japonském lékopisu, 10. vyd.. Pro zkoušku byla jako kapalina použita destilovaná voda (250 ml) při teplotě 37 °C. Míchání bylo prováděno lopatkovým míchadlem při frekvenci otáčení 50 otáček za minutu.

5 ml vzorku roztoku (obsah etoposidu 13,8 %) podle předloženého vynálezu, připraveného rozpuštěním 100 hmotnostních dílů etoposidu, 50 dílů polyvinylpyrrolidonu (K-30) a 4 dílů hydroxypropylcelulozy v 570 dílech polyethylenglykolu 400 se nalije do kapaliny použité pro zkoušku a po 30 minutách se sleduje vysrážení krystalů. Výsledkem je, že nebylo pozorováno vysrážení žádných krystalů.

Experimentální příklad 2 Test koncentrace léčiva v krvi

1. Vzorek

Vzorek podle předloženého vynálezu (1): Tento vzorek byl připraven rozpuštěním 1 dílu etoposidu, 0,8 dílů polyvinylpyrrolidonu (K-25), 0,04 dílů hydroxypropylcelulozy a 0,05 dílu kyseliny citronové v 600 dílech polyethylenglykolu 600 a naplněním získaného roztoku do měkkých želatinových kapslí.

Kontrolní vzorek: Tento vzorek byl připraven rozpuštěním 1 dílu etoposidu, 0,04 dílů hydroxypropylcelulozy a 0,05 dílů kyseliny citronové ve 12 dílech polyethylenglykolu 400 a naplněním získaného roztoku do měkkých želatinových kapslí.

2. Testovací metoda

Každý vzorek byl podán samci psa beagle a koncentrace etoposidu v krvi byla stanovena během 360 minut. Ze křivky koncentrace etoposidu v krvi, která byla takto získána, byla stanovena celková koncentrace etoposidu během intervalu 360 minut a byl vypočten poměr této koncentrace ke stanovené kontrolní, která byla označena jako 100.

3. Výsledky pokusu

Výsledky jsou uvedeny v následující tabulce.

Vzorek	poměr koncentrace v krvi
kontrola	100
vzorek podle předloženého vyná- lezu	98

Jak je z tabulky zřejmé, přípravek ve formě roztoku podle předloženého vynálezu vykazuje přibližně stejný poměr koncentrace etoposidu v krvi jako kontrolní přípravek a vykazuje stejně dobrou absorpční schopnost pro živočichy jako kontrolní vzorek.

Experimentální příklad 3 Test astability

1. Vzorek

Byl použit vzorek podle předloženého vynálezu z experimentálního příkladu 2, který byl označen jako vzorek podle předloženého vynálezu (1) a jako vzorek podle předloženého vynálezu (2) byl použit stejný vzorek bez kyseliny citronové. Kontrolní vzorek z příkladu 2 byl použit jako kontrola.

2. Testovací metoda

Každý vzorek byl uchováván při 80 °C po dobu 3 dnů a obsah etoposidu ve vzorku přípravku byl stanoven kapalinovou chromatografií, ze které byl vypočten zbývající obsah etoposidu.

3. Výsledky pokusu

Získané výsledky jsou uvedeny v následující tabulce.

Vzorek	zbývající obsah etoposidu (3 dny při 80 °C)
vzorek podle předlo- ženého vynálezu (1)	99,5 %
vzorek podle předloženého vynálezu (2)	91,8 %
kontrolní vzorek	76,8 %

Jak je z tabulky zřejmé, zbývající obsah etoposidu v kontrolním vzorku je pouze 76,8 % i když obsahuje kyselinu citronovou. Naopak, obsah ve vzorku podle předloženého vynálezu (1), který obsahuje kyselinu citronovou je vyšší než 99,5 % a v podstatě nebyl zjištěn snížený obsah etoposidu. I vzorek podle vynálezu (2), který neobsahuje kyselinu citronovou, vykazuje vysokou hodnotu obsahu 91,8 %. Tyto výsledky dokládají vynikající

skladovací stabilitu prostředku podle předloženého vynálezu. Dále byl připraven vzorek podle předloženého vynálezu (3) naplněním tvrdé želatinové kapsle roztokem etoposidu použitým ve vzorku podle předloženého vynálezu (1) experimentálního příkladu 2. Vzorek (3) byl uchováván 10 dní při 80 °C. Výsledkem byl zbývající obsah etoposidu 100 %, který dokládá, že nedošlo k žádnému snížení obsahu etoposidu.

Jak je z předchozích údajů zřejmé, může být podle předloženého vynálezu účinně potlačeno vylučování etoposidových krystalů, ke kterému dochází, když se roztok etoposidu nalije do vody i při vysoké koncentraci roztoku (obsah etoposidu 10 % nebo vyšší) a také nebyl zaznamenán pokles absorpční schopnosti u živočichů. V důsledku toho může být velikost enkapsulovaného prostředku podle předloženého vynálezu snížena na 2/3 až 1/2 velikosti kapsle popsané v citovaném US patentu č. 4734284. Dále vykazuje prostředek podle předloženého vynálezu vynikající stabilitu v čase i za tvrdých podmínek. Zvláště prostředek naplněný do tvrdých kapslí nevykazuje žádné snížení obsahu etoposidu a velmi málo degeneruje. To znamená, že prostředky plněné do tvrdých želatinových kapslí jsou zvláště vynikající.

Podle předloženého vynálezu je tak možno získat etoposidový prostředek, který má dobrou časovou stabilitu a dobrou schopnost absorpce pro živočichy a má malou velikost a snadné orální podání.

Předložený vynález je dále detailněji ilustrován příklady, ve kterých uváděné "díly" jsou díly hmotnostní.

Příklad 1

Ve 306 dílech polyethylenglykolu 600 se rozpustí 50 dílů etoposidu a pak 40 dílů polyvinylpyrrolidonu (K-25) a 4 díly hydroxypropylcelulozy (HPC-SL), získá se tak roztok pro plnění. Plněním 400 mg roztoku pro plnění do tvrdých želatinových kapslí č. 2 při 40 až 50 °C použitím přístroje pro plnění kapslí s kapalinovou plnicí jednotkou se připraví kapsle, které obsahují každá 50 mg etoposidu.

Příklad 2

Roztok pro plnění byl připraven rozpuštěním 100 dílů etoposidu v 520 dílech polyethylenglykolu 400 a pak rozpuštěním 100 dílů polyvinylpyrrolidonu (K-15, průměrná molekulová hmotnost 12000) a 4 dílů hydroxypropylcelulozy HPC-SL, o viskozitě 2% vodného roztoku při 20 °C: 0,006 až 0,010 Pa.s co představuje (6 až 10 cps) v získaném roztoku. Měkké kapsle, obsahující každá 100 mg etoposidu, byly připraveny naplněním 724 mg roztoku pro plnění do každé měkké želatinové kapsle za použití zařízení pro rotační vstřikování a sušením naplněných kapslí.

Příklad 3

Roztok pro plnění byl připraven rozpuštěním 100 dílů etoposidu v 560 dílech polyethylenglykolu 600 a pak rozpuštěním 60 dílů polyvinylpyrrolidonu (K-90, průměrná molekulová hmotnost:

asi 1200000) a 4 dílů methylcelulózy ve vzniklém roztoku. Byly připraveny měkké kapsle, obsahující každá 100 mg etoposidu, naplněním 724 mg roztoku pro plnění do každé želatinové kapsle za použití miskového způsobu a sušení naplněných kapslí.

Příklad 4

Roztok pro plnění byl připraven rozpuštěním 100 dílů etoposidu ve 466 dílech polyethylenglykolu 400 a dále rozpuštěním 80 dílů polyvinylpyrrolidonu (K-30), 5 dílů kyseliny citronové, 40 dílů glycerolu a 4 dílů hydroxypropylmethylcelulózy ve vzniklém roztoku. Měkké kapsle získané naplněním 695 mg plnicího roztoku do obalu měkké želatinové kapsle za použití zařízení pro rotační vstřikování a sušením naplněných kapslí.

Příklad 5

V 560 dílech polyethylenglykolu 600 bylo rozpuštěno 100 dílů etoposidu a dále 100 dílů polyvinylpyrrolidonu (K-25) a 2 díly hydroxypropylmethylcelulózy, byl tak získán roztok pro plnění. Kapsle, obsahující každá 100 mg etoposidu, naplněním 762 mg plnicího roztoku do obalu tvrdých želatinových kapslí č. 0 stejným způsobem jako v příkladu 1.

Příklad 6

Ve 300 dílech polyethylenglykolu 600 bylo rozpuštěno 50 dílů etoposidu a pak 30 dílů polyvinylpyrrolidonu (K-25), 3 díly kyseliny citronové a 1 díl hydroxypropylcelulózy (HPC-SL). Kapsle, obsahující každá 50 mg etoposidu, byly získány naplněním 384 mg roztoku pro plnění do obalů tvrdých želatinových kapslí č. 2 stejným způsobem jako v příkladu 1.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Etoposidový prostředek obsahující roztok etoposidu, vyznačující se tím, že roztok obsahuje 10 až 20 % hmot. etoposidu, 5 až 20 % hmot. polyvinylpyrrolidonu, 0,01 až 5 % hmot. ve vodě rozpustného etherového derivátu celulózy, 60 až 80 % hmot. rozpouštědla a až 5 % hmot. organické kyseliny.
2. Etoposidový prostředek podle nároku 1, vyznačující se tím, že podíly uvedených složek jsou 0,25 až 2 díly hmot. polyvinylpyrrolidonu, 0,0028 až 0,2 dílů hmot. ve vodě rozpustného etherového derivátu celulózy, 4 až 10 dílů hmot. rozpouštědla a až 0,2 dílu hmot. organické kyseliny na 1 díl hmot. etoposidu.
3. Etoposidový prostředek podle nároku 1, vyznačující se tím, že podíl polyvinylpyrrolidonu je 5 až 70 dílů hmot. na 1 díl hmot. ve vodě rozpustného etherového derivátu celulózy.
4. Etoposidový prostředek podle nároku 1, vyznačující se tím, že rozpouštědlem je polyethylenglykol.

5. Etoposidový prostředek podle nároku 1, vyznačující se tím, že obsahuje kapslový obal, ve kterém je uzavřen etoposidový roztok obsahující 10 až 18 % hmot. etoposidu, 5 až 20 % hmot. polyvinylpyrrolidonu, 0,05 až 2 % hmot. ve vodě rozpustného etherového derivátu celulózy, 60 až 80 % hmot. polyethylenglykolu a až 5 % hmot. organické kyseliny.
6. Etoposidový prostředek podle nároku 5, vyznačující se tím, že podíl složek vztažený na 1 díl hmot. etoposidu je 0,5 až 1 díl hmot. polyvinylpyrrolidonu, 0,01 až 0,1 dílu hmot. ve vodě rozpustného etherového derivátu celulózy a 4,5 až 7 dílů hmot. polyethylenglykolu.
7. Etoposidový prostředek podle nároku 6, vyznačující se tím, že podíl polyvinylpyrrolidonu je 10 až 60 dílů hmot. a polyethylenglykolu 70 až 300 dílů hmot. na 1 díl hmot. ve vodě rozpustného etherového derivátu celulózy.
8. Etoposidový prostředek podle nároku 3 a 7, vyznačující se tím, že ve vodě rozpustným etherovým derivátem celulózy je hydroxypropylcelulóza.
9. Etoposidový prostředek podle nároku 7, vyznačující se tím, že ve vodě rozpustným etherovým derivátem celulózy je hydroxypropylcelulóza mající viskozitu 2%ního vodného roztoku při 20 °C od 0,003 do 0,5 Pa.s (od 3 do 500 cps), polyvinylpyrrolidonem je polyvinylpyrrolidon mající průměrnou molekulovou hmotnost od 20000 do 50000 a polyethylenglykolem je polyethylenglykol mající molekulovou hmotnost od 300 do 1000.
10. Etoposidový prostředek podle nároku 1, vyznačující se tím, že obsahuje želatinový kapslový obal, ve kterém je uzavřen etoposidový roztok obsahující 11 až 15 0 hmot. etoposidu, 6 až 14 % hmot. polyvinylpyrrolidonu majícího průměrnou molekulovou hmotnost od 20000 do 50000, 0,2 až 1 % hmot. hydroxypropylcelulózy mající viskozitu 2%ního vodného roztoku při 20 °C od 0,003 do 0,5 Pa.s (od 3 do 500 cps), 65 až 80 % hmot. polyethylenglykolu majícího průměrnou molekulovou hmotnost od 400 do 800, a až 5 % hmot. organické kyseliny, přičemž podíl složek vztaženo na 1 díl hmot. etoposidu je 0,5 až 1 díl hmot. polyvinylpyrrolidonu, 0,02 až 0,08 dílu hmot. hydroxypropylcelulózy a 4,5 až 6 dílů hmot. polyethylenglykolu, a vztaženo na 1 díl hmot. hydroxypropylcelulózy je podíl 10 až 50 dílů hmot. polyvinylpyrrolidonu a 75 až 300 dílů hmot. polyethylenglykolu.
11. Etoposidový prostředek podle nároku 5 až 10, vyznačující se tím, že želatinovou kapsli je tvrdá želatinová kapsle.
12. Etoposidový prostředek podle nároku 1, 5 a 10, vyznačující se tím, že organickou kyselinou je kyselina citronová.