

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDANI

61.278/BE.

73229

K I V O N A T

Lipofil hatóanyagokat tartalmazó gyógyszerkészítmény

ASTRA AKTIEBOLAG, SÖDERTÄLJE, SE

A bejelentés napja: 1994.03.23.

Elsőbbsége: 1993.04.07., 9301171-6, SE

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/SE94/00258

A nemzetközi közzététel száma: WO 94/22426

A találmány tárgyát hatóanyagként progeszteronra és/vagy 17 β -ösztradiolra alapozott, nyálkahártyán keresztül történő alkalmazásra szánt gyógyszerkészítmény és előállítására képezi, amelynél a hatóanyag egy "olaj a vízben" kétfázisú rendszer össze nem függő belső fázisát képező, adott esetben segédanyagokat is tartalmazó természetes vagy mesterséges olajban van oldva.

A progeszteronnak és a 17 β -ösztradiolnak legalább az egyik természetes nemi hormon.

A gyógyszerkészítményt elsősorban orron át alkalmazzák.

A gyógyszerkészítményt úgy állítják elő, hogy a progeszteront és/vagy 17 β -ösztradiolt oldják az olajos fázisban, és azt elegyítik a vizes fázissal.

jellemző absz.: -

L

96.05.06.

2933/95



A

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

61.278/BE

**FÖZZÉTÉTEL
PELDANI**

Lipofil hatóanyagokat tartalmazó gyógyszerkészítmény

ASTRA AKTIEBOLAG, SÖDERTÄLJE, SE

Feltalálók:

HECKENMÜLLER Harald, HAMBURG, DE

KUTZ Gerd, DETMOLD, DE

A bejelentés napja: 1994.03.23.

Elsőbbsége: 1993.04.07., 9301171-6, SE

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/SE94/00258

A nemzetközi közzététel száma: WO 94/22426



A találmány tárgyát nyálkahártyán keresztül történő felhasználásra alkalmas összetételű és formájú, lipofil hatóanyagot, így nemi hormonokat vagy nemi hormonok kombinációit tartalmazó gyógyszerkészítmény képezi. Ezeknek a hormonoknak természetes formái különösen alkalmasak az említett gyógyszerkészítmény céljaira.

A progeszteron és a 17β -ösztradiol a legaktívabb természetes humán nemi hormon. Nagy elsődleges felszívódási hatásból (first pass effect) származó erősen korlátozott perorális hatásosságuk miatt ezeket a természetes nemi hormonokat gyakorlatilag minden orvosi alkalmazásra szintetikus és félszintetikus származékokkal helyettesítik. Ismeretes azonban a szakirodalomból, hogy ezeknek a szintetikus származékoknak negatív mellékhatásaik vannak, különösen a fehérjeszintézisre. Ez — szintén a szakirodalom szerint — a természetes nemi hormonoknál nem áll fenn.

Fentiek miatt nyilvánvalóan és hosszú ideje igénylik a természetes nemi hormonok jobb nem-perorális készítményeit és adagolási formáit. Azon célból, hogy terápiás felhasználásuk során nagyfokú flexibilitást érhessünk el, ezeknek az adagolási formáknak a természetes nemi hormonok alacsony fiziológiai szintjeit kell biztosítaniuk, ugyanakkor meghagyva a választás lehetőségét arra, hogy a hormon adagját az egyéni terápiás igényekhez igazíthassuk.

A parenterális alkalmazás kiküszöböli a nemkívánatos elsődleges felszívódási hatást. Vannak azonban a parenterális, így az intravénás vagy intramuszkuláris gyógyszeralkalmazással

együttjáró nyilvánvaló hátrányok is, például a steril adagoló-eszköz szükségessége, a megismételt injekciók által okozott fájdalom és irritáció, valamint a fertőzés veszélyének lehetősége. Másik hátrány az, hogy a betegnek az alkalmazásnál általában szüksége van az orvos segítségére. Ezért keresték a gyógyszer beadásának olyan alternatív módjait, amelyek ugyanúgy hatásosak az elsődleges felszívódás metabolizmusának ki-küszöbölésében.

A bőrön át történő (transzdermális) gyógyszeralkalmazás, mint egy másik parenterális felhasználási mód, a bőrirritációk veszélyével jár. Úgyszintén nagyon kevés lehetőséget nyújt arra, hogy valamennyi terápiás célra és egyéni igényeknek megfelelően állíthassuk be az adagot és az alkalmazás gyakoriságát.

A fent említett felhasználási módoknak egy ígéretes alternatívája a gyógyszernek a nyálkahártyán keresztül történő alkalmazása. Azonban, miként más, nem-invazív gyógyszeres kezelés esetében is, a nyálkahártyán keresztül történő gyógyszerelésnél a biológiai hasznosíthatóság (bioavailability) nagy mértékben kiszámíthatatlan, és egyebek között a gyógyszer kémiai természetétől és a gyógyszert adagoló rendszertől függ. A következő próbálkozásokat végezték természetes nemi hormonok nyálkahártyán keresztül történő, előnyösen nazális gyógyszeralkalmazási rendszereinek kidolgozására.

Rigg és munkatársainak tanulmányában [J.Clin.Endocrinol. Metab., 45, 1261-1264 (1977)] kimutatták, hogy az ösztradiol fiziológiás nátrium-klorid-oldatos intranazális alkalmazása

nem megfelelő.

Az U.S.P. 4,383,993 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban Hussain és munkatársai a nemi hormonok vizes oldatát javasolták az oldódást elősegítő anyagként valamilyen felületaktív anyagot, így Tween 80-at tartalmazó izotóniás nátrium-klorid-oldatban. Apoláris jellege miatt ezt az adjuvánst úgy kell felfogni, hogy a hatóanyag feloldását egy monodiszperz hidrofíl rendszerben éri el. Az ilyen szolubilizáló anyagokat tartalmazó rendszerek gyakran nem felelnek meg a kívánt terápiás igényeknek. Ennek az az oka, hogy korlátolt oldódást elősegítő kapacitása miatt a szolubilizáló anyag szükséges koncentrációja a nyálkahártya irritációját okozza, vagy mint a nazális alkalmazás esetében, az alkalmazandó térfogat túlságosan nagy.

Az EP 0349091 számú európai szabadalmi leírásban azt állítják, hogy a dimetil- β -ciklodextrinnek felszívódást növelő hatású anyagként való felhasználása ösztradiollal vagy progeszteronnal együtt megfelelő gyógyszerbeadási rendszert biztosít a természetes nemi hormonok orron át történő alkalmazására. Erről a rendszerről tudott, hogy komoly hátrányokkal jár, amelyek a dimetil- β -ciklodextrin nefrotoxicitásával és hemolitikus aktivitásával kapcsolatosak. Az is várható, hogy a ciklodextrin / nemi hormon komplex rendkívül nagy komplexkötési állandója ellentétesen befolyásolhatja a gyógyszer felvételét. Ezt valóban be is bizonyították állatkísérletekben. Szublingvális és bukkális alkalmazás esetében azonban a dimetil- β -ciklodextrinnek nemi hormon készítményekben Pitha



szerint (lásd az U.S. 4,596,795 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírást) tulajdonképpen nincs befolyása a felszívódásra. Ez — ugyanazon feltaláló szerint — ellentétben áll a hormonoknak poli(β -ciklodextrin) és (hidroxipropil)- β -ciklodextrin segítségével való feloldásával készült vizes oldatokból való felvételével. Ez a feltaláló hangsúlyozza, hogy a természetes nemi hormonok feloldott formája önmagában nem biztosít hatásos gyógyszerfelvételt a nyálkahártyákon át.

Emulzió alkalmazása orron át történő felhasználásra ismeretes az EP 027097 számú európai szabadalmi leírásból. Ez a szabadalom gyógyászatilag hatásos polipeptideknek valamilyen foszfolipiddel, így egy foszfatidil-kolinnal — ami egy lecitinféleség — együttes nazális alkalmazására vonatkozik, előnyösen egy növényi olajjal elkeverve. Az így keletkező rendszer az jellemzi, hogy a vízzoldékony hatóanyag az "olaj a vízben" jellegű kétfázisú rendszer összefüggő hidrofil külső fázisában van. Az említett szabadalomban részletesen leírt lecitin a polipeptid-felvétel elősegítésében hatékony adjuvánsnak bizonyult. Növényi olaj hozzáadása hasznos az emulzió stabilizálása céljából.

A találmány célkitűzése az, hogy olyan gyógyszerkészítményekkel szolgáljon, amelyek alkalmasak a 17β -ösztradiolnak vagy a progeszteronnak, különösen a hormonok természetes formáinak vagy azok elegyeinek nyálkahártyán keresztül történő alkalmazására, az orron át adva, amely készítmények a hormonoknak a nyálkahártyán keresztül történő különösen hatásos



felszívódását biztosítják, kiküszöbölve a fent említett hátrányokat.

A találmány szerint a hatóanyagot valamilyen mesterséges vagy természetes olajban oldjuk, amely a kétfázisú rendszer össze nem függő belső fázisát alkotja, és amely rendszert az jellemzi, hogy az össze nem függő lipofil fázis a készítménynek nyálkahártya-felületekre való alkalmazása esetén nem érintkezik közvetlenül a hidrofil nyálkahártyával, továbbá, hogy növeli a készítménybe bedolgozott gyógyszerek lipofil jellegét. Ez az emulzió meglepő módon biztosítja a lipofil cseppekben oldott természetes nemi hormonok hatásos és gyors felvételét.

Felhasználhatunk mesterséges vagy természetes olajokat vagy azok keverékeit. A természetes olajok példáuliként a közepes lánchosszúságú triglicerideket említhetjük.

A nemi hormonok hatásos felvétele ellentétben áll a nyálkahártyán keresztül történő gyógyszeralkalmazás valamennyi eddig leírt formázott készítményeinél tapasztaltakkal. Az ilyen készítmények közös jellegzetességként általában javítják a hidrofilitást hidrofób gyógyszerek esetében, és/vagy azonnali és közvetlen érintkezést biztosítanak a nyálkahártyával az alkalmazandó hidrofil gyógyszerek esetében.

A fentiekben említett előnyökön kívül a találmány szerinti készítményekből a nemi hormonok felszívódását nem befolyásolja az emulgeáló ágens, és ez nem korlátozódik az ösztradiol vagy progeszteron különálló készítményeire. Következésképpen, a természetes nemi hormonok alkalmazhatók meghatározott kom-



binációk formájában is.

A találmány szerinti készítmények előállíthatók a kétfázisú emulzió-rendszerek szokásos előállítási módszereivel.

A progeszteron és/vagy 17β -ösztradiol nemi hormonokat feloldjuk a felhasználandó olajban. Az olajos fázist elegyítjük a vizes fázissal és az egyéb komponensekkel további feldolgozás céljaira. Nagy diszperzitásfokú, stabil rendszer biztosítása céljából az össze nem függő lipofil belső fázis cseppjeit $10\ \mu\text{m}$ -nél kisebb, előnyösen $5\ \mu\text{m}$ -nél kisebb maximális méretre csökkentjük. Erre a célra nagy nyíróerejű keverőt, és azután nagy nyomóerejű homogenizálót használhatunk.

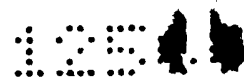
A készítmények általában a következő komponenseket tartalmazzák:

1. A nemi hormonokat olyan koncentrációban, hogy egy adaggal $3\ \mu\text{g}$ és $0,5\ \text{mg}$ közötti mennyiségű 17β -ösztradiol és/vagy $0,1\ \text{mg}$ és $10\ \text{mg}$ közötti mennyiségű progeszteront biztosítsanak.

2. Valamilyen mesterséges vagy természetes olajat vagy ezek elegyeit a teljes készítmény tömegére vonatkoztatott 5% és 50% közötti koncentrációban. Az olajat vagy olajkeverékeket az jellemzi, hogy abban/azokban az ösztradiol oldékonysága legalább 0,5 tömeg%, a progeszteroné pedig legalább 2 tömeg%.

3. Tojás- vagy szójalecitin vagy ezek elegyei 0,5 tömeg% és 10 tömeg% közötti mennyiségben.

A lecitint előre feloldhatjuk valamilyen "használatra kész" típusú olajos folyadékban, amelynek főkomponensét közepes lánchosszúságú trigliceridek, például kaprilsav-/kaprin-



sav-trigliceridek és azok elegyei képezik.

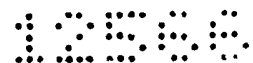
4. Adott esetben az emulziórendszer fizikai stabilitásának javítása céljából valamilyen további, nemionos emulgeálószer, így Tween 80-at, Pluronic F68-at, Brij 96-ot, Cremophor EL-t vagy Hs 15 oldatot is adunk a rendszerhez. Ennek a nemionos felületaktív anyagnak a koncentrációját korlátozza az, hogy alkalmas legyen az orron át történő alkalmazásra, ami előnyösen körülbelül 2 tömeg%.

5. Adott esetben kis mennyiségben olyan komponenseket is adhatunk a készítményhez, amelyeknek az a célja, hogy azt az orrnyálkahártya fiziológiai igényeihez igazítsuk. Az ilyen adalékok lehetnek tartósítószer, így benzalkónium-klorid vagy klór-hexidin-acetát/-glükonát; izotóniás oldat képzése céljából adott ágensek, így glicerin, szorbit, mannit, xilit vagy nátrium-klorid; komplexképző ágensek, így etilén-diamin-tetraecetsav-nátriumsó (EDTA-Na); és/vagy duzzasztószer, így (hidroxipropil)-metil-cellulóz vagy karbomer.

1. példa:

Az orrban alkalmazott (nazális) készítmény. A tömegek g-ban megadva. Az egységadag 6,00 mg-ot tartalmazó 0,5 ml.

Progeszteron	1,2
Miglyol ^R 812N	47,3
Szójalecitin	1,95
0,01 M nátrium-hidroxid-oldat	18,0
Etilén-diamin-tetraecetsav-nátriumsó	0,1
Glicerin	1,1
Vízzel kiegészítve	100 ml-re



2. példa:

Nazális készítmény. A tömegek g-ban megadva. Az egységa-
dag 0,34 mg ösztradiolt tartalmazó 0,5 ml.

Ösztradiol	0,068
Miglyol ^R 812N	47,3
Szójalecitin	1,95
0,01 M nátrium-hidroxid-oldat	18,0
Etilén-diamin-tetraecetsav-nátriumsó	0,1
Glicerín	1,1
Vízzel kiegészítve	100 ml-re

3. példa:

Nazális készítmény. A tömegek g-ban megadva. Az egységa-
dag 0,34 mg ösztradiolt és 6,00 mg progeszteront tartalmazó
0,5 ml.

Ösztradiol	0,068
Progeszteron	1,2
Miglyol ^R 812N	47,3
Szójalecitin	1,98
0,01 M nátrium-hidroxid-oldat	18,0
Etilén-diamin-tetraecetsav-nátriumsó	0,1
Glicerín	1,1
Vízzel kiegészítve	100 ml-re

4. példa:

Nazális készítmény. A tömegek g-ban megadva. Az egységa-
dag 0,2312 mg ösztradiolt és 4,08 mg progeszteront tartalmazó
0,34 ml.

Ösztradiol	0,068
Progeszteron	1,2
Miglyol ^R 812N	47,3
Szójalecitin	1,95
0,01 M nátrium-hidroxid-oldat	18,0
Etilén-diamin-tetraecetsav-nátriumsó	0,1
Glicerín	1,1
Vízzel kiegészítve	100 ml-re

5. példa:

Nazális készítmény. A tömegek g-ban megadva. Az egységszá-
dag 0,34 mg ösztradiolt és 6,00 mg progeszteront tartalmazó
0,62 ml.

Ösztradiol	0,055
Progeszteron	0,967
Miglyol ^R 812N	34,1
Tojáslecitin	1,36
Glicerín	1,6
Vízzel kiegészítve	100 ml-re

6. példa:

Nazális készítmény. A tömegek g-ban megadva. Az egységszá-
dag 0,34 mg ösztradiolt és 6,00 mg progeszteront tartalmazó
0,5 ml.

Ösztradiol	0,068
Progeszteron	1,2
Miglyol ^R 812N	47,3



Szójalecitin	1,95
0,01 M nátrium-hidroxid-oldat	18,0
Etilén-diamin-tetraecetsav-nátriumsó	1,1
Glicerin	1,1
Tween ^R 80	1,1
Vízzel kiegészítve	100 ml-re

Kísérleti eredmények:

A találmány szerinti készítményeknek az ismert készítményekkel szembeni fölényét in vivo kísérletek sorozatában bizonyítjuk.

Az egyes készítményeket két hővel sterilizált üvegpalackba töltjük. A permetező műveletekhez adapterekkel ellátott polimer szivattyúrendszereket használunk.

Az adagoló befúvó palackok megtöltése után a hatóanyagnak egy fújással leadott mennyiségét nagynyomású folyadékkromatográfiás (HPLC) analitikai módszerrel határozzuk meg. Az adagolás pontosságát a befúvások 10-szeri megismétlésével és a hatóanyag mennyiségének minden egyes kilökődés alkalmával való mérésével kísérletileg határozzuk meg.

Az ösztradiol/progeszteron orron át történő felvételének állatmodelljét az alábbiakban írhatjuk le:

A kísérletekhez használt állatok vegyes fajtájú felnőtt juhok. Az állatokat állandó állatorvosi felügyelet alatt tartjuk.

Mielőtt a hatóanyagot az egyes állatoknál alkalmaznánk, az adagoló palackból öt kifújást végzünk. Közvetlenül ezután



az állatoknak mindkét orrlyukába egy-egy befűjást végzünk.

Vérmintákat váltakozva veszünk a nyaki vénákból. A gyógyszer alkalmazása előtt minden egyes állatból referenciamintát veszünk. A gyógyszer alkalmazása után 5, 10, 20, 30, 40, 60, 90, 120, 180 és 300 perccel vesszük a mintákat. A mintákat szobahőmérsékleten 40 percig koagulálni hagyjuk, utána centrifugáljuk, és hűtőszekrényben tartjuk a szérum gyűjtéséig. A szérumot $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on tartjuk.

Minden egyes készítményt négy állatnál alkalmazunk.

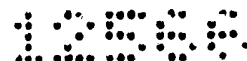
Az analitikai módszer: A hormonkoncentrációnak a szérum-mintákban való meghatározására enzimátikus immunvizsgálati módszert használunk. A mérési tartomány ösztradiol esetében 0-1500 pmol/liter, illetve 0-4086 pg/ml, progeszteron esetében pedig 0-160 nmol/liter, illetve 0-50,3 ng/ml.

Az adatok statisztikai feldolgozása: a görbe alatti területet (AUC) az utolsó adatpontra vonatkoztatva a trapezoid szabály szerint számoljuk ki (az idő: 0-300 perc). Az átlagos tartózkodási idő (MRT) kiszámolásánál az átlagos időértékeket alkalmazzuk (0-244 perc). A számításokat minden egyes alkalommal az átlagos érték és a standard deviáció kiszámítása céljából végezzük.

Az állatmodell-kísérletek első sorozatában azt találtuk, hogy a találmány szerint formázott nemi hormonoknál — vagyis ahol a természetes nemi hormonok az "olaj a vízben" diszperz rendszer össze nem függő fázisában vannak oldva — mindkét nemi hormon felszívódási kinetikai jellegzetességei csaknem azonosak a tisztán hidrofil rendszerekre alapozott készítményeké-

vel. Továbbá, a találmány szerint formázott hormonok orron át történő alkalmazása után a koncentráció/idő vér-profil hasonló a természetes nemi hormonok oldott formáinak intravénás alkalmazása után kapott profilhoz.

A szakirodalom szerint a nemi hormonok olajos oldatainak intramuszkuláris alkalmazását nyújtott idejű gyógyszerfelszabadulás elérése céljából végzik. Ezért várható, hogy egy "olaj a vízben" típusú emulziórendszer használata, belevitt lipofil hatóanyagokkal, ez esetben nemi hormonokkal, lapos, de nyújtott idejű felszívódási kinetikai görbét eredményez, ha a hatóanyagokat a szervezet egyáltalán felveszi. A fenti kísérleti eredmény, amely ezzel ellentétben áll, nem volt várható, figyelembe véve, hogy a szakirodalom szerint folyékony készítmények tartózkodási ideje az orrüregben a nyálkahártyaszövet csillómozgása miatt néhány percre korlátozódik.



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

1. Hatóanyagként progeszteronra és/vagy 17β -ösztradiolra alapozott, nyálkahártyán keresztül történő alkalmazásra szánt gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy a hatóanyag egy olaj-víz kétfázisú rendszer össze nem függő belső fázisát képező olajban van oldva.

2. Egy 1. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy a progeszteronnak és a 17β -ösztradiolnak legalább az egyike természetes nemi hormon.

3. Egy 1. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy az olaj valamilyen természetes olaj.

4. Egy 1. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy az olaj valamilyen mesterséges olaj.

5. Egy 1. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy az olaj egy természetes olaj és egy mesterséges olaj keveréke.

6. Egy 1. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy a progeszteron oldhatósága az olajos fázisban legalább 2 tömeg%.

7. Egy 1. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy a 17β -ösztradiol oldhatósága az olajos fázisban legalább 0,5 tömeg%.

8. Egy 1. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy 3 μg -tól 0,5 mg-ig terjedő mennyiségű ösztradiolt és 0,1 mg-tól 10 mg-ig terjedő mennyiségű progeszteront tartalmaz.



9. Egy 1. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy orron át alkalmazzuk.

10. Egy 1. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy a hatóanyaggal/hatóanyagokkal együtt gyógyászatilag elfogadható segédanyagokat is tartalmaz.

11. Egy 1. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény egységadag formában.

12. A progeszteron és/vagy 17 β -ösztradiol felhasználása egy 1. igénypont szerinti, nyálkahártyán keresztül alkalmazott, gyógyszerkészítmény előállítására.

13. A progeszteron és/vagy 17 β -ösztradiol felhasználása egy 1. igénypont szerinti, orron át alkalmazott gyógyszerkészítmény előállítására.

14. Eljárás egy 1. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény előállítására, azzal jellemezve, hogy progeszteront és/vagy 17 β -ösztradiolt oldunk valamilyen olajos fázisban, és így egy nyálkahártyán át történő alkalmazásra szánt "olaj a vízben" kétfázisú rendszer belső fázisát kapjuk.

15. Eljárás egy 1. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény előállítására, azzal jellemezve, hogy az olajos fázist elegyítjük a vizes fázissal.

Li
Vin —

A meghatalmazott:

Beliczay László
székhelyi ügyintéző
az HYP Kft. Székhelyén
Székhelyi ügyintéző
H-1062 Budapest, Apáczky út 113.
Telefon: 34-47-111, fax: 34-24-323