(19)

SUOMI - FINLAND
(FI)

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

(10) **FI 950459 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 950459

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification
A61K 31/47
A61K 47/28

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **02.02.1995**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **02.02.1995**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **04.08.1995**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

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

03.02.1994 FR 9401195

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **Sanofi-Synthélabo,** 174 Avenue de France, 75013 Paris, RANSKA, (FR)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Andre, Frederic,** France, RANSKA, (FR)
2 • **Avril, Veronique,** France, RANSKA, (FR)
3 • **Montel, Jean,** France, RANSKA, (FR)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Argatrobaanin konsentroituja vesiliuoksia

Koncentrerade vattenlösningar av argatroban

Argatrobaanin konsentroituja vesiliuoksia

Esillä olevan keksinnön kohteena on uusi galeeninen argatrobaanikoostumus.

Argatrobaani, joka on trombiinin synteettinen inhibiittori, on veteen niukkaliukoinen yhdiste (noin 1 mg/ml). Kuitenkin tietyissä terapeuttisissa indikaatioissa tarvittavat annostukset edellyttävät useampien satojen millilitrojen antamisen päivässä argatrobaanin ollessa yksinkertaisen vesiliuoksen muodossa.

Antotilavuuksien rajoittamiseksi voidaan käyttää tiettyjä aineita, jotka mahdollistavat liuosten pitoisuuden nostamisen.

On tutkittu esimerkiksi mahdollisuutta pienten etanoli-, propyleeniglykoli- tai polyetyleeniglykolimäärienkäyttämiseksi, tai pinta-aktiivisten aineiden kuten sorbitaaniesterit tai risiiniöljyn polyoksietyloidut johdannaiset.

Tietyt näistä aineista ovat tehneet mahdolliseksi argatrobaanin liukoisuuden nostamisen.

Kuitenkin kaikilla saaduilla liuoksilla vaikeita paikallisen siedon ongelmia ja/tai yliherkkyystyypin yleisreaktioita on esiintynyt.

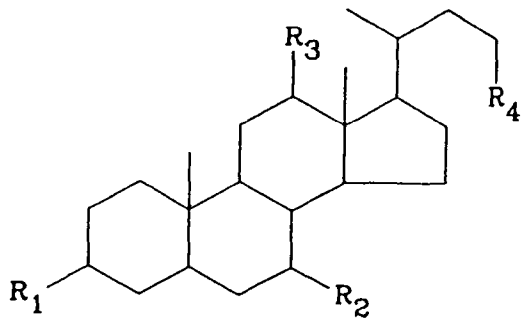
Uusi galeeninen argatrobaanikoostumus, jossa sen liukoisuutta veteen on parannettu, on siksi kehitetty käyttämällä sekamiselliteknikkaa.

Tässä koostumuksessa argatrobaaniin yhdistetään misellejä muodostava aine ja lipidiaine, kuten fosfatidi.

Se voi samoin sisältää lisäaineita, joita tavanomaisesti käytetään nestemäisten farmaseuttisten muotojen valmistuksessa, kuten osmolaarisuutta sääteleviä aineita, puskurointiaineita, hapetuksenestoaineita ja säilytysaineita, tai lisäaineita, jotka ovat tarpeen kuivatun muodon valmistamiseksi (joka kuivattu muoto saadaan kylmäkuivaa-

malla, muodostamalla sumute, atomisoinnilla jne.), josta rekonstituoimalla saadaan nestemäinen muoto.

Misellejä muodostavina aineina käytetään esimerkiksi koolihappojohdannaisia, joiden yleinen kaava on (I):



(I)

jossa R_1, R_2 ja R_3 ovat kukin toisistaan riippumatta vetyatomi, hydroksiryhmä tai eksosyklinen ketoryhmä ja R_4 on karboksiryhmä tai karboksiryhmä, joka on sitoutunut amidisidoksen välityksellä aminohapon aminoryhmään,

ja jotka voivat sisältää yhden tai kaksi kaksoissidosta steroidirungossa, esimerkiksi asemissa 7 - 8, 11 - 12 tai 9 - 11.

Tarkemmin ottaen käytetään kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa R_1:llä, R_2:lla, R_3:lla ja R_4:llä on seuraavat arvot:

R_1, R_2, R_3 = OH, R_4 = COOH,
R_1, R_2, R_3 = OH, R_4 = CONH-CH_2-COOH,
R_1, R_2, R_3 = OH, R_4 = CONH-CH_2-CH_2-SO_3H,
R_1, R_3 = OH, R_2 = H, R_4 = COOH,
R_1, R_3 = OH, R_2 = H, R_4 = CONH-CH_2-COOH,
R_1, R_3 = OH, R_2 = H, R_4 = CONH-CH_2-CH_2-SO_3H,
R_1, R_2 = OH, R_3 = H, R_4 = COOH,
R_1, R_2 = OH, R_3 = H, R_4 = CONH-CH_2-COOH,
R_1, R_2 = OH, R_3 = H, R_4 = CONH-CH_2-CH_2-SO_3H.

Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä voidaan samoin käyttää suolojen muodossa, erityisesti alkalimetallisuoloina, edullisesti natriumsuoloina.

Lipidiaineina käytetään erityisesti seuraavia yhdisteitä:

fosfatidyylikoliinit,
fosfatidyylietanoliamiini,
fosfatidyyli-inositoli,
fosfatidyyliseriinit,
difosfatidyyliglyseroli,
glyseriinieetterifosfatidit,
plasmalogeenit,
sfingomyeliini
sulfatidit ja monoglyseridit,

edullisesti fosfatidejä, ja erityisemmin fosfatidyylikoliineja.

Misellejä muodostava aine voi olla seos kahta tai useampaa koolihappojohdannaista. Voidaan samoin käyttää kahden tai useamman lipidiaineen seosta.

Moolisuhde lipidiosan (puhdas yhdiste tai seos) ja misellejä muodostavan osan (puhdas yhdiste tai seos) välillä voi olla 0,1/1 - 2/1, jolloin tämä suhde on edullisesti 0,5/1 - 1,5/1.

Misellejä muodostavan aineen loppupitoisuus keksinnön mukaisessa farmaseuttisessa koostumuksessa sen vaihdellessa halutun argatrobaanipitoisuuden funktiona on yleensä 0,01 - 0,5 M.

Keksinnön mukaiset argatrobaaniliuokset voidaan valmistaa seuraavilla menetelmillä.

1. Kaikki aineosat liuotetaan veteen kiivaasti sekoittaen.

2. Sekamiselliaineosat liuotetaan enemmän tai vähemmän laimennettuun orgaaniseen liuottimeen, minkä jälkeen liuotin haihdutetaan eroon, jäännös lietetään veteen, johon on mahdollisesti lisätty muut täyteaineet, jotka ovat tarpeen pH:n, osmolaarisuuden säätämiseksi, ja/tai tarvitaan liuoksen stabiilisuuden vuoksi, minkä jälkeen

lopuksi mukaan sisällytetään argatrobaani samalla sekoittaen.

3. Argatrobaani ja miselliaineosat liuotetaan orgaaniseen liuottimeen, minkä jälkeen liuotin haihdutetaan eroon ja jäännös lietetään veteen, johon on mahdollisesti lisätty muut täyteaineet kohdassa 2 mainitun mukaisesti.

Näin saatujen liuosten argatrobaanipitoisuus on yli 1 mg/ml, ja erityisemmin 1 mg/ml - 21 mg/ml.

Liuokseen, joka on saatu jollain edellä kuvatulla menetelmällä, voidaan lisätä yhtä tai useampaa ainetta kuten ooseja, oligosakkarideja, polyalkoholeja, aminohappoja, polymeerejä kuten polyvinyylipyrrolidoni, gelatiini, dekstraani, albumiini jne., pitoisuuksina 0,1 - 20 %.

Valmiste kuivataan sitten atomisoimalla tai kylmäkuivaamalla.

Näin saatu kiinteä materiaali, jota säilytetään tiiviissä astiassa kontrolloidussa ilmakehässä, liuotetaan käyttöajankohtana lisäämällä sopivaa liuotinta kuten vettä ruiskevalmisteita varten.

Näin saadaan kirkas liuos, jossa pitoisuus on 1 - 21 mg/ml.

Seuraavat esimerkit havainnollistavat esillä olevaa keksintöä.

Esimerkki 1

1,2 g puhdistettua munalesitiiniä, 0,7 g natriumglykokolaattia ja 0,125 g argatrobaania liuotetaan 75 mg:aan 95-%:ista etanolia magneettisekoittajan avulla sekoittaen. Sitten etanoli haihdutetaan alipaineessa pois, minkä jälkeen jäännös lietetään samalla sekoittaen ympäristön lämpötilassa 25 ml:aan 0,06 M fosfaattipuskuria (pH = 6). Saadaan kirkas liuos, jossa pitoisuus on 5 mg/ml.

Tämä liuos on säilytettynä 4 °C:ssa stabiili useita viikkoja.

Esimerkki 2

0,750 g puhdistettua munalesitiiniä ja 0,490 g natriumglykokolaattia liuotetaan 10 ml:aan 95-%:ista etanolia. Liuotin haihdutetaan eroon alipaineessa, minkä jälkeen jäännös liuotetaan 15 ml:aan 0,06 M fosfaattipuskuria (pH = 6) ja lisätään 0,100 g argatrobaania kiivaasti sekoittaen. Sekoittamista jatketaan muutaman tunnun ajan kuplittaen seokseen vetyä, minkä jälkeen tilavuus säädetään 20 ml:ksi lisäämällä fosfaattipuskuria. Saadaan liuos, jossa pitoisuus on 5 mg/ml.

Esimerkki 3

Esimerkin 2 menetelmän mukaan valmistetaan liuos, joka sisältää 0,1 M natriumglykokolaattia ja 0,1 M fosfatidyylikoliinia, minkä jälkeen siihen lisätään ylimäärin argatrobaania, suspensiota sekoitetaan 48 tunnin ajan, minkä jälkeen se suodatetaan membraanin läpi, jonka huokoskoko on 0,22 µm. Saadaan liuos, jossa pitoisuus on 11,3 mg/ml.

Esimerkki 4

Esimerkin 3 menetelmän mukaan käyttäen liuosta, joka sisältää 0,075 M natriumglykokolaattia, saadaan liuos, jossa pitoisuus on 9 mg/ml.

Esimerkki 5

Esimerkin 3 menetelmän mukaan käyttäen liuosta, joka sisältää 0,15 M natriumglykokolaattia ja 0,15 M fosfatidyylikoliinia, saadaan liuos, jossa pitoisuus on 16,9 mg/ml.

Esimerkki 6

Esimerkin 3 menetelmän mukaan käyttäen liuosta, joka sisältää 0,15 M fosfatidyylikoliinia ja 0,15 M natriumtaurokolaattia, saadaan liuos, jossa pitoisuus on 13 mg/ml.

Esimerkki 7

Esimerkin 3 menetelmän mukaan käyttäen 0,15 M seosta, joka sisältää 65 % natriumtaurokolaattia ja 35 % nat-

riumglykokolaattia ja 0,15 M fosfatidyylikoliinia, saadaan liuos, jossa pitoisuus on 20,6 mg/ml.

Esimerkki 8

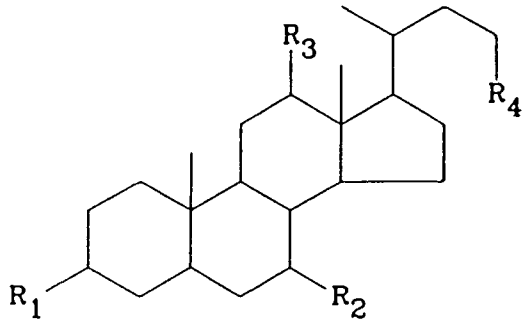
Esimerkin 3 menetelmän mukaan käyttäen 0,15 M natriumtaurokolaattia ja 0,15 M seosta, jossa on fosfatidyylikoliinia ja fosfatidyylietanoliamiinia (suhteessa 8,5/1), saadaan liuos, jossa pitoisuus on 20,1 mg/ml.

Keksinnön mukaisia argatrobaaniliuoksia voidaan antaa ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti, oraalisesti, nenän kautta, silmään tai silmän taakse.

Patenttivaatimukset

1. Argatrobaanin konsentroitu vesiliuos, t u n n e t t u siitä, että se sisältää argatrobaania, yhtä tai useampaa misellejä muodostavaa ainetta ja yhtä tai useampaa lipidiainetta.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen liuos, t u n n e t t u siitä, että misellejä muodostava aine valitaan koolihappojohdannaisista, joiden yleinen kaava on (I):



(I)

jossa R_1, R_2 ja R_3 ovat toisistaan riippumatta kukin vetyatomi, hydroksiryhmä tai eksosyklinen ketoryhmä ja R_4 on karboksiryhmä tai karboksiryhmä, joka on sitoutunut amidisidoksella aminohapon aminoryhmään,

ja jotka voivat sisältää yhden tai kaksi kaksoissidosta steroidirungossa.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen liuos, t u n n e t t u siitä, että koolihappojohdannainen on alkalimetallisuolan muodossa.

4. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 3 mukainen liuos, t u n n e t t u siitä, että lipidiaine on fosfatidi.

5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen liuos, t u n n e t t u siitä, että fosfatidi on fosfatidyylikoliini.

6. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 5 mukainen liuos, t u n n e t t u siitä, että se sisältää täyteaineita, joita tavanomaisesti käytetään nestemäisten farmaseuttisten muotojen valmistuksessa tai kuivattujen farmaseuttis-

ten muotojen valmistuksessa, joista saadaan rekonstituoimalla nestemäisiä muotoja.

7. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 6 mukainen liuos, t u n n e t t u siitä, että moolisuhde lipidiaineen ja misellejä muodostavan aineen välillä on 0,1/1 - 2/1.

8. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 7 mukainen liuos, t u n n e t t u siitä, että misellejä muodostavan aineen pitoisuus on 0,01 - 0,5 M.

9. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 8 mukainen liuos, t u n n e t t u siitä, että argatrobaanipitoisuus on 1 mg/ml - 21 mg/ml.

10. Liuos, t u n n e t t u siitä, että se valmistetaan käyttöajankohtana kiinteästä materiaalista, joka on saatu atomisoimalla tai kylmäkuivaamalla kokonaisuudessaan tai osittain jonkin patenttivaatimuksen 1 - 9 mukaisen liuoksen aineosat.