



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(21) Broj prijave:

HR P20020148A A2

HR P20020148A A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. Cl.⁷: **A 61 K 9/14**
A 61 K 9/48
A 61 K 31/20

(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 15.02.2002.

(43) Datum objave prijave patenta u HR: 31.12.2003.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/IB01/00581

Datum podnošenja međunarodne prijave 09.04.2001.

(87) Broj međunarodne objave: WO 01/95886

Datum međunarodne objave 20.12.2001.

(31) Broj prve prijave: 596/DEL/00

(32) Datum podnošenja prve prijave: 16.06.2000.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: IN

(71) Podnositelj prijave:

(72) Izumitelji:

Ranbaxy Laboratories Limited, 19 Nehru Place, 110019 New Delhi, IN
Abha Pant, 1009 Ravens Crest Drive, Plainsboro, 08536 NJ, US
Inderdeep Bhatia, E-116, Masjid Moth, Greater Kailash-III, 110048 New Delhi, IN

Sunilendu Bhushan Roy, 235-B, Anoop Nagar, Madhya Pradesh, 452008 Indore, IN

Rajiv Malik, 6-B, Pocket B, Gangotri Enclave, Alaknanda, 110019 New Delhi, IN

(74) Punomoćnik:

Silvije HRASTE, Zagreb, HR

(54) Naziv izuma: **OBLIK BIORASPOLOŽIVE DOZE IZOTRETINOINA**

(57) Sažetak: Ovaj se izum odnosi na bioraspoloživi farmaceutski pripravak 13-cis kiseline vitamina A (također poznate kao 13-cis retinoična kiselina i izotretinoin) te postupak priprave iste. 13-cis kiselina vitamina A je tvar relativno netopljiva u vodi koja se raspada ako je izložena svjetlu i atmosferskom kisiku. Zbog svoje nestabilnosti i relativne netopljivosti, teško se postiže bioraspoloživost lijeka nakon oralne primjene te je oduvijek predstavljala izazov za razvojnog farmaceuta. Stoga bi bilo poželjno dobiti takav dozirni oblik u kojem je lijek stabilan i predvidljive bioraspoloživosti.

HR P20020148A A2

OPIS IZUMA**Područje izuma**

Ovaj izum odnosi se na bioraspoloživi farmaceutski pripravak 13-cis kiseline vitamina A (također poznate kao 13-cis retinoična kiselina i izotretinoin) te na postupak pripreme iste. 13-cis kiselina vitamina A je tvar relativno netopljiva u vodi koja se raspada ako je izložena svjetlu i atmosferskom kisiku. Zbog svoje nestabilnosti i relativne netopljivosti, nakon oralne primjene teško se postiže bioraspoloživost lijeka, te je oduvijek predstavljala izazov za razvojnog farmaceuta. Stoga bi bilo poželjno dobiti takav dozirni oblik u kojem je lijek stabilan i predvidljive bioraspoloživosti.

Pozadina izuma

US Pat br. 4,464,394 patentiran od Hoffmann LaRoche Inc. opisuje pripravke i postupke uporabe 13-cis kiseline vitamina A prilikom razvoja epitelnih karcinoma kože, gastrointestinalnog trakta, respiratornog trakta, odnosno genitourinarnog trakta. Međutim, u ovom patentu dan je samo općeniti opis pripravka i nisu objavljeni podaci o bioraspoloživosti djelatne tvari u pripravku.

Europski patent br. 184942 patentiran od Ortho Pharmaceutical Corp. opisuje farmaceutske pripravke koji imaju manje od 22% sadržaja voska što predstavlja kritično ograničenje ovog patenta, jer veći udjeli voska smanjuju bioraspoloživost. Veličina čestica tvari također je smanjena na manje od 12 μm prije ugradnje u formulaciju. Navedeni ciljevi vezani uz bioraspoloživost postižu se kontroliranjem veličine čestica i sadržajem voska. S obzirom da visoke koncentracije 13-cis vitamina A mogu prouzročiti smanjenu vidljivost noću i kornealne mrežice, mikroniziranje do oblika praška može biti opasno jer to zahtjeva dosta rukovanja sa suhim praškom. Nadalje, rukovanje izotretinoinom na sobnoj temperaturi uz atmosferski kisik može dovesti do njegovog raspada, jer je on iznimno nestabilna tvar.

Bit izuma

Predmet ovog izuma je rješavanje problema povezanih s prijašnjom strukom te osiguravanje postupka koji upotrebljava uvjete pogodne s obzirom na komercijalnu isplativost i operativnu sigurnost.

Preciznije, ovaj se izum odnosi na postupak pravljenja bioraspoložive formulacije 13-cis kiseline vitamina A u obliku kapsula, koji obuhvaća stupnjeve (a) miješanja djelatne tvari s nosačem kako bi nastala ljekovita pasta, (b) mljevenje ljekovite paste kako bi se postigla veličina čestica manja od 300 μm , te (c) miješanje mljevene ljekovite paste s tvari za suspendiranje, te po mogućnosti s nosačem i ostalim farmaceutski prihvatljivim pomoćnim tvarima.

Primijećeno je da je veličina čestica kritična za postizanje bioekvivalencije nasuprot komercijalno dostupne formulacije izotretinoina na tržištu koja se prodaje pod komercijalnim nazivom "Accutane". U pogodnim izvedbama ovog izuma veličina čestica 13-cis kiseline vitamina A u ljekovitoj pasti manja je od 275 μm . Veličina površine djelatne tvari u pasti varira između 0,05 - 0,3 m^2/g . Ljekovita se pasta melje pomoću konvencionalno poznatih tehnika, kao što su kuglično mljevenje, koloidno mljevenje itd.

Nosač koji se rabi u skladu s ovim izumom može biti odabran iz skupine koju čine ulje kikirikija, sojino ulje, ulje sezama, mineralno ulje, ulje pamučnih sjemenki, polietilenglikol i njihove smjese.

Tvar za suspendiranje koja se rabi u skladu s ovim izumom je smjesa voskova koja uključuje 1 dio hidriranog sojinog ulja, 1,2 dijela bijelog voska i 4,2 dijela hidriranog biljnog ulja. Tvar za suspendiranje rabi se u količini većoj od 30% ukupne količine formulacije. Pogodnije je da se tvar za suspendiranje rabi u količinama između 30-40% od ukupne mase formulacije.

Nadalje, formulacija ovog izuma može sadržavati odgovarajuće farmaceutske pomoćne tvari poput antioksidansa i tvari koje tvore kelate.

Antioksidansi koji se upotrebljavaju u ovom izumu mogu se odabrati iz skupine koju čine α -tokoferol, butilirani hidroksianisol (BHA), butilirani hidroksitoluen (BHT), askorbil palmitat i propil galat. Tvari koje tvore kelate mogu se odabrati između dinatrijeve soli EDTA i kalcijeve dinatrijeve soli EDTA.

Ispitivanja su provedena kako bi se odredili učinak veličine čestica na bioraspoloživost 13-cis kiseline vitamina A u formulacijama ovog izuma. Razine lijeka u krvi uspoređene su s razinama komercijalno dostupnih formulacija 13-cis kiseline vitamina A prodavanih u obliku mekih želatinskih kapsula, pod komercijalnim nazivom "Accutane". Površina ispod krivulje vremenske ovisnosti koncentracije (13-cis kiseline vitamina A) plazmi u (AUC) određena je između nultog vremena i vremena "t" čime su dobivene AUC_(0-t) vrijednosti, te se tada ekstrapolira do beskonačnosti (∞) kako

bi se izračunala vrijednost kada više nema lijeka u plazmi. Ta se vrijednost naziva $AUC_{(0-\infty)}$. Vršna koncentracija u plazmi (C_{maks}) također je određena za svaki subjekt nakon svakog tretmana.

Iscrpni opis izuma

Nadalje, slijedeći primjeri ilustriraju izum, te nisu zamišljeni da ograničavaju područje izuma.

Meke želatinske kapsule pripremljene su kao što je opisano u Tablici 1.

Tablica 1

	Količina (mg)
Izotretinoin	40
Smjesa voskova*	97,86
Butilirani hidroksitoluen	0,032
Dinatrijeva sol EDTA	0,160
Sojino ulje	181,0
Ukupno	320,0

*Smjesa voskova sastoji se od hidriranog sojinog ulja, bijelog voska i hidriranog biljnog ulja u omjeru 1:1,2:4,2.

Izotretinoin pomiješa se sa sojinim uljem kako bi nastala 25%-tna disperzija ili ljevakovita pasta. Ljevakovita se pasta melje te se nakon toga određuje veličina čestica djelatne tvari u pasti. Tada se u ljevakovitu pastu doda preostala količina nosača (sojino ulje), smjesa voskova i ostalih sastojaka te se ona miješa. Tako pripravljena formulacija upotrebljava se za ispitivanje učinka veličine čestica na bioraspoloživost lijeka, pri čemu su svi ostali parametri formulacije konstantni.

PRIMJER 1

U ljevakovitoj pasti 90% čestica djelatne tvari je veličine manje od 240 μm , te 50% manje od 118 μm . Vanjska površina djelatne tvari u pasti varira između 0,06 - 0,13 m^2/g .

Formulacija je podvrgnuta dvostrukom unakrsnom ispitivanju vezano uz bioekvivalenciju u odnosu na Accutane (koji predstavlja referentni proizvod). Sedamnaest normalnih muškaraca uključeni su u ispitivanje. Cjelokupni uzorci krvi uzimaju se u odabranim trenucima nakon svakog pojedinačnog tretmana. Razine lijeka u krvi i za probu i za standard određuju se i uspoređuju vezano uz dva kritična parametra AUC i C_{maks} (Tablica 1.1). Probu predstavlja formulacija pripravljena prema ovom izumu, a standard predstavlja formulacija 13-cis kiseline vitamina A koja se prodaje pod komercijalnim nazivom "Accutane".

Tablica 1.1

	$AUC_{(0-t)}$	$AUC_{(0-\infty)}$	C_{maks} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
Proba/Standard (%)	110	108	107,8

PRIMJER 2

Dok su svi ostali parametri konstantni, povećava se prosječna veličina čestica djelatne tvari u pasti tako da je do 90% čestica veličine do 276 μm , a 50% do 169 μm , dok vanjska površina iznosi između 0,05 - 0,18 m^2/g .

Ta se formulacija podvrgava ispitivanju bioekvivalencije kod 19 zdravih muškaraca. Uzorci krvi uzimaju se u odabranim trenucima, u uzorcima plazme ispituje se 13-cis kiselina vitamina A kako bi se odredili AUC i C_{maks} u usporedbi s "Accutan-om". Rezultati prikazani u Tablici 2.1

Tablica 2.1

	$AUC_{(0-t)}$	$AUC_{(0-\infty)}$	C_{maks} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
Proba/Standard (%)	76,72	80,60	84,64

PRIMJER 3

U slijedećem pokusu veličina čestica se smanji kako bi se ispitao taj efekt na bioraspoloživost djelatne tvari u usporedbi s "Accutan-om".

Veličina čestica djelatne tvari u pasti smanji se tako da je do 90% čestica veličine manje od 131 μm te 50% manje od 52,4 μm . Vanjska površina je između 0,20 m^2/g .

Ispitivanju bioekvivalencije provodi se na 19 zdravih muškaraca, te se određuju omjeri proba / standard AUC i Cmaks u usporedbi s "Accutan-om" kao referentnim proizvodom.

Tablica 3.1

	AUC _(0-t)	AUC _(0-∞)	Cmaks ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
Proba/Standard (%)	124,5	126,8	127,0

PRIMJER 4

U ljekovitoj pasti 90% čestica djelatne tvari je veličine manje od 225 μm te 50% manje od 110 μm . Veličina čestica je između 0,09 - 0,11 m^2/g . Učinak ove veličine čestica na bioraspoloživost djelatne tvari određuje se kao što je opisano u Primjeru 1, a omjeri probe i standarda uspoređuju se s Accutane-om kao referentnim proizvodom (Tablica 4.1).

Tablica 4.1

	AUC _(0-t)	AUC _(0-∞)	Cmaks ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
Proba/Standard (%)	91,5	92,7	94,0

Iako je ovaj izum opisan preko svojih specifičnih izvedbi, stručnjacima su vidljive određene modifikacije i ekvivalenti koji se također uključuju u područje ovog izuma.

PATENTNI ZAHTJEVI

- Bioraspoloživa formulacija 13-cis kiseline vitamina A u obliku kapsula, **naznačena time** da formulacija sadržava:
 - ljekovitu pastu 13-cis kiseline vitamina A i nosač, pri čemu je veličine čestica navedena kiseline manja od 300 μm ; te
 - tvar za suspendiranje i druge farmaceutski prihvatljive pomoćne tvari
- Formulacija iz zahtjeva 1, **naznačena time** da je veličina 90% čestica kiseline manja od približno 240 μm , a veličina 50% čestica manja od približno 118 μm .
- Formulacija iz zahtjeva 1, **naznačena time** da je veličina 90% čestica kiseline manja od 131 μm , a veličina 50% čestica manja od 52 μm .
- Formulacija iz zahtjeva 1, **naznačena time** da je veličina čestica kiseline manja od 275 μm .
- Formulacija iz zahtjeva 1, **naznačena time** da je vanjska površina 13-cis kiseline vitamina A između 0,05 - 0,3 m^2/g .
- Formulacija iz zahtjeva 1, **naznačena time** da je nosač odabran iz skupine koju čine ulje kikirikija, sojino ulje, ulje sezama, mineralno ulje, ulje pamučnih sjemenki, te polietilenglikol.
- Formulacija iz zahtjeva 1, **naznačena time** da je tvar za suspendiranje smjesa voskova koja uključuje 1 dio hidrogeniranog sojinog ulja, 1,2 dijela bijelog voska i 4,2 dijela hidriranog biljnog ulja.
- Formulacija iz zahtjeva 7, **naznačena time** da se više od 30% masenog udjela odnosi na tvari za suspendiranje.
- Formulacija iz zahtjeva 8, **naznačena time** da je pogodno ako maseni udio tvari za suspendiranje iznosi od 30-40%.
- Formulacija iz zahtjeva 1, **naznačena time** da jedinični oblik lijeka može sadržavati druge farmaceutski prihvatljive pomoćne tvari kao što su tvari koje tvore kelate i antioksidansi.
- Formulacija iz zahtjeva 10, **naznačena time** da je tvar koja tvori kelate odabrana iz skupine koju čine dinatrijeva sol EDTA i kalcijeva dinatrijeva sol EDTA.
- Formulacija iz zahtjeva 10, **naznačena time** da je antioksidans odabran iz skupine koju čine α -tokoferoli, butilirani hidroksianisol, butilirani hidroksitoluen, askorbil palmitat i propil galat.
- Formulacija iz zahtjeva 1, **naznačena time** da je djelatna tvar u ljekovitoj pasti samljevena konvencionalnim tehnikama kao što su kuglično mljevenje ili koloidno mljevenje.
- Postupak pravljenja bioraspoložive formulacije 13-cis kiseline vitamina A u obliku kapsula **naznačen time** da obuhvaća stupnjeve:
 - miješanje djelatne tvari s nosačem kako bi nastala ljekovita pasta;

(b) mljevenje ljekovite paste kako bi se postigla veličina čestica manja od 300 μm , te

(c) miješanje mljevene ljekovite paste s tvari za suspendiranje, te drugim farmaceutski prihvatljivim pomoćnim tvarima.

- 5 15. Postupak iz zahtjeva 14, **naznačen time** da je veličina 90% čestica kiseline manja od približno 240 μm , a veličina 50% čestica manja od približno 118 μm .
16. Postupak iz zahtjeva 14, **naznačen time** da je veličina 90% čestica kiseline manja od približno 131 μm , a veličina 50% čestica manja od približno 52 μm .
17. Postupak iz zahtjeva 14, **naznačen time** da je veličina čestica kiseline manja od 275 μm .
18. Postupak iz zahtjeva 14, **naznačen time** da je vanjska površina 13-cis kiseline vitamina A između 0,05 - 0,3 m^2/g .
- 10 19. Postupak iz zahtjeva 14, **naznačen time** da je nosač odabran iz skupine koju čine ulje kikirikija, sojino ulje, ulje sezama, mineralno ulje, ulje pamučnih sjemenki, te polietilenglikol.
20. Postupak iz zahtjeva 14, **naznačen time** da je tvar za suspendiranje smjesa voskova koja uključuje 1 dio hidrogeniranog sojinog ulja, 1,2 dijela bijelog voska i 4,2 dijela hidriranog biljnog ulja.
21. Postupak iz zahtjeva 20, **naznačen time** da se više od 30% masenog udjela odnosi na tvari za suspendiranje.
- 15 22. Postupak iz zahtjeva 21, **naznačen time** da je pogodno ako maseni udjel tvari za suspendiranje iznosi od 30-40%.
23. Postupak iz zahtjeva 14, **naznačen time** da jedinični oblik lijeka može sadržavati druge farmaceutski prihvatljive pomoćne tvari kao što su tvari koje tvore kelate i antioksidansi.
24. Postupak iz zahtjeva 23, **naznačen time** da je tvar koja tvori kelate odabrana iz skupine koju čine dinatrijeva sol EDTA i kalcijeva dinatrijeva sol EDTA.
- 20 25. Postupak iz zahtjeva 23, **naznačen time** da je antioksidans odabrana iz skupine koju čine α -tokoferoli, butilirani hidroksianisol, butilirani hidroksitolucn, askorbil palmitat i propil galat.
26. Postupak iz zahtjeva 14, **naznačen time** da je djelatna tvar u ljekovitoj pasti samljevena konvencionalnim tehnikama kao što su kuglično mljevenje ili koloidno mljevenje.

25

SAŽETAK

30 Ovaj se izum odnosi na bioraspoloživi farmaceutski pripravak 13-cis kiseline vitamina A (takoder poznate kao 13-cis retinoična kiselina i izotretinoin) te postupak pripreme iste. 13-cis kiselina vitamina A je tvar relativno netopljiva u vodi koja se raspada ako je izložena svjetlu i atmosferskom kisiku. Zbog svoje nestabilnosti i relativne netopljivosti, teško se postiže bioraspoloživost lijeka nakon oralne primjene te je oduvijek predstavljala izazov za razvojnog farmaceuta. Stoga bi bilo poželjno dobiti takav dozirni oblik u kojem je lijek stabilan i predvidljive bioraspoloživosti.