

P0201533

3982D

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

10071

Ar

Itrakonazol tartalmazó, orális gombaellenes gyógyászati készítmény és eljárás
ennek előállítására

Kivonat

A találmány tárgya nagy *in vivo* biológiai hasznosíthatósággal rendelkező, itrakonazol tartalmazó, orális gombaellenes gyógyászati készítmény, amely itrakonazol és foszforsav megolvasztott keverékét, egy gyógyászatilag elfogadható hordozóanyagot és egy felületaktív anyagot tartalmaz.

A találmány tárgyát képezi a készítmény előállítási eljárása is.

J. L. ...

2002 JAN 25

P0201533

3982D

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Itrakonazol tartalmazó, orális gombaellenes gyógyászati készítmény és eljárás
ennek előállítására

A találmány tárgya javított biológiai hasznosíthatósággal rendelkező, itrakonazol tartalmazó orális gyógyászati készítmény, és eljárás ennek előállítására.

Az itrakonazol egy triazol-vegyület, amelyről ismert, hogy kitűnő gombaellenes hatással rendelkezik. Ugyanakkor az orálisan adagolt itrakonazol biológiai hasznosíthatósága nagyon gyenge, mivel vízben rendkívül rosszul, kevesebb, mint 1 µg/ml mennyiségben oldódik és a 3,7-es pKa-értékének köszönhetően a gyomornedvben ionizálatlan állapotú marad. Ismert továbbá, hogy az orálisan adagolt itrakonazol biológiai hasznosíthatósága az egyes betegek között nagyon eltérő és egyéb tényezőktől függ, így például a megemésztett tápláléktól.

A WO 85/02767 sz. PCT közrebecsátási irat és az US 4,764,604 számú szabadalmi leírás olyan eljárást közöl az itrakonazol oldhatóságának a növelésére, amelynek során az itrakonazol ciklodextrinbe ágyazzák be. Ennek az eljárásnak azonban problémája az, hogy az itrakonazol oldhatóságának számszerű növekedése csak kis mértékű és különböző bonyolult eljárási módszereket igényel.

A nemrégiben nyilvánosságra jutott WO 94/05263 sz. PCT közrebocsátási irat egy bevonattal ellátott gyöngykészítményt ír le, amelyben a gyógyászatiilag közömbös vagy semleges szacharózt, dextrint, keményítőt és ehhez hasonlókat tartalmazó magot egy itrakonazol és hidofil polimert tartalmazó keverékkel vonják be, majd a kapott gyöngyöket ismét bevonják valamilyen polimerrel, pl. polietilén-glikollal. Ilyen bevont gyöngykészítményt forgalmaz a Janssen Pharmaceutica (Beerse, Belgium) cég Sporanox® kapszula néven. A fenti készítmény előállítási eljárása azonban nagyon komplikált annak köszönhetően, hogy a gyöngyök átlagos mérete csupán 600-700 µm, és ez a gyöngyök agglomerálódásához vezet az előállítási folyamat során.

A WO 97/44014 sz. PCT közrebocsátási iratban egy vízben oldódó polimerrel készített, szilárd itrakonazol diszperziót ismertetnek, amelyet úgy állítanak elő, hogy az itrakonazol és a vízben oldódó polimer keverékét olvadék állapotban végrehajtott extrudálási eljárásnak vetik alá 245-265°C hőmérsékleten. Ebben a szilárd diszperzióban az itrakonazol javított biológiai hasznosíthatóságot mutat, amely nem függ a megemésztett tápláléktól, és amely Sporanox® tabletta néven van forgalomban, a Janssen Pharmaceutica (Beerse, Belgium) termékeként. A szilárd diszperzió előállítási eljárását azonban megnehezíti a különféle eljárási paraméterek bonyolult ellenőrzése, és az itrakonazol fenti készítménnyel elérhető *in vivo* biológiai hasznosíthatósága még mindig alacsony.

Ezeket figyelembe véve továbbra is szükség van egy *in vivo* javított biológiai hasznosíthatósággal rendelkező itrakonazol-tartalmú orális gyógyászati készítményre.

Jelen találmány célja ezért az, hogy egy itrakonazol tartalmazó, javított orális gyógyászati készítményt biztosítson.

A találmány egy további célkitűzése, hogy az említett orális gyógyászati készítmény előállítására eljárást szolgáltatson.

A találmány egyik aspektusának megfelelően olyan, orálisan adagolható gombaellenes gyógyászati készítményt szolgáltat, amely itrakonazol és foszforsav, egy gyógyászatilag elfogadható hordozóanyag és egy felületaktív anyag megolvasztott keverékéből áll.

A találmány fenti és más céljai, valamint jellemzői nyilvánvalóvá válnak az itt következő leírásból és a hozzá kapcsolódó rajzokból, ahol az 1. ábra a találmány szerinti itrakonazol készítmény és egy kereskedelembe beszerezhető itrakonazol készítmény biológiai hasznosíthatóságát mutatja.

A leírás szerint szilárd anyaghoz jutunk oly módon, hogy itrakonazol és foszforsavval megolvasztunk, majd a képződött oldadékot lehűtjük, az így kapott oldadékot itrakonazol és foszforsav olvasztott keverékének nevezzük. Az ilyen keverék olvadáspontja sokkal alacsonyabb, mint az itrakonazolé, és az itrakonazol ebből a keverékből egy vizes oldatba lényegesen nagyobb mértékben oldódik át, mint a szilárd itrakonazol, következésképpen fokozódik a hatóanyag *in vivo* biológiai hasznosíthatósága.

Az itrakonazol és a foszforsav tömegaránya a találmány szerinti olvasztott keverékben 1:0,1 és 1:10 közötti, előnyösen 1:0,5 és 1:5 közötti.

A találmány szerinti, itrakonazol és foszforsav olvasztott keverékéből álló készítmény tartalmazhat valamilyen gyógyászatilag elfogadható hordozóanyagot, így laktózt, dextringet, keményítőt, mikrokristályos cellulózt, hidroxipropilmetilcellulózt, hidroxipropilcellulózt, hidroxietilcellulózt, etilcellulózt, metilcellulózt, polietilén-glikolt, szilícium-dioxidot, hidrotalcitot, alumínium-magnézium-szilikátot, alumínium-hidroxidot, alumínium-szilikátot, magnézium-alumínium-metaszilikátot, bentonitot és ezek keverékeit.

A találmány szerinti, orális gombaellenes gyógyászati készítmény tartalmazhat továbbá egy felületaktív anyagot, amely elősegíti az itrakonazol és foszforsav olvasztott keverékének a nedvesedését valamilyen vizes közegben. A felü-

letaktív anyagok példái:

(1) polioxi-etilén-glikolozott természetes vagy hidrogénezett növényi olajok, úgymint polioxi-etilén-glikolozott természetes vagy hidrogénezett ricinusolaj (Cremophor®, BASF);

(2) polioxietilén-szorbitán-zsírsavészterek, amelyekben a zsírsav mono- vagy trilaurin-, palmintin-, sztearin- vagy olajsav (Tweed®, ICI);

(3) polioxietilén-zsírsavészterek, így a polioxietilén-szearinsav-észter (Myrj®, ICI);

(4) polioxietilén-polioxipropilén tömb-kopolimer (Poloxamer®, BASF);

(5) nátrium-dioktil-szulfoszukcinát vagy nátrim-lauril-szulfát;

(6) foszfolipidek;

(7) propilén-glikol mono- vagy di-zsírsavészterei, így a propilén-glikol-dikaprilát, propilén-glikol-dilaurát, propilén-glikol-izosztearát, propilén-glikol-laurát, propilén-glikol-ricinoleát, propilén-glikol-kapril-kaprinsav-diészter (Miglyol® 840, Hu 1s);

(8) természetes növényi olajok trigliceridjeinek és polialkilén-polioloknak a transz-észterezett származékai (Labrafil®, M, Gattefos-se);

(9) mono-, di- vagy mono/digliceridek, így kapril/kaprinsav mono- és digliceridjei (Imwitor®, Hu 1s); és

(10) szorbitán-zsírsavészterek, így a szorbitán-monolauril-, szorbitán-monopalmitil- és szorbitán-monosztearilészterek (Span®, ICI).

A találmányhoz a fentiekben említett felületaktív anyagok közül előnyösen a polioxi-etilén-glikolozott természetes vagy hidrogénezett növényi olajokat, polioxi-etilén-szorbitán-zsírsavésztereket és a polioxi-etilén-polioxi-propilén tömb-kopolimert alkalmazzuk.

A találmány egy másik aspektusa szerint a találmány szerinti gyógyászati készítményt oly módon állítjuk elő, hogy (a) itrakonazol és foszforsavat összeke-

verünk, (b) homogén olvasztott keverék előállítása céljából a keveréket 100 °C és 170 °C közötti hőmérsékletre melegítjük, (c) ehhez az olvasztott keverékhez gyógyászatilag elfogadható hordozóanyagot és felületaktív anyagot adunk, (d) a kapott keveréket hűtéssel megszilárdítjuk, és (e) a szilárd anyagot elporítjuk.

A találmány szerinti gyógyászati készítményt szerves oldószer, pl. etanol, metilén-klorid és kloroform felhasználásával is előállíthatjuk. Ekkor úgy járunk el, hogy az itrakonazol foszforsavval összekeverjük és a kapott keverékhez kis mennyiségű szerves oldószert adunk, hogy egy oldatot kapjunk. Ezután egy gyógyászatilag elfogadható hordozóanyagot és felületaktív anyagot adunk hozzá és az így keletkezett oldatból az oldószert melegítéssel elpárologtatjuk, majd hűtéssel megszilárdítjuk, végül a szilárd anyagot elporítjuk.

A találmány szerinti gyógyászati készítményt bármely szokásos módszer alkalmazásával különböző gyógyszerkészítményekké alakíthatjuk, pl. porrá, granulátummá, tablettává, bevonattal ellátott készítménnyé és folyékony készítménnyé. Például kemény kapszulát állíthatunk elő oly módon, hogy kenőanyagot és más gyógyászatilag elfogadható adalékanyagokat adunk a készítményhez, a keveréket porrá vagy granulátummá alakítjuk, majd a kapott port vagy granulátumot kemény zselatin kapszulába töltjük; tablettá előállításakor megfelelő adalékanyagot adunk a gyógyászati készítményhez és ezt a keveréket tablettázzuk; folyékony készítmény előállításakor a gyógyászati készítményt vízben feloldjuk; és bevonattal ellátott készítmény előállításakor gyógyászati készítményt tartalmazó oldattal vonunk be cukorgyöngyöket, így Non-pareil®-t (Edward Mendell Co., UK).

Amint azt fentebb leírtuk, a találmány szerinti, itrakonazol és foszforsav olvasztott keverékét tartalmazó készítmény a hatóanyag rendkívül magas *in vivo* biológiai hasznosíthatóságát biztosítja. A találmány szerinti, itrakonazol-tartalmú gombaellenes készítmény előállítására szolgáló eljárás ezenkívül előnyösebb, mint a technika állása szerinti, ismert eljárások, mert ez az eljárás alacsonyabb

hőmérsékleten nagy termelékenységi szintet ér el.

A következő példák a találmány további illusztrálására szolgálnak anélkül, hogy a találmány körét ezekre korlátoznánk.

1. példa

Kemény kapszula előállítás

Kemény kapszulát állítottunk elő az alábbi alkotórészek felhasználásával.

	Mennyiség (mg/kapszula)
Itrakonazol	100
Foszforsav 85%-os	150
Poloxamer® 407	30
Cremophor® RH40	10
Hidroxi-propil-metil-cellulóz	20
Hidrotalcit	70
Szilícium-dioxid	20

Az itrakonazol és a foszforsavat összekevertük és a keveréket 160 °C-ra felmelegítettük, hogy egy olvasztott keveréket kapjunk. A szilícium-dioxid kivételével a többi adalékanyagot a keverékhez adtuk és hűlni hagytuk. Ezután a kapott keveréket megszilárdulásig szobahőmérsékletre lehűtöttük. A szilárd anyagot szilícium-dioxiddal elkevertük, elporítottuk és kemény zselatin kapszulákba töltöttük.

2. példa

Kemény zselatin kapszula előállítása

Az 1. példa szerinti eljárással kemény kapszulát állítottunk elő az alábbi alkotórészek felhasználásával.

	Mennyiség (mg/kapszula)
Itrakonazol	100
Foszforsav 85%-os	150
Poloxamer® 407	30
Tween 80	10
Hidroxi-propil-metil-cellulóz	20
Hidrotalcit	70
Szilícium-dioxid	20

3. példa

Kemény zselatin kapszula előállítása

Az 1. példa szerinti eljárással kemény kapszulát állítottunk elő az alábbi alkotórészek felhasználásával.

	Mennyiség (mg/kapszula)
Itrakonazol	100
Foszforsav 85%-os	100
Poloxamer® 407	30
Cremophor® RH40	10
Hidrotalcit	100
Szilícium-dioxid	20

4. példa

Kemény zselatin kapszula előállítása

Az 1. példa szerinti eljárással kemény kapszulát állítottunk elő az alábbi alkotórészek felhasználásával.

	Mennyiség (mg/kapszula)
Itrakonazol	100
Foszforsav 85%-os	150
Tween® 80	20
Cremophor® RH40	10
Hidrotalcit	70
Szilícium-dioxid	20

5. példa

Kemény zselatin kapszula előállítása

Az 1. példa szerinti eljárással kemény kapszulát állítottunk elő az alábbi alkotórészek felhasználásával.

	Mennyiség (mg/kapszula)
Itrakonazol	100
Foszforsav 85%-os	50
Poloxamer® 407	40
Cremophor® RH40	20
Hidrotalcit	70
Szilícium-dioxid	20

6. példa

Kemény zselatin kapszula előállítása

Az 1. példa szerinti eljárással kemény kapszulát állítottunk elő az alábbi alkotórészek felhasználásával.

Mennyiség (mg/kapszula)

Itrakonazol	100
Foszforsav 85%-os	150
Poloxamer® 407	30
Cremophor® RH40	10
Polietilén-glikol (PEG) 20000	150
Szilícium-dioxid	20

7. példa

Kemény zselatin kapszula előállítása

Kemény kapszulát állítottunk elő az alábbi alkotórészek felhasználásával.

	Mennyiség (mg/kapszula)
Itrakonazol	100
Foszforsav 85%-os	100
Etanol	500
Poloxamer® 407	100
Cremophor® RH40	50
Polietilén-glikol (PEG) 20000	200

Itrakonazolt és foszforsavat összekevertünk és etanolt adtunk hozzá, így módon egy oldatot kaptunk. Hozzáadtuk a többi komponenst és az így nyert oldatot 100 °C-ra melegítve az etanolt elpárologtattuk, majd a maradékot szobahőmérsékletre lehűtve szilárd anyagot kaptunk. A szilárd anyagot elporítottuk és kemény zselatin kapszulákba töltöttük.

8. példa

Bevont gyöngyöket tartalmazó kemény kapszulák előállítása

Bevonattal ellátott gyöngyöket tartalmazó kemény kapszulákat állítottunk elő az alábbi alkotórészek felhasználásával.

	Mennyiség (mg/kapszula)
Itrakonazol	100
Foszforsav 85%-os	200
Etanol	500
Polietilén-glikol (PEG) 20000	100
Cremophor® RH40	20
Cukorgyöngyök	400

Az etanol kivételével a többi alkotórészt tartalmazó keveréket állítottunk elő a 7. példa szerinti eljárással, ahol a keverék a PEG 20000 mennyiségének a felét tartalmazta. A keverékkel a cukorgyöngyöket egyenletesen bevontuk, majd a gyöngyökre a PEG 20000 fennmaradó részét is felvittük. Az így kapott, bevonattal ellátott cukorgyöngyöket kemény zselatin kapszulába töltöttük.

Összehasonlító példa

Kemény kapszula előállítás

Az 1. példa szerinti eljárással kemény kapszulát állítottunk elő az alábbi alkotórészek felhasználásával.

	Mennyiség (mg/kapszula)
Itrakonazol	100
Poloxamer® 407	30
Cremophor® RH40	10

Hidroxi-propil-metil-cellulóz	20
Hidrotalcit	70
Szilícium-dioxid	20

1. vizsgálati példa

Oldódási vizsgálat

Meghatároztuk az itraconazol oldódási sebességét az 1-3. példák szerinti készítmények, az összehasonlító példa szerinti készítmény, a Sporanox® kapszula és Sporanox® tableta (Janssen Korea) esetében a Koreai Gyógyszerkönyvben leírt II. oldódási vizsgálati eljárásnak megfelelően, az alábbi feltételek mellett:

vizsgálati készülék: Erweka DT80 (Erweka, Németország)

vizsgálati oldatok: 900 ml 0,1 N HCl

a vizsgálati oldatok hőmérséklete: $37 \pm 0,5$

forgási sebesség: 100 ± 4 fordulatszám/perc

analitikai eljárás: folyadékkromatográfia

oszlop: Cosmosil C18 (150 mm x 4,6 mm; Nacal
tesque, Japán)

mozgófázis: acetonitril/foszfát-puffer (pH 7,0) 60:40

áramlási sebesség: 1,2 ml/perc

detektor: UV 255 nm

injekciós térfogat: 10 μ l

A feloldódott itraconazol mennyiséget a 45 perc alatt eluált összes itraconazol mennyiség reprezentálja és az eredmények az 1. táblázatban láthatók.

1. táblázat

Minta	1. példa	2. példa	3. példa	Összeha- sonlító példa	Sporanox® kapszula	Sporanox® tabletta
Felold. menny. (45 perc)	94%	91%	96%	15%	50%	92%

Amint a táblázatból kitűnik, az 1-3. példák készítményeiből lényegesen nagyobb mennyiségben oldódott ki az itraconazol, mint az összehasonlító példa készítményéből és a Sporanox® kapszulából. Ez az eredmény azt jelenti, hogy az itraconazol oldódása vízben nagymértékben fokozódik, ha a találmány szerinti itraconazol és foszforsav olvasztott keveréket alkalmazzuk.

Bár a Sporanox® tablettából az 1-3. példa szerinti készítményekhez hasonló mennyiségben oldódott ki az itraconazol, a találmány szerinti előállítási eljárás sokkal egyszerűbb és nagyobb termelékenységi fokkal bír, mint a Sporanox® tablettára szolgáló eljárás. Ezenkívül az itraconazol Sporanox® tablettában tapasztalt *in vivo* biológiai hasznosíthatósága lényegesen alacsonyabb, mint a találmány szerinti készítményeké, amint ezt a 2. vizsgálati példa mutatja.

2. vizsgálati példa

In vivo felszívódási vizsgálat

Az itraconazol tartalmazó, találmány szerinti készítmények biológiai hasz-

nosíthatóságának meghatározása céljából *in vivo* felszívódási vizsgálatokat végeztünk az alábbiak szerint.

Harminc darab 14- vagy 15-hetes, kb. 300 g tömegű hím Sprague-Dawley patkányokat 48 órán keresztül éhezettünk, mialatt vizet szabadon fogyaszthattak, majd szétosztottuk őket két, 10-10 patkányból álló csoportra. A patkányok egyik csoportjának az 1. példában szereplő találmány szerinti készítményt, míg a másik csoportnak Sporanox® tablettát adagoltunk orálisan, 20 mg itrakonazol/patkány testtömeg kg dózisban. Vérmintákat vettünk közvetlenül a patkányok szívéből a beadás megkezdése előtt és 2, 4, 6, 8, valamint 24 órával azt követően, és a szérumot a mintákból elkülönítettük.

Az 500 µl-es szérum-mintákhoz 50 µl belső standard oldatot (500 µg/ml ekonazol-nitrát-tartalmú metanolos oldat) és 20 µl 1M-os karbonát-puffert (pH 10,0) adtunk. Az így kapott mintákhoz 7 ml extraháló oldatot (n-heptán: izoamil-alkohol = 9 : 1) adtunk és az elegyet 80 fordulatszám/perc sebességgel 5 percig rázatva extraháltuk. Az extraktumot 3000 fordulatszám/perc sebességgel centrifugáltuk 10 percig, majd az oldatot 50 °C-on nitrogén atmoszférában bepároltuk. A kapott maradékhoz 200 µl, 0,05 % trietil-amin-oldattal készített, 65 %-os vizes acetonitril-oldatot adtunk és az elegyet HPLC vizsgálatnak vetettük alá az alábbi körülmények között:

oszlop: Insertil ODS2 (250 mm x 4,6 mm, 5 µm; GL science, Japán)

mozgófázis: 0,05 % trietil-amint tartalmazó, 65 %-os vizes acetonitril

detektor: UV 258 nm

áramlási sebesség: 1,2 ml/perc

injekciós térfogat: 100 µl

Az 1. ábrán látható eredménye azt mutatja, hogy a találmány szerinti ké-

szítmény esetében az itrakonazol biológiai hasznosíthatósága sokkal jobb, mint a Sporanox® tablettáé.

Szabadalmi igénypontok

1. Orális beadásra szolgáló, gombaellenes gyógyászati készítmény, amely itrakonazol és foszforsav megolvasztott keverékét, egy gyógyászatiilag elfogadható hordozóanyagot és egy felületaktív anyagot tartalmaz.

2. Az 1. igénypont szerinti gombaellenes gyógyászati készítmény, ahol az itrakonazol és a foszforsav tömegaránya az olvasztott keverékben 1:0,1 és 1:10 közötti.

3. Az 1. igénypont szerinti gombaellenes gyógyászati készítmény, amelyben a gyógyászatiilag elfogadható hordozóanyag laktóz, dextrin, keményítő, mikrokristályos cellulóz, hidroxipropilmetilcellulóz, hidroxipropilcellulóz, hidroxietilcellulóz, etilcellulóz, metilcellulóz, polietilén-glikol, szilícium-dioxid, hidrotalcit, alumínium-magnézium-szilikát, alumínium-hidroxid, alumínium-szilikát, magnézium-alumínium-metaszilikát, bentonit és ezek keverékei közül választott anyag.

4. Az 1. igénypont szerinti gombaellenes gyógyászati készítmény, amelyben a felületaktív anyag polioxi-etilén-glikolozott természetes vagy hidrogénezett növényi olajok, polioxi-etilén-szorbitán-zsírsavészterek, polioxi-etilén-zsírsavészterek, polioxi-etilén-polioxi-propilén tömb-kopolimer, nátrium-dioktil-szulfoszukcinát, nátrium-lauril-szulfát, foszfolipidek, propilén-glikol mono- vagy di-zsírsavészterei, természetes növényi olajok trigliceridjeinek és polialkilén-polioloknak a transz-észterezett származékai, monogliceridek, digliceridek, mono/digliceridek és szorbitánzsírsavészterek közül választott anyag.

5. Eljárás az 1. igénypont szerinti gombaellenes gyógyászati készítmény előállítására, azzal jellemezve, hogy

- (a) itrakonazol és foszforsavat összekeverünk,
- (b) homogén olvasztott keverék előállítása céljából a keveréket 100 °C és 170 °C közötti hőmérsékletre melegítjük,
- (c) az olvasztott keverékhez gyógyászatiilag elfogadható hordozóanyagot és felületaktív anyagot adunk,
- (d) az olvasztott keveréket hűtéssel megszilárdítjuk, és
- (e) a szilárd anyagot elporítjuk.

A meghatalmazott:

Frankné dr. Machytka Daisy

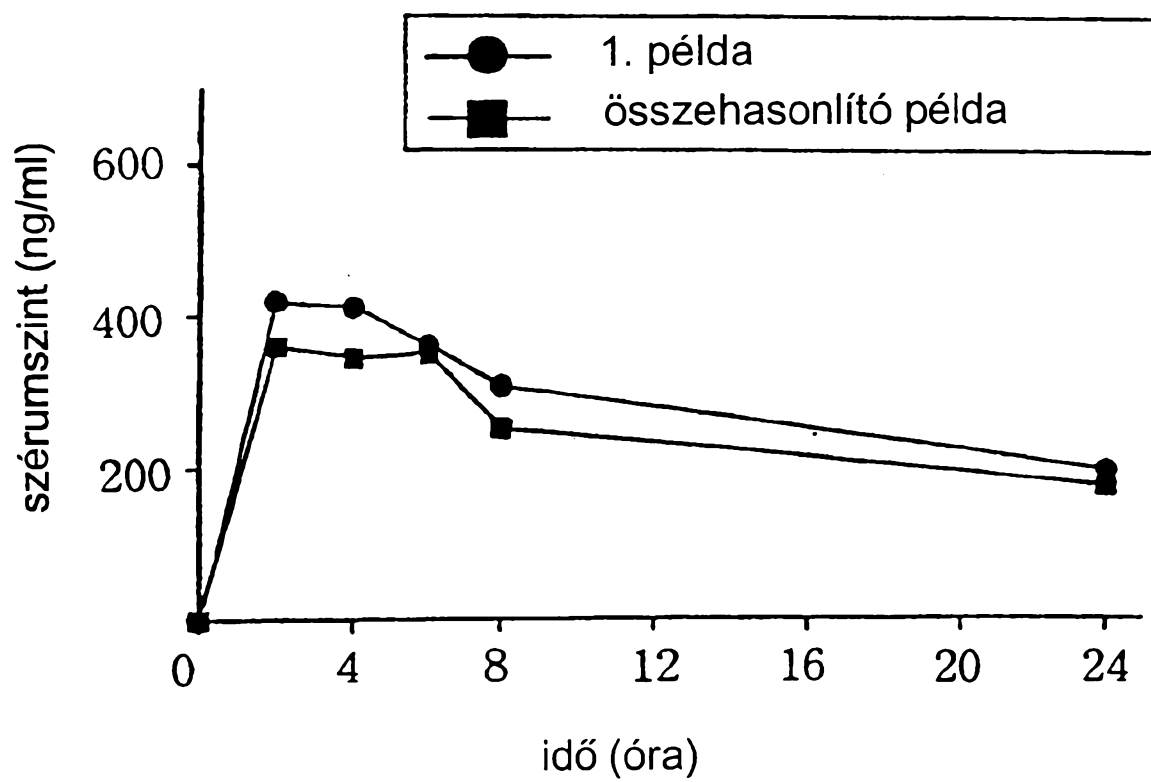
GÖDÖLLE, KÉKES, MÉSZÁROS & SZABÓ
Szabadalmi és Védjegy Iroda
1024 Budapest, Keleti Károly u. 13/b
Frankné dr. Machytka Daisy
szabadalmi ügyvivő

1. lépés
2024.06.25
[Signature]

P0201533

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

1/1



1. ábra