

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2004-945**
(22) Přihlášeno: **08.09.2004**
(40) Zveřejněno: **11.01.2006**
(Věstník č. 1/2006)
(47) Uděleno: **23.11.2005**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **11.01.2006**
(Věstník č. 1/2006)

(11) Číslo dokumentu:

296 169

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/282 (2000.01)
A61K 9/02 (1968.09)
A61P 35/04 (2000.01)

(73) Majitel patentu:

PLIVA - Lachema a. s., Brno, CZ

(72) Původce:

Franc Aleš PharmDr., Brno, CZ

Sova Petr PharmDr. PhD., Hradec Králové, CZ

(74) Zástupce:

TRAPLOVÁ HAKR KUBÁT Advokát. a patent.

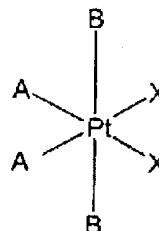
kancelář, Ing. Jan Kubát, Přístavní 24, Praha 7, 17000

(54) Název vynálezu:

**Farmaceutická kompozice pro rektální nebo
vaginální podání, způsob její přípravy a tato
kompozice pro použití jako léčivo**

(57) Anotace:

Řešení se týká farmaceutické kompozice pro rektální nebo vaginální podání, obsahující účinnou látku, tvořenou platinovým komplexem obecného vzorce I, ve kterém A nezávisle jeden na druhém znamenají skupinu -NH₃ nebo aminovou skupinu obsahující 1 až 18 uhlíkových atomů, B nezávisle jeden na druhém znamenají atom halogenu nebo hydroxylovou skupinu nebo skupinu COOR, kde R nezávisle jeden na druhém znamenají atom vodíku nebo alkylovou, alkenylovou, arylovou, aralkylovou, alkylaminovou nebo alkoxylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku nebo funkční deriváty uvedených skupin, a X nezávisle jeden na druhém znamenají atom halogenu nebo monokarboxylátovou skupinu s 1 až 20 uhlíkovými atomy nebo X společně tvoří dikarboxylátovou skupinu se 2 až 20 atomy uhlíku, a hydrofilní gelotvorný základ tvořený želatinou, vodou a glycerolem. Řešení se rovněž týká způsobu přípravy této kompozice spočívajícího v tom, že se účinná látka vmísí do zahřátím ztekuceného hydrofilního gelotvorného základu tvořeného želatinou, vodou a glycerolem a získaná směs se tvaruje, jakož i této kompozice pro použití jako léčivo pro léčení nádorových onemocnění.



CZ 296169 B6

Farmaceutická kompozice pro rektální nebo vaginální podání, způsob její přípravy a tato kompozice pro použití jako léčivo

5 Oblast techniky

Vynález se týká farmaceutické kompozice pro rektální nebo vaginální podání, způsobu její přípravy a této kompozice pro použití jako léčivo.

10

Dosavadní stav techniky

Platinová cytostatika, jakými jsou například cisplatina, karboplatina nebo oxaliplatina, se již řadu let používají k léčbě pevných nádorů. Tato platinová cytostatika však nemohou být účinně podá-
 15 vána orální cestou, protože jsou omezeně rozpustná ve vodě, nestabilní v kyselém prostředí žaludku a obtížně vstřebatelná organismem. Vzhledem k tomu, že orální podání představuje ve srovnání s takto vynuceným injekčním podáním uvedených platinových cytostatik vyšší míru snesitelnosti a pohodlí pro pacienta, byla snaha najít cytostaticky účinné platinové komplexy, jejichž rozpustnost ve vodě a vstřebatelnost organismem by umožnily podávat tyto platinové
 20 komplexy čtyřmocné platiny byly popsány v patentech EP 0 328 274 a EP 0 423 707. Jejich stabilita v kyselém prostředí a jejich fyzikálně-chemické vlastnosti jsou dobrým předpokladem pro vstřebání sliznicí gastrointestinálního traktu. Nicméně tyto platinové komplexy čtyřmocné platiny mají v částicové formě vysoký elektrostatický náboj, který brání plynulému zpracování těchto platinových komplexů do pevné lékové formy, kterou jsou například tablety. Tento nedostatek
 25 byl odstraněn získáním uvedených platinových komplexů ve formě inkluzních komplexů s cyklo-dextriny jejich převedením do organického roztoku a následnou lyofilizací, jak je to popsáno v patentovém dokumentu WO 99/61 451, nebo zpracováním metodou vlhké granulace, jak je to popsáno v patentových přihláškách CZ 2003-915 a CZ 2004-235. Řešení popsaná v těchto patentových přihláškách umožňují použít až 350 mg účinné látky v dávkové jednotce a poskytují
 30 možnost enterosolventního a řízeného uvolňování účinné farmaceutické kompozice ve formě orální pevné lékové formy.

Další možností aplikace platinových cytostatik představuje rektální podání, při kterém se resorbované léčivo vyhne rozkladnému agresivnímu prostředí trávicího traktu a po vstřebání rektální
 35 sliznicí přechází vrátnicovým systémem přímo do systémového krevního oběhu. Možnost podání čtyřmocného platinového komplexu análním otvorem byla popsána v patentu US 6 033 683. Jinou možností podání platinových cytostatik je jejich podání při onemocnění urogenitálního traktu u žen ve formě vaginálních globulí, kdy se platinové cytostatikum uvolňuje do oblasti pochvy a močové trubice a toto lokální podání umožňuje působení účinné látky přímo v místě
 40 lokality nádoru.

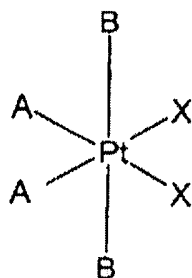
V současné době je snaha umožnit podání orálních komplexů čtyřmocné platiny typu popsaného v patentech EP 0 328 274 a EP 0 423 707 také rektální nebo vaginální cestou za účelem dosažení
 45 potentnějšího účinku uvedených komplexů přímo v lokalitě nádoru. Je tedy cílem vynálezu připravit stabilní farmaceutickou kompozici obsahující uvedené komplexy čtyřmocné platiny, která by byla způsobilá pro rektální a vaginální podání.

Tohoto cíle je dosaženo farmaceutickou kompozicí a způsobem její přípravy podle vynálezu.

50

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu je farmaceutická kompozice pro rektální nebo vaginální podání, jejíž pod-
 55 stata spočívá v tom, že obsahuje účinnou látku, tvořenou platinovým komplexem obecného vzorce I



(I)

ve kterém

5 A nezávisle jeden na druhém znamenají skupinu $-\text{NH}_3$ nebo aminovou skupinu obsahující 1 až 18 uhlíkových atomů,

10 B nezávisle jeden na druhém znamenají atom halogenu nebo hydroxylovou skupinu nebo skupinu COOR , kde R nezávisle jeden na druhém znamenají atom vodíku nebo alkylovou, alkenylovou, arylovou, aralkylovou, alkylaminovou nebo alkoxylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku nebo funkční deriváty uvedených skupin, a

15 X nezávisle jeden na druhém znamenají atom halogenu nebo monokarboxylátovou skupinu s 1 až 20 uhlíkovými atomy nebo X společně tvoří dikarboxylátovou skupinu se 2 až 20 atomy uhlíku,
a hydrofilní gelotvorný základ tvořený želatinou, vodou a glycerolem.

Výhodně farmaceutická kompozice podle vynálezu obsahuje alespoň jeden monosacharid nebo/a disacharid nebo/a polysacharid.

20 Výhodně má účinná látka ve farmaceutické kompozice takovou distribuci velikosti částic, že 100 % částic účinné látky má velikost nejvýše rovnou 100 mikrometrům, přičemž výhodně má 80 % částic účinné látky velikost nejvýše rovnou 50 mikrometrům.

25 Výhodně má farmaceutická kompozice podle vynálezu formu jednotkové dávky obsahující 5 až 500 mg účinné látky, výhodně 20 až 200 mg účinné látky.

Výhodně má farmaceutická kompozice podle vynálezu formu rektálního čípku nebo vaginální globule.

30 Předmětem vynálezu je rovněž způsob přípravy uvedené farmaceutické kompozice, jehož podstata spočívá v tom, že se účinná látka vmísí do zahřátím ztekuceného hydrofilního gelotvorného základu tvořeného želatinou, vodou a glycerolem a získaná směs se tvaruje.

35 Výhodně se v rámci způsobu podle vynálezu účinná látka vmísí do zahřátím ztekuceného hydrofilního gelotvorného základu ve směsi s alespoň jedním monosacharidem nebo/a disacharidem nebo/a polysacharidem, se kterým byla účinná látka předběžně pomleta na požadovanou velikost částic.

40 Výhodně v rámci vynálezu obsah alespoň jednoho monosacharidu nebo/a disacharidu nebo/a polysacharidu ve směsi s účinnou látkou, určenou k předběžnému pomletí, činí alespoň 20 % hmotnosti, výhodně až 50 % hmotnosti, vztaženo na hmotnost účinné látky.

45 Výhodně se v rámci vynálezu účinná látka pomele ve směsi s alespoň jedním monosacharidem nebo/a disacharidem nebo/a polysacharidem k dosažení takové distribuce velikosti částic, že 100 % částic účinné látky má velikost nejvýše rovnou 100 mikrometrům, přičemž výhodně má 80 % částic účinné látky velikost nejvýše rovnou 50 mikrometrům.

Výhodně se v rámci vynálezu vmíšení účinné látky do zahřátím ztekuceného hydrofilního gelotvorného základu provádí v mixéru, jehož vnitřní povrch přicházející do styku s míšenou směsí je nekovový, přičemž výhodně je skleněný, keramický nebo poteflonovaný nebo jinak nekovově upravený.

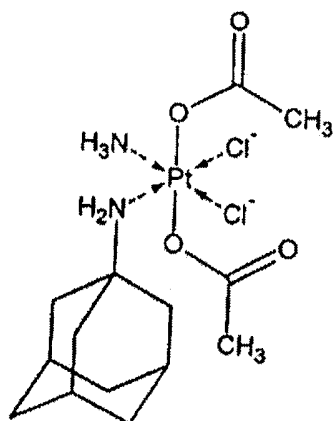
Výhodně se v rámci vynálezu směs, získaná vmíšením účinné látky do zahřátím ztekuceného hydrofilního gelotvorného základu, tvaruje odlitím do forem pro rektální čípky nebo vaginální globule a následným vychladnutím nebo zchlazením odlité směsi.

Výhodně se v rámci vynálezu směs, získaná vmíšením účinné látky do zahřátím ztekuceného hydrofilního gelotvorného základu, tvaruje odlitím do forem pro rektální čípky nebo vaginální globule poskytujících po vychladnutí nebo zchlazení odlité směsi rektální čípky nebo vaginální globule o hmotnosti 0,5 až 6 g.

Předmětem vynálezu je také výše definovaná farmaceutická kompozice nebo kompozice připravená výše definovaným způsobem pro použití jako léčivo pro léčení nádorových onemocnění.

Farmaceutická kompozice podle vynálezu obsahuje uvedený platinový komplex obecného vzorce I rovnoměrně suspendovaný v hydrofilním gelotvorném základu. Vzhledem k tomu, že platinový komplex obecného vzorce I jeví obecnou neslučitelnost s běžně používanými farmaceuticky přijatelnými pomocnými látkami, bylo s překvapením zjištěno, že je dobře slučitelný s kombinací složek tvořících hydrofilní gelotvorný základ podle vynálezu. Tento základ navíc neatakuje uvedený platinový komplex a tedy ho nerozkládá a umožňuje jeho účinné vstřebání rektální a vaginální sliznicí. V případě mletí účinné látky na požadovanou velikost částic je možné mletí provádět v přítomnosti alespoň jednoho monosacharidu nebo/a disacharidu nebo/a polysacharidu, zejména v přítomnosti laktózy, které slouží jako mlecí pomocné látky, v jejichž přítomnosti při mletí nedochází k podstatnému rozkladu účinné látky. Tato pomocná látka také zvyšuje viskozitu směsi pro přípravu rektální čípkoviny nebo vaginální globuloviny a brání tak sedimentaci účinné látky v průběhu její přípravy nebo jejího tuhnutí nebo zgelovatění. V případě použití této pomocné látky lze tedy přidat směs účinné a pomocné látky již do nízko viskóznímu roztoku hydrofilního gelotvorného základu. Rozpuštěním pomocné látky v uvedeném roztoku dojde ke zvýšení viskozity roztoku a k inhibici sedimentace účinné látky. V případě, že se použije účinná látka samotná, je třeba za účelem zabránění její sedimentace přimístit účinnou látku až do hydrofilního gelotvorného základu po jeho vychlazení na teplotu v rozmezí přibližně 40 až 50 °C, kdy již má uvedený základ formu gelu.

V následující části bude vynález blíže objasněn pomocí konkrétních příkladů jeho provedení, které mají pouze ilustrační charakter a rozsah vynálezu nikterak neomezují. V rámci těchto příkladů je jako platinový komplex obecného vzorce I použit af-bis(acetato)-b-(1-adamantylamin)-c-amin-de-dichloroplatičitý komplex mající strukturní vzorec



sumární vzorec $C_{14}H_{26}Cl_2N_2O_4Pt$ a molekulovou hmotnost 552,35 a obsahující jako hlavní detekovatelnou nečistotu komplex (acetato)–(1–adamantylamin)–amin–trichloroplatičitý strukturního vzorce $Pt(ac)(am)(NH_3)Cl_3$. Uvedený specificky platičitý komplex je spolu s jeho protinádorovými účinky popsán v dokumentu WO 99/61 451 (PCT/CZ99/00015), kde je označován symbolem LA 12. Má omezenou rozpustnost ve vodě, činíci 0,03 g/100 ml), nízkou synnou hustotu, činíci 0,21 g/ml, i setřesnou hustotu, činíci 0,42 g/ml, a extrémní elektrostatický náboj.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Příprava rektálních čípků

70 hmotnostních dílů glycerolu se smísí s 10 hmotnostními díly vody a získaná směs se zahřeje na teplotu 70 °C, načež se k získané směsi přidá 20 hmotnostních dílů želatiny a takto získaná směs se pomalu míchá po dobu 45 minut k dosažení rozpuštění přidané želatiny. Směs se potom ochladí na teplotu v rozmezí přibližně 40 až 50 °C k získání gelu, do kterého se za pomalého míchání vmísí 20 hmotnostních dílů platičitého komplexu LA 12 a v míchání se pokračuje až k získání homogenní gelové suspenze, která se potom rozlévá do forem pro tvarování rektálních čípků, přičemž tyto formy byly předběžně hydrofobizovány vytřením parafinovým olejem. Obsah forem se potom ponechá vychladnout na teplotu místnosti a vytvarované rektální čípky se z forem vyjmou a adjustují v blisterových obalech.

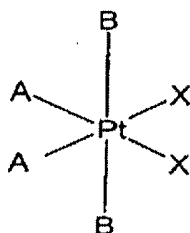
Příklad 2

Příprava vaginálních globulí

70 hmotnostních dílů glycerolu se smísí s 10 hmotnostními díly vody a získaná směs se zahřeje na teplotu 70 °C, načež se k získané směsi přidá 20 hmotnostních dílů želatiny a takto získaná směs se pomalu míchá po dobu 45 minut k dosažení rozpuštění přidané želatiny. Do této směsi se za pomalého míchání vmísí směs 40 hmotnostních dílů laktózy a 20 hmotnostních dílů platičitého komplexu LA 12, získané pomletím uvedené směsi v kulovém mlýnu k dosažení toho, že 80 % částic platičitého komplexu LA 12 má velikost nejvýše rovnou 50 mikrometrům, a v míchání se pokračuje při uvedené teplotě až k dosažení rozpuštění laktózy. Tato směs se potom ochladí na teplotu v rozmezí přibližně 40 až 50 °C k získání homogenní gelové suspenze, která se potom rozlévá do forem pro tvarování vaginálních globulí, přičemž tyto formy byly předběžně hydrofobizovány vytřením parafinovým olejem. Obsah forem se potom ponechá vychladnout na teplotu místnosti a vytvarované vaginální globule se z forem vyjmou a adjustují v blisterových obalech.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Farmaceutická kompozice pro rektální nebo vaginální podání, **v y z n a č e n á t í m**, že obsahuje účinnou látku, tvořenou platinovým komplexem obecného vzorce I



(I)

ve kterém

A nezávisle jeden na druhém znamenají skupinu $-NH_3$ nebo aminovou skupinu obsahující 1 až 18 uhlíkových atomů,

5 B nezávisle jeden na druhém znamenají atom halogenu nebo hydroxylovou skupinu nebo skupinu COOR, kde R nezávisle jeden na druhém znamenají atom vodíku nebo alkylovou, alkenylovou, arylovou, aralkylovou, alkylaminovou nebo alkoxylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku nebo funkční deriváty uvedených skupin, a

10 X nezávisle jeden na druhém znamenají atom halogenu nebo monokarboxylátovou skupinu s 1 až 20 uhlíkovými atomy nebo X společně tvoří dikarboxylátovou skupinu se 2 až 20 atomy uhlíku,

a hydrofilní gelotvorný základ tvořený želatinou, vodou a glycerolem.

2. Farmaceutická kompozice podle nároku 1, **v y z n a ě n á t í m**, že obsahuje alespoň jeden monosacharid nebo/a disacharid nebo/a polysacharid.

15 3. Farmaceutická kompozice podle nároku 1 nebo 2, **v y z n a ě n á t í m**, že účinná látka má takovou distribuci velikosti částic, že 100 % částic účinné látky má velikost nejvýše rovnou 100 mikrometrům, přičemž výhodně má 80 % částic účinné látky velikost nejvýše rovnou 50 mikrometrům.

20 4. Farmaceutická kompozice podle některého z nároků 1 až 3, **v y z n a ě n á t í m**, že má formu jednotkové dávky obsahující 5 až 500 mg účinné látky, výhodně 20 až 200 mg účinné látky.

25 5. Farmaceutická kompozice podle některého z nároků 1 až 4, **v y z n a ě n á t í m**, že má formu rektálního čípku nebo vaginální globule.

30 6. Způsob přípravy farmaceutické kompozice podle některého z nároků 1 až 5, **v y z n a ě n ý t í m**, že se účinná látka vmísí do zahřátím ztekuceného hydrofilního gelotvorného základu tvořeného želatinou, vodou a glycerolem a získaná směs se tvaruje.

35 7. Způsob podle nároku 6, **v y z n a ě n ý t í m**, že se účinná látka vmísí do zahřátím ztekuceného hydrofilního gelotvorného základu ve směsi s alespoň jedním monosacharidem nebo/a disacharidem nebo/a polysacharidem, se kterým byla účinná látka předběžně pomleta na požadovanou velikost částic.

40 8. Způsob podle nároku 7, **v y z n a ě n ý t í m**, že obsah alespoň jednoho monosacharidu nebo/a disacharidu nebo/a polysacharidu ve směsi s účinnou látkou, určenou k předběžnému pomletí, činí alespoň 20 % hmotnosti, výhodně až 50 % hmotnosti, vztaženo na hmotnost účinné látky.

45 9. Způsob podle některého z nároků 7 a 8, **v y z n a ě n ý t í m**, že se účinná látka pomele ve směsi s alespoň jedním monosacharidem nebo/a disacharidem nebo/a polysacharidem k dosažení takové distribuce velikosti částic, že 100 % částic účinné látky má velikost nejvýše rovnou 100 mikrometrům, přičemž výhodně má 80 % částic účinné látky velikost nejvýše rovnou 50 mikrometrům.

50 10. Způsob podle některého z nároků 6 až 9, **v y z n a ě n ý t í m**, že se vmíšení účinné látky do zahřátím ztekuceného hydrofilního gelotvorného základu provádí v mixéru, jehož vnitřní povrch přicházející do styku s míšenou směsí je nekovový, přičemž výhodně je skleněný, keramický nebo poteflonovaný nebo jinak nekovově upravený.

11. Způsob podle některého z nároků 6 až 10, **vyznačený tím**, že se směs, získaná vmísením účinné látky do zahřátím ztekuceného hydrofilního gelotvorného základu, tvaruje odlitím do forem pro rektální čípky nebo vaginální globule a následným vychladnutím nebo zchlazením odlité směsi.

5

12. Způsob podle nároku 11, **vyznačený tím**, že se směs, získaná vmísením účinné látky do zahřátím ztekuceného hydrofilního gelotvorného základu, tvaruje odlitím do forem pro rektální čípky nebo vaginální globule poskytujících po vychladnutí nebo zchlazení odlité směsi rektální čípky nebo vaginální globule o hmotnosti 0,5 až 6 g.

10

13. Farmaceutická kompozice podle některého z nároků 1 až 5 nebo farmaceutická kompozice připravená způsobem podle některého z nároků 6 až 12 pro použití jako léčivo pro léčení nádorových onemocnění.

15

Konec dokumentu

20