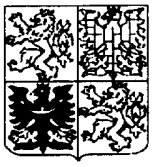
PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:
283 186

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **3391-95**

(22) Přihlášeno: **22. 06. 94**

(30) Právo přednosti:
29. 06. 93 US 93/084563

(40) Zveřejněno: **15. 01. 97**
(Věstník č. 1/97)

(47) Uděleno: **21. 11. 97**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **14. 01. 98**
(Věstník č. 1/98)

(86) PCT číslo: **PCT/SE94/00622**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 95/01185**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.[6]:
A 61 K 47/18
A 61 K 38/11
A 61 K 38/04

(73) Majitel patentu:
FERRING B. V., Hoofddorp, NL;

(72) Původce vynálezu:
Harris Alan, Malmö, SE;
Tenhammar-Ekman Birgitta, Malmö, SE;

(74) Zástupce:
Čermák Karel Dr., Národní 32, Praha 1, 11000;

(54) Název vynálezu:
Stabilizovaná vodná kompozice pro podání alespoň jednoho biologicky aktivního peptidu

(57) Anotace:
Je popsána stabilizovaná vodná kompozice, pro podání pacientovi, obsahující biologicky aktivní peptid, pufr, kvarterní chránicí látku aminového typu nebo dezinfektant a činidlo upravující osmotický tlak, kde tato kompozice může být skladována a použita při teplotě místnosti. Pufry stabilizují pH kompozice na hodnotu mezi asi 4 a 6. Preferovaný pufr obsahuje citrát a/nebo fosforečnan a preferovanou chránicí látku nebo dezinfektant je benzalkoniumchlorid. Kompozice chrání peptid, který je v ní obsažen před adrerováním k povrchu kontejneru, zejména v kontejnerech vyrobených z polymerních materiálů.

CZ 283 186 B6

Stabilizovaná vodná kompozice pro podání alespoň jednoho biologicky aktivního peptidu

Oblast techniky

Předložený vynález se týká stabilizovaných vodných farmaceutických kompozic pro nasální, orální nebo parenterální podání malých a středně velkých peptidů (až asi eicosapeptidů), jako je desmopressin (1–deamino–8–D–arginin vasopressin; DDAVP).

Dosavadní stav techniky

Zde použitý výraz "stabilizovaná kompozice" označuje vodný roztok pro terapeutické použití, obsahující alespoň jeden biologicky aktivní peptid malé nebo střední velikosti. Taková stabilizace by měla umožnit, aby kompozice byla skladována po prodlouženou dobu bez ztráty biologické aktivity.

O mnoha biologicky aktivních peptidech, jejich derivátech a analogách (dále nazývány jako "peptidy") je známo, že jsou terapeuticky použitelné. Z různých důvodů jsou často podávány ve formě vodných kompozic, tj. sterilních vodných roztoků, obsahujících známé množství peptidu.

Biologická aktivita peptidů, které mají být podávány, je často extrémně vysoká. Pro jednotlivou dávku jsou potřebná jen velmi malá množství peptidu. Takové zředěné peptidové roztoky obecně nejsou stabilní při teplotě místnosti po delší období ani když jsou udržovány v uzavřených kontejnerech. Terapeuticky aktivní analog peptidového hormonu desmopressin je takovým peptidem. Jeho vodný roztok by měl být uchováván při teplotách nepřesahujících 8 °C. Skladování při vyšších teplotách jako je například teplota místnosti, vede k degradaci desmopressinu hydrolytickými a/nebo oxidačními Procesy, které nejsou blokovány přídavkem ochranných látek jako je chlorbutanol (1,1,1–trichlor–2–methylpropan–2–ol). Nicméně chlorbutanol účinně chrání desmopressin před mikrobiálním atakem.

Jiným problémem s ředěním vodných roztoků peptidů je adsorpce malých množství peptidu ke stěnám kontejneru, ve kterém je roztok udržován. Protože takové peptidové roztoky jsou obvykle velmi zředěné, může adsorpce i malých množství podstatně snižovat množství peptidu dostupného pro podání.

Zvláště atraktivním podáním peptidů malé a střední velikosti v roztoku je podání přes nosní sliznici, buď jako kapky, nebo ve formě spreje, které je i přijatelnější a reprodukovatelnější. Desmopressin například, může být podáván tímto způsobem ve vodném, 0,9 % roztoku chloridu sodného (salinickém roztoku).

V oboru jsou známy různé typy zařízení pro nosní sprej. Obecně se peptidy ve vodném roztoku podávají pomocí odměrného rozstřikovacích čerpadel, jako jsou ta, které jsou od fy Ing. Erich Pfeiffer KG, Radolfzell. Německo. Alternativní způsob je pomocí vytlačované plastové trubičky speciálního tvaru nazývané "rhinyle" , která je částečně naplněna vodným roztokem, obsahujícím peptid. Jeden konec rhinyle je umístěn do úst a druhý je umístěn do požadované nosní dírky. Roztok je pak doručován do nosní dírky foukáním.

Peptidy pro nasální podání často mají extrémně vysokou biologickou aktivitu a v jednotlivé dávce je potřebné pouze velmi malé množství. Avšak jednotlivá forma podání může vyžadovat pro dobrou reprodukovatelnost minimální objem kapaliny. Například je typicky jednotlivá dávka desmopressinu pro nasální podání mezi 10 μg do 40 μg, ale může být i tak nízká jako 2,5 μg a tak vysoká jako 300 μg. Typické objemy dávky jsou od 100 μl do 400 μl (4 x 100 μl). Tyto dávky jsou normálně přijímány řízeným způsobem jako jednou denně.

Objektem předloženého vynálezu je překonat uvedené problémy stability a skladováním spojené se známými roztoky peptidů malé a střední velikosti, zejména vodných roztoků, obsahujících desmopressin.

Dalším objektem je poskytnout stabilizovaný vodný roztok, obsahující peptid pro nasální, orální nebo parenterální podání, který může být výhodně skladován při teplotě místnosti po prodlouženou časovou dobu, například jeden rok, bez nebezpečí částečné nebo úplné degradace nebo mikrobiální kontaminace v něm obsaženého peptidu.

Dalším objektem předloženého vynálezu je chránit peptid v roztoku před adhezí ke stěnám kontejneru, bez použití cizích aditiv speciálně navržených pro tento účel.

Ještě dalším objektem je poskytnout vodnou nasální nebo kapkovou sprejovou kompozici pro léčbu chorob a nenormálních stavů, které jsou odstraňovány podáním biologicky aktivních peptidů o malé nebo střední velikosti.

Podstata vynálezu

Předloženým vynálezem je vodná kompozice pro podání peptidů malé a střední velikosti, zejména desmopressinu, která může udržovat časovou stabilizu a při teplotě místnosti, v ní obsažených biologicky aktivních složek jako je peptid, analog peptidu nebo směsi peptidů a/nebo jejich analogů. Roztok obsahuje pufr, kvarterní aminovou ochrannou látku nebo dezinfektant a činidlo upravující osmotický tlak.

Selektivně zvolená kvarterní aminová ochranná látka nebo dezinfektant mají, kromě funkcí vyplývajících z jejich názvu, neočekávanou schopnost bránit adsorpci peptidových složek malé a střední velikosti před adhezí ke stěnám kontejneru, zejména stěnám kontejnerů vyrobených z polymerních materiálů.

Je výhodné, aby peptidem nebo peptidovým analogem byl oxytocin nebo vasopresin, nebo jejich analogy a deriváty, zvláště preferován je desmopressin (zde dále také "DDAVP". Preferovány jsou také terlipressin (N–α–triglycyl–8–lysin)–vasopressin), atosiban ((Mpa^1 ,D–Tyr(Et)^2 ,Thr^4, Orn^8)–oxytocin), carbetocin ((1–desamino–1–monokarba–2(O–methyl)–tyrosin)oxytocin) a triptorelin (D–Trp)^6–LHRH.

Preferováno je, aby pufr byl schopen udržovat pH mezi 4,0 a 6,0. Zvláště preferováno je pH asi 5,0.

V jednom provedení je použitý pufr kyselina octová/octan sodný. Preferováno je pro stabilizaci peptidového roztoku podle vynálezu, aby obsahoval citrát a/nebo fosforečnan. Preferované pufrové systémy podle vynálezu jsou kyselina citronová/dvojsodný hydrogenfosforečnan, sodný dihydrogenfosforečnan/dvojsodný hydrogenfosforečnan a kyselina citronová/citrát sodný. Zvláště preferován je pufr, obsahující: citrátové - fosfátové - sodné ionty v molárním poměru od asi 1 : 3 : 3 do asi 1 : 1 : 2.

Je výhodné, aby kvarterními aminovými ochrannými látkami nebo dezinfektanty byly benzalkoniumchlorid, $(NR^1R^2R^3R^4)^+Cl^-$; kde R^1, R^2 = methyl. R^3 = benzyl. R^4= C_8H_{17} až $C_{18}H_{37}$. Kompozice podle vynálezu výhodně obsahuje kvarterní aminové chránicí látky nebo dezinfektanty v koncentraci od asi 0,05 do asi 0,2 mg na ml. Zvláště je preferována koncentrace asi 0,1 mg na ml.

Výhodné je, aby osmotický tlak řídicím činidlem byl chlorid sodný. Pufrové složky také podstatně přispívají k úpravě osmotického tlaku.

Podle preferovaného provedení vynálezu kompozice dále obsahuje alespoň jednu látku zvyšující mukosální absorpci jako jsou žlučové sole, monolaurylethery macrogolů, fosfolipidy a fusidátové deriváty.

Ve výhodném provedení kompozice podle vynálezu obsahuje od 0,025 mg do 1,5 mg acetátu desmopressinu, od 1,35 do 1,75 mg kyseliny citronové, od 2,25 do 2,65 mg dvojsodného hydrogenfosforečnanu, od 0,05 do 0,20 mg benzalkoniumchloridu a chlorid sodný v množství, dostačujícím pro poskytnutí celkového roztoku s osmotickým tlakem srovnatelným s tímto tlakem lidské plasmy.

Preferované provedení kompozice podle vynálezu obsahuje od 0,025 mg do 1,5 mg acetátu desmopressinu, od 1,35 do 1,75 mg kyseliny citronové, od 2,25 do 2,65 mg dvojsodného hydrogenfosforečnanu, od 0,05 do 0,20 mg benzalkoniumchloridu a chlorid sodný v množství dostačujícím pro poskytnutí celkového roztoku s osmotickým tlakem srovnatelným s tímto tlakem lidské plasmy.

Podle dalšího výhodného provedení vynálezu je zde také popsáno použití vodné sprejové kompozice pro léčbu chorob a nenormálních stavů, které mohou být léčeny nasálním podáním peptidů malé a střední velikosti.

Popis obrázků na připojených výkresech

Obr. 1 graficky znázorňuje výsledky testů stability u kompozic připravených podle předloženého vynálezu.

Vynález bude nyní podrobněji popsán pomocí následujících příkladů.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Příprava testovaných kompozic. Bylo připraveno pět testovaných kompozic, obsahujících acetát desmopressinu (DDAVP) pro kompozice nosního spreje nebo kapek, obsahujících různé ochranné látky, kompozice A, B, C, D a E (viz tabulka 1). Každý testovaný vzorek obsahuje 0,089 mg DDAVP volné báze na ml a Tabulka 1 uvádí typy pufru použité v každém systému. Jako rozpouštědlo byla použita Milipore^{R}-filtrovaná voda.

Kompozice A a B byly připraveny podle předloženého popisu. Kompozice C, D a E byly připraveny pro porovnání jiných ochranných látek.

Stabilita známého, nepufrovaného Minirin^{R} (DDAVP) spreje, obsahujícího NaCl a chlorbutanol má použitelnou dobu životnosti 3 roky při skladování v ledničce, je-li udržován v uzavřených skleněných kontejnerech. Není stabilní, je-li uchováván po delší časové období. Kompozice E obsahuje NaCl a chlorbutanol, ale je to pufrovaný roztok.

Tabulka 1

Stabilizované desmopressinové kompozice (množství na ml)

A a B	označují kompozice podle vynálezu;
C, D, E	označují kompozice připravené pro srovnání

Kompozice	NaCl mg	BH mg(mmol)	B^-Na^+ mg	chránicí látky mg
A	8,74	AcOH(mmol) $2,96.10^{-3}$	NaOAc 0,58	benzalkonium-chlorid, 0,1
B	6,29	kyselina citronová 1,56	Na_2HPO_4 2,43	benzalkonium-chlorid, 0,1
C	5,24	kyselina citronová 1,97	Na_2HPO_4 1,83	benzylakohol 10,0
D	6,30	kyselina citronová 1,56	Na_2HPO_4 2,43	methyl–p–hydroxy–benzoát*, 0,80 propyl–p–hydroxy–benzoát**, 0,20
E	5,64	kyselina citronová 1,97	Na_2HPO_4 1,83	chlorbutanol 5,00

*methylparaben, **propylparaben

Výsledky jsou graf

Příklad 2

Testy stability detekcí peptidové degradace. DDAVP-přípravky připravené v příkladu 1 byly skladovány v 10 ml skleněných lahvičkách (hydrolytická třída 1) opatřených Teflon^R uzávěry ve tmě při 65 °C až 13 týdnů. Vzorky byly odebírány po 1, 2, 3, 5, 7, 9, 11 a 13 týdnech a analyzovány na DDAVP pomocí HPLC (Varian Star system; Lichrospher^R PR-18 5μm kolona (50 x 4 mm); gradient eluce s různými poměry acetonitril/0,0667 M vodný fosfátový pufr pH 7).

Výsledky jsou graficky znázorněny na obr. 1 a dokládají vynikající stabilizační účinek kompozice podle vynálezu. Pokusná data uvedená na obr. 1 byla také použita pro výpočet rychlostních konstant prvního řádu uvedených dále v tabulce 2.

Tabulka 2

Rychlostní konstanty prvního řádu pro degradaci desporessinu

Kompozice	k (s^-)	korelační koeficient
A	$4,6.10^{-8}$	0,98
B	$8,0.10^{-8}$	0,98
C	$1,6.10^{-7}$	0,97
D	$8,8.10^{-8}$	0,96
E	$\approx 9.10^{-7}$	0,83

Příklad 3

Výpočet platné doby životnosti. Ze strmosti křivek na obr. 1 a z odpovídajících testů skladování provedených při 37 °C, 50 °C a 60 °C, byly získány Arrheniovy aktivační energie (E_A) pro kompozice A, B, C a D. Kompozice E nevykazovala chování Arrheniova typu protože to byla zdaleka nejméně stabilní kompozice.

Doba skladování během které byl celkový DDAVP obsah každé kompozice snížen o 10 % (t_{90}) při 25 °C a 30 °C, "platná doba životnosti", byly vypočteny z E_A, která je tabelována dále v tabulce 3.

Tabulka 3

Platná doba životnosti v letech (t_{90}) pro stabilizované desmopressinové kompozice

Kompozice	aktivační energie (E_A, kJ/mol)	t_{90} 25 °C	30 °C
A	123,5	27,0	11,9
B	115,1	12,9	6,0
C	115,5	5,7	2,7
D	102,8	7,4	3,7

Příklad 4

Porovnání intranasálního příjmu desmopressinu. 24 zdravým samčím subjektům, kteří se postili, byl podán (náhodně) desmopressin (20 µl) intranasálně ve formě spreje (200 µl) za použití buď kompozice B, nebo komerčně dostupného nepufrovaného přípravku Minirin ^{R}, obsahujícího chlorbutanol jako ochrannou látku. Krevní vzorky byly odebírány v určitých intervalech a hladiny desmopressinu v plasmě sledovány během 12 hodinové periody desmopressin-specifickou RIA plasmovou zkouškou (Lundin S. a spol. , Acta Endocrinologica (Kodaň) 108(1985) 170-183). U dvou kompozic byl nalezen v podstatě stejný profil hladiny desmopressinu v plasmě. Toto je neočekávaný výsledek, protože H. A.Batts a spol. (J. Pharm. Pharmacol. 1989, 156-159) uvádí, že chlorbutanol a benzalkoniumchlorid se významně liší ve svém vlivu na rychlost mukociliárního transportu v modelu žabího patra. Rychlost mukociliární clearence působí srovnatelně pomalý intranasální příjem peptidů a jiných nasálně podávaných biologicky aktivních sloučenin.

Příklad 5

Absorpci blokující vliv desmopressinu. Sterilní vodné roztoky desmopressinu označené ^{125}I (přibl. 10000 CPM/ml), obsahující benzalkoniumchlorid + salinický roztok, chlorbutanol + salinický roztok, nebo pouze salinický roztok, byly všechny inkubovány ve zkumavkách z polystyrenu, polypropylenu a skla po 24 h při teplotě okolí.

V roztocích, obsahujících benzalkoniumchlorid a chlorbutanol vykazuje desmopressin nevýznamnou adsorpci, zatímco pouze asi polovina množství desmopressinu v roztoku prostém chránicích látek, mohla být získána z plastových zkumavek.

I když zde byly popsány různé rysy a provedení předloženého vynálezu je možné, že by odborník v oboru mohl modifikovat různé aspekty vynálezu a získat stejné objekty. Předložený popis zahrnuje takové modifikace, které jsou v rozsahu jeho myšlenky a rozsahu.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Stabilizovaná vodná kompozice pro podání alespoň jednoho biologicky aktivního peptidu vybraného ze skupiny, zahrnující oxytocin, vasopressin, terlipressin, atosiban, carbetocin a triptoprelin a jejich analogy a deriváty, a obsahující benzalkoniumchlorid, pacientovi, **vyznačující se tím**, že obsahuje

a) uvedený biologicky aktivní peptid,
b) pufr vybraný ze skupiny, zahrnující citrát, fosforečnan a směs citrátu a fosforečnanu, udržující pH uvedené kompozice mezi 4,0 a 6,0,
c) benzalkoniumchlorid,
d) činidlo, upravující osmotický tlak vybrané ze skupiny, zahrnující chlorid sodný a pufrovací složky.

2. Kompozice podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že uvedený pufr udržuje uvedené pH na 5,0.

3. Kompozice podle nároků 1 nebo 2, **vyznačující se tím**, že uvedená pufrovací směs citrátu a fosfátu obsahuje sodné ionty v takovém množství, že molární poměr citrátových, fosfátových a sodných iontů je od 1:3:3 do 1:1:2.

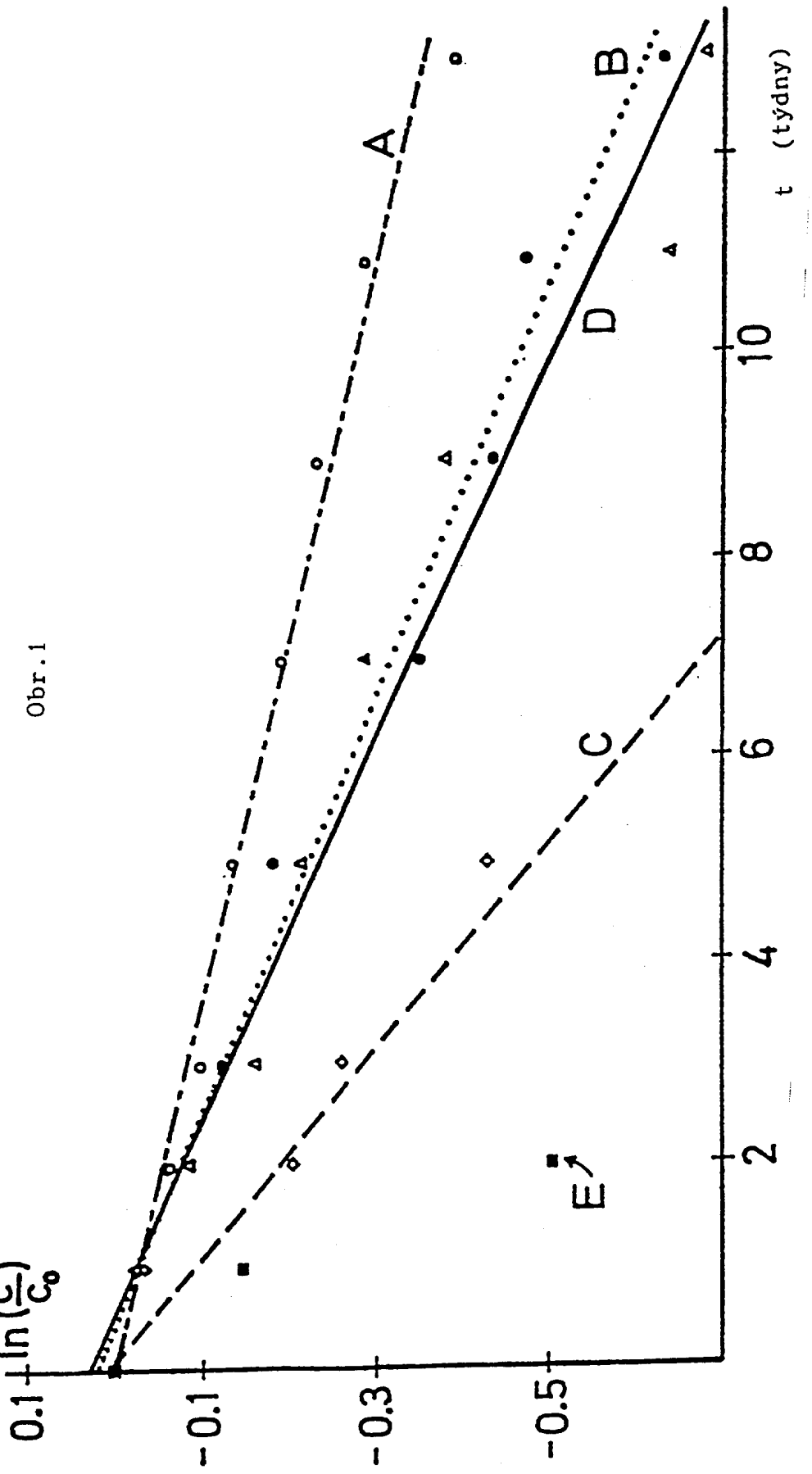
4. Kompozice podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, **vyznačující se tím**, že uvedeným činidlem, upravujícím osmotický tlak je chlorid sodný.

5. Kompozice podle kteréhokoliv z nároků 1 až 4, **vyznačující se tím**, že uvedeným peptidem je vasopressin.

6. Stabilizovaná vodná kompozice pro nasální podání podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že obsahuje

a) od 0,025 mg do 1,5 mg acetátu desmopressinu,
b) od 1,35 mg do 1,75 mg kyseliny citronové,
c) od 2,25 mg do 2,65 mg dvojsodného hydrogenfosforečnanu,
d) od 0,05 mg do 0,20 mg benzalkoniumchloridu a
e) chlorid sodný v množství dostačujícím pro poskytnutí uvedené kompozice s osmotickým tlakem srovnatelným s osmotickým tlakem lidské plasmy.

1 výkres



Obr.1

Konec dokumentu