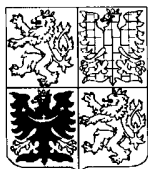


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **16.06.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **16.06.1997**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/9724938**

(33) Země priority: **KR**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **11.10.2000**
(Věstník č. 10/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/KR98/00164**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO98/57967**

(21) Číslo dokumentu:

1999 - 4567

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 403/14

A 61 K 31/41

A 61 P 31/10

(71) Přihlašovatel:

DONG-A PHARMACEUTICAL CO., LTD., Seoul,
KR;

(72) Původce:

Cha Bong-Jin, Kyungki-do, KR;
Oh Jung-Gyo, Seoul, KR;
Kim Su-Eon, Kyungki-do, KR;

(74) Zástupce:

PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1, Praha 4,
14000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Itraconazol, vykazující zlepšenou rozpustnost,
způsob jeho přípravy a farmaceutický prostředek
pro ústní podávání**

(57) Anotace:

Rozměr částic itraconazolu, nerozpustného léčiva, je zmenšován a jeho krystalinita měněna z krystalické na amorfni, což zvyšuje jeho rozpustnost ve vodě a rychlost jeho rozpouštění. Zlepšený itraconazol je užíván jako ústně podávané léčivo proti plísním.

ITRACONAZOL, VYKAZUJÍCÍ ZLEPŠENOU ROZPUSTNOST, ZPŮSOB JEHO PŘÍPRAVY A FARMACEUTICKÝ PROSTŘEDEK PRO ÚSTNÍ PODÁVÁNÍ

Tato přihláška se opírá o přihlášku číslo. 97-24938, zaregistrovanou u Korejského úřadu průmyslového vlastnictví dne 16. června 1997, jejíž obsah je zde vtělen odkazem.

OBLAST TECHNIKY

Předmětný vynález se týká itraconazolu a zvláště pak itraconazolu, vykazujícího zlepšenou rozpustnost, způsobu jeho přípravy a farmaceutického prostředku, obsahujícího itraconazol.

DOSAVADNÍ STAV TECHNIKY

Jelikož rozpustnost fungicidního činidla azolového typu, jako itraconazolu, ve vodě je nízká, je nízká i biodostupnost léčiva, obsahujícího fungicidní činidlo azolového typu, je-li léčivo podáváno pacientovi ústně. Jsou známy různé studie, snažící se o zvýšení rozpustnosti fungicidního činidla azolového typu ve vodě a tím i o zvýšení jeho biodostupnosti. Rozpustnost a biodostupnost sloučenin lze zvýšit vytvořením komplexu s cyklodextriny nebo jejich deriváty, jak je to popsáno ve WO 85/02767 a v U.S. patent No. 4.764.604. WO 94/05263 popisuje způsob výroby léčiva kuličkovitého tvaru, používající rozpustný polymer a itraconazol.

Jako fungicidní činidlo azolového typu byl velmi často používán itraconazol. Itraconazol má molekulární vzorec $C_{35}H_{38}Cl_2N_8O_4$ a molekulovou hmotnost 705,64. Itraconazol je prášek světle žluté barvy a je ve vodě nerozpustný (jeho rozpustnost je menší než 1 $\mu\text{g/ml}$), je mírně rozpustný v alkoholu (300 $\mu\text{g/ml}$) a rozpustný v dichlormetanu (239 mg/ml). Itraconazol je slabě zásaditá sloučenina ($\text{pK}_a = 3,7$) a je ionizován pouze při nízkém pH, jako v žaludeční šťávě. Logaritmický rozdělovací koeficient itraconazolu v systému n-oktanol + vodný pufr o $\text{pH} = 8,1$ je 5,66, což ukazuje na velmi vysokou lipofilitu. Tato vlastnost může ovlivňovat jeho schopnost vázat proteiny z plasmy a rozdělovat tkáně. Dále bylo rovněž známo, že itraconazol je širokospektrální fungicidní sloučenina, vyvinutá pro ústní, mimostřevní a/nebo místní použití, což je popsáno v U.S. patent No. 4,267,179.

PODSTATA VYNÁLEZU

Předmětem tohoto vynálezu je příprava itraconazolu, vykazujícího zlepšenou rozpustnost tím, že se sníží velikost jeho částic a že se jeho krystalinita změní z krystalické na amorfni.

Jiným předmětem je popis způsobu přípravy itraconazolu rozpuštěním indukovaným sušením.

Jiným předmětem je příprava farmaceutického prostředku pro ústní podávání itraconazolu.

Těchto a jiných předmětů vynálezu je možno dosáhnout itraconazolem, vykazujícím zlepšenou rozpustnost, v němž průměr částic itraconazolu je od asi 0,5 do asi 10 μm a majícím amorfni formu.

Předmětný vynález dále zahrnuje způsob přípravy itraconazolu, vykazujícího zlepšenou rozpustnost. Způsob zahrnuje stupně rozpuštění itraconazolu v organickém rozpouštědle a rozpuštěním indukované sušení směsi.

Předmětný vynález zahrnuje dále farmaceutický prostředek, obsahující jako aktivní složku itraconazol, vykazující zlepšenou rozpustnost.

Aby došlo k absorpci tuhého léčiva do oběžného systému přes epitelové buňky, mělo by být tuhé léčivo rozpustné ve vodě. Jelikož se ve vodě nerozpustné léčivo z tuhé směsi daného složení rozpouští pomalu, je průběh rozpouštění léčiva rychlost určujícím krokem pro jeho absorpci. Účinnost léčiva a doba do začátku jeho působení, stejně jako doba jeho účinnosti závisí tedy na rychlosti rozpouštění léčiva.

Koncentrace léčiva v krvi závisí na rychlostech jeho absorpce a eliminace. Když se tedy rychlost rozpouštění léčiva snižuje, snižuje se i rychlost absorpce léčiva. Výsledkem je, že i když je celkové množství do lidského těla absorbovaného léčiva konstantní, doba do dosažení jeho účinné koncentrace v krvi se prodlužuje a jeho maximální koncentrace v krvi klesá. Biodostupnost a rozpustnost ve vodě nerozpustných léčiv proto klesá.

Aby se tyto nevýhody vyřešily a biodostupnost a rozpustnost se zvýšila, je nutno zvýšit rychlost rozpouštění ve vodě nerozpustných léčiv. Za tímto účelem se rozměr částic léčiva zmenšuje nebo se využívá polymorfismu, komplexních forem, amorfni formy, tuhých roztoků, směsí se společným bodem tání, konjugovaných sloučenin, solvatovaných sloučenin léčiva a obecných lékových přísad

Předmětný vynález poskytuje zlepšený itraconazol, vykazující zmenšenou velikostí částic a mající modifikovanou krystalinickou charakteristiku jako důsledek přeměny krystalické struktury na formu amorfni. Zlepšený itraconazol vykazuje dobrou rozpustnost ve vodě, čímž se zvyšuje biodostupnost.

V dalším nyní popíšeme metodu přípravy zlepšeného itraconazolu poněkud podrobněji.

Itraconazol se rozpustí v organickém rozpouštědle a rozpuštěním indukovaným sušením se získá prášek itraconazolu. Obsah itraconazolu v organickém rozpouštědle je 2 až 6 hmotn. %, s výhodou 4 hmotn. %. Jako organické rozpouštědlo přichází v úvahu především dichlormetan, který je dobrým rozpouštědlem itraconazolu-. Krok rozpuštěním indukovaného sušení se provádí v rozprašovací sušárně, odstředivém granulátoru nebo granulátoru s fluidním ložem. Při rozpuštěním indukovaném sušení je možno použít nosič, např.-laktosu, nebo některé jiné farmaceutické excipienty. Jako farmaceutické excipienty je možno přidávat pojiva, kypřidla, činidla zvyšující viskozitu, maziva, stabilizátory, povrchově aktivní látky, konzervační látky, elektrolyty, kombinované nebo komplexní sloučeniny nebo jiné aktivní materiály.

Během přípravy je důležité kontrolovat rychlost rozpuštěním indukovaného sušení. Je-li rychlost rozpuštěním indukovaného sušení mimořádně nízká, rozpouštědlo se odpaří příliš rychle, takže dojde ke ztrátě velkého podílu léčiva. Naopak, je-li rychlost rozpuštěním indukovaného sušení vysoká, mikročástice se navzájem spojují ještě před odpařením, což zvětšuje velikost částic. Výhodné je rychlost rozpuštěním indukovaného sušení regulovat tak, aby byla na začátku nízká a pak se řízeným způsobem pozvolna zvyšovala.

Velikost částic závisí na tlaku atomizaci způsobujícího vzduchu, stejně jako na rychlosti rozpuštěním indukovaného sušení. Výsledkem nízkého tlaku atomizačního vzduchu je tvorba velkých kapiček a zvětšený sklon k aglomeraci. Při vysokém tlaku atomizačního vzduchu si lze představit, že ten s sebou přináší riziko rozpuštěním indukovaného sušení roztoku léčiva, bylo však zjištěno, že to není problém. Tlak atomizačního vzduchu je tedy možno nastavit v blízkosti maximální úrovně.

Fyzikální změny itraconazolu je možno ověřit diferenciálním skanovacím kalorimetrem (DSC) a rentgenovou krystalografií.

Itraconazol, připravený způsobem podle předmětného vynálezu má rozměr části od asi 0,5 do asi 10 μm a střední průměr částic asi 3,7 μm - Itraconazol může obsahovat stopy částic s průměry pod 0,5 μm .

Itraconazol podle předmětného vynálezu je možno používat jako aktivní přísadu do farmaceutických přípravků pro ústní podávání.

Farmaceutický přípravek obsahuje dále pojiva, jak laktosu, a jiné farmaceutické excipienty.

Farmaceutické excipienty mohou zahrnovat pojiva, kypřidla, činidla, zvyšující viskozitu, maziva, stabilizátory, povrchově aktivní látky, konzervační látky, elektrolyty, kombinované nebo komplexní sloučeniny nebo jiné aktivní materiály.

Itraconazol podle předmětného vynálezu se používá v různých typech léčiv pro ústní podávání. Různými typy léčiva jsou tablety, kapsle, granule či jemné granule. Jedna tableta nebo jedna kapsle může obsahovat od 50 mg do 100 mg itraconazolu.

PŘEHLED OBRÁZKŮ NA VÝKRESECH

Správnějšího ocenění vynálezu a mnoha s ním spojených výhod se dosáhne tím, stanou-li se tyto aspekty lépe pochopitelnými odkazem na následující podrobný popis a přihlédnou-li se k. přiloženým obrázkům, kde

obr.1 je graf, znázorňující rozpustnostní profil itraconazolu s a bez rozpuštěním indukovaného sušení v závislosti na čase a

obr. 2 je graf, znázorňující difrakční rentgenogramy itraconazolu s a bez rozpuštěním indukovaného sušení.

PŘÍKLADY PROVEDENÍ VYNÁLEZU

Předmětný vynález je v dalším textu podrobněji vysvětlen pomocí následujících příkladů. Záměrem příkladů není předmětný vynález jakkoliv omezit.

PŘÍKLAD 1

Navázilo se přesně 12 g itraconazolu a ten se rozpustil v 200 ml dichlormetanu. Směs se pak podrobila rozpuštěním indukovanému sušení za použití rozprašovací sušárny s cílem získat prášek itraconazolu. Teplota vzduchu na vstupu do a na výstupu z rozprašovací sušárny byla regulována na 80 ± 5 °C, příp. 60 ± 5 °C. Rychlost rozpuštěním indukovaného sušení byla regulována tak, aby byla na začátku pomalá a aby se poté řízeným způsobem pozvolna zvyšovala.

PŘÍKLAD 2

Navázilo se přesně 12 g itraconazolu a ten se rozpustil v 200 ml dichlormetanu. Směs se pak podrobila rozpuštěním indukovanému sušení za použití granulátoru s fluidní ložem. Teplota vzduchu na vstupu do a na výstupu z granulátoru s fluidním ložem byla regulována na 80 ± 5 °C, příp. 60 ± 5 °C. Rychlost rozpuštěním indukovaného sušení byla regulována tak, aby byla na začátku pomalá a aby se poté řízeným způsobem pozvolna zvyšovala. Během rozpuštěním indukovaného sušení byl proveden sušící krok s cílem zcela odpařit rozpouštědlo.

PŘÍKLAD 3

Navážilo se přesně 12 g itraconazolu a ten se rozpustil v 200 ml dichlormetanu. Směs se pak podrobila rozpuštěním indukovanému sušení za použití C/F granulátoru s cílem připravit prášek itraconazolu. Teplota vzduchu na vstupu do a na výstupu z C/F granulátoru byla regulována na 80 ± 5 °C, příp. 60 ± 5 °C. Rychlost otáčení rotoru v C/F granulátoru byla 200 ot/min. Rychlost rozpuštěním indukovaného sušení byla regulována tak, aby byla na začátku pomalá a aby se poté řízeným způsobem pozvolna zvyšovala. Během rozpuštěním indukovaného sušení byl proveden sušící krok s cílem zcela odpařit rozpouštědlo.

PŘÍKLAD 4: PŘÍPRAVA TABLET

Itraconazol, připravený podle příkladu 1, laktosa, vápenatá sůl karboxymethylcelulózy a hydroxypropylmethylcelulózy se rovnoměrně smísily. Směs byla za sucha granulována válečkovým zhutňovačem s cílem připravit granule. Granule se smísily se stearanem hořečnatým jako mazivem. Směs byla tabletována s cílem připravit tablety. Podíly každé z uvedených složek v jedné tabletě byly následující:

itraconazol	100 mg
laktosa	279 mg
vápenatá sůl karboxymethylcelulózy	250 mg
stearan hořečnatý	1 mg
hydroxypropylmethylcelulóza	20 mg

PŘÍKLAD 5: PŘÍPRAVA KAPSLÍ

Itraconazol, připravený podle příkladu 1, laktosa, vápenatá sůl karboxymethylcelulózy a hydroxypropylmethylcelulózy se rovnoměrně smísily. Směs byla za sucha granulována válečkovým zhutňovačem s cílem připravit granule. Granule se smísily se stearanem hořečnatým jako mazivem a naplnily do tvrdé kapsle číslo 0. Podíly každé z uvedených složek byly následující:

itraconazol	100 mg
laktosa	179 mg
vápenatá sůl karboxymethylcelulózy	200 mg
stearan hořečnatý	1 mg
hydroxypropylmethylcelulóza	20 mg

PŘÍKLAD:6: STANOVENÍ ROZPUSTNOSTI

Přebytky itraconazolu, připraveného podle příkladu 1 a běžného itraconazolu, připraveného bez rozpuštěním indukovaného sušení byly přidány do umělé žaludeční šťávy s pH 1,2 a směsi byly při 37 °C třepány po dobu 2 hodin. Každá z těchto směsí byla zfiltrována přes membránový filtr s průměrem pórů 45 µm a každý z filtrátů byl podroben vysoce účinné kapalinové chromatografii, čímž se stanovila rozpustnost v žaludeční šťávě. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 1.

Tabulka 1: Rozpustnost (37 °C, 2 hodiny, pH 1,2)

	µg/ml
Itraconazol bez rozpuštěním indukovaného sušení	3,5
Itraconazol podle příkladu 1	218,6

Jak uvedeno v tabulce 1, rozpustnost itraconazolu, připraveného podle příkladu 1, je 62-krát větší než rozpustnost itraconazolu bez rozpuštěním indukovaného sušení. Tím je tedy prokázáno, že rozpustnost itraconazolu podle předmětného vynálezu výrazně vzrůstá, je-li srovnávána s konvenčním itraconazolem bez rozpuštěním indukovaného sušení.

PŘÍKLAD 7: STANOVENÍ VELIKOSTI ČÁSTIC

Prášek itraconazolu, připravený podle příkladu 1, a prášek konvenčního itraconazolu bez rozpuštěním indukovaného sušení byly rovnoměrně rozptýleny v parafinu, načež byl určován jejich průměr částic. Výsledky jsou uvedeny v tabulkách 2 až 4.

Tabulka 2: Konvenční itraconazol bez rozpuštěním indukovaného sušení

Velikost částic (µm)	Podíl z rozdělení částic (%)	Kumulovaný podíl (hmotn. %)
° do 5	2,4	2,4
5 - 15	21,8	24,2
15 - 17,5	18,4	40,6
17,5 -20	9,9	50,5

20 – 30	23,9	74,4
30 - 35	8,0	82,4
35 - 40	8,1	90,5
40 - 52m5	9,5	100,0

Tabulka 3: Itraconazol podle příkladu 1

Velikost částic (μm)	Podíl z rozdělení částic (%)	Kumulovaný podíl (hmotn. %)
° do 5	2,4	2,4
0,5 - 1,25	25,8	28,2
1,25 -2,5	24,0	52,2
2,5 – 5	34,2	86,4
5 - 7,5	12,2	98,6
7,5 – 10	1,4	100,0

Tabulka 4: Střední průměr částic

	μm
Konvenční itraconazol bez rozpuštěním indukovaného sušení	24,5
Itraconazol podle příkladu 1	3,7

Střední průměr částic itraconazolu podle předmětného vynálezu je 7-krát menší než střední průměr částic bez rozpuštěním indukovaného sušení.

PŘÍKLAD 8: ZKOUŠKA RYCHLOSTI ROZPOUŠTĚNÍ

Byly provedeny zkoušky rychlosti rozpouštění s tabletou itraconazolu, vyrobenou podle příkladu 4 a tabletou konvenčního itraconazolu bez rozpuštěním indukovaného sušení.

Tableta itraconazolu, připraveného podle příkladu 4 a tableta konvenčního itraconazolu byly vloženy do umělé žaludeční šťávy o pH 1,2 jako elučního činidla. Tyto směsi byly temperovány při 37 °C a po 5, 10, 30, 60 a 120 minutách byly z nich odebrány pět mililitrové vzorky. Každý z těchto vzorků byl zfiltrován použitím filtru o velikosti pórů 45 mikrometrů a každý z filtrátů byl podroben vysoce účinné kapalinové chromatografii. Výsledky jsou znázorněny na obr. 1.

Jak znázorněno na obr. 1, jsou rychlost rozpouštění a rozpustnost itraconazolu s rozpouštěním indukovaným sušením podstatně vyšší ve srovnání s itraconazolem bez rozpouštěním indukovaného sušení.

PŘÍKLAD 9: ZKOUŠKA FYZIKÁLNÍ VLASTNOSTI

Fyzikální změny itraconazolu byly ověřeny rentgenovou difrakcí a výsledky jsou znázorněny na obr. 2. Záznam A na obr. 2 znázorňuje průběh rentgenové difrakce itraconazolu bez rozpouštěním indukovaného sušení. Záznam B znázorňuje průběh rentgenové difrakce itraconazolu s rozpouštěním indukovaným sušením. Jak ukázáno v obr. 2, má itraconazol bez rozpouštěním indukovaného sušení krystalickou strukturu a itraconazol s rozpouštěním indukovaným sušením formu amorfni.

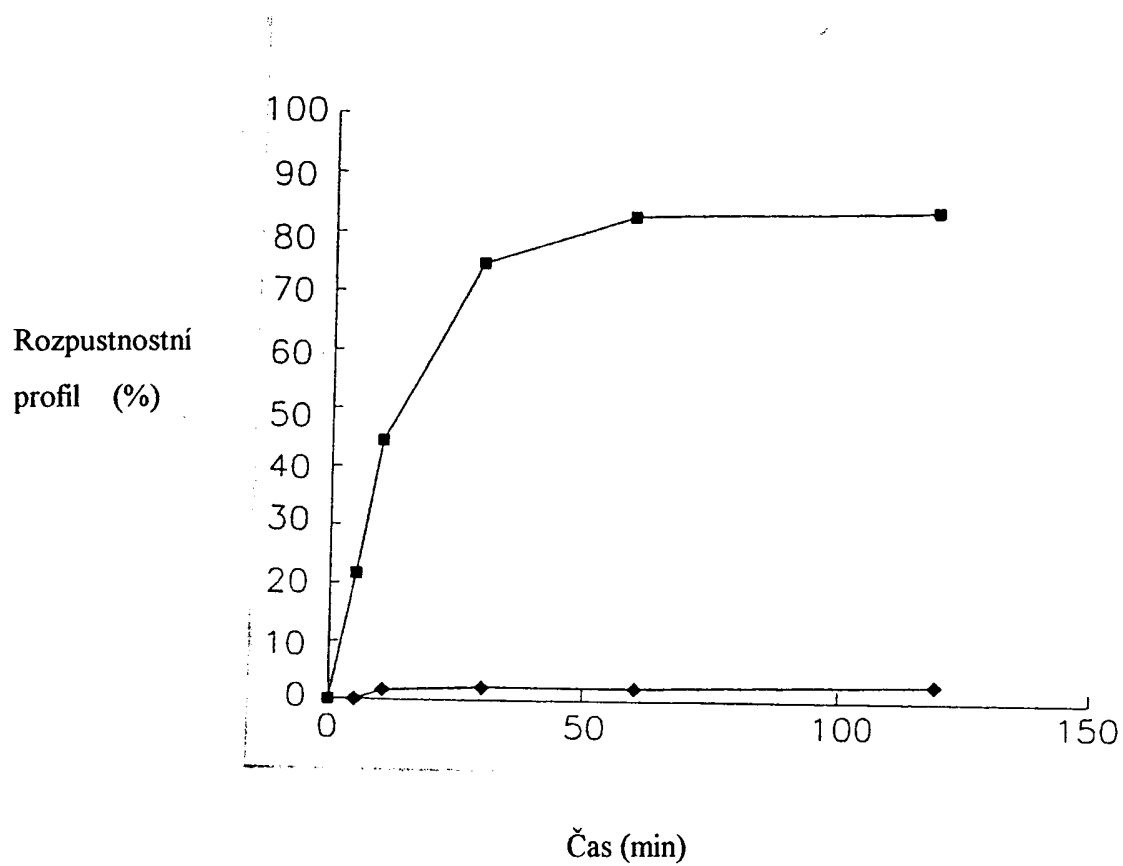
Jak popsáno shora, předmětný vynález je schopen zvýšit rozpustnost itraconazolu, který je nerozpustným léčivem, a rychlost jeho rozpouštění a itraconazol podle předmětného vynálezu je užíván do tuhých léčebných přípravků.

Zatímco předmětný vynález byl podrobněji popsán ve vztahu k preferovaným použitím, odborníci v oboru ocení, že v tomto oboru je možno provádět různé modifikace a náhrady bez odchýlení se od ducha a záměru předmětného vynálezu, vyložených v následujících patentových nárocích.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Itraconazol, vykazující zlepšenou rozpustnost, kde průměr částic itraconazolu je v rozmezí od 0,5 do 10 μm a itraconazol má amorfni formu.
2. Itraconazol podle nároku 1, kde střední průměr itraconazolu je asi 3,7 μm .
3. Způsob přípravy zlepšeného itraconazolu, majícího průměry částic 0,5 až 10 μm a amorfni formu, vyznačující se tím, že v sobě zahrnuje kroky:
rozpuštění itraconazolu v organickém rozpouštědle,
rozpuštěním indukované sušení směsi.
4. Způsob podle nároku 3, vyznačující se tím, že střední průměr částice itraconazolu je asi 3,7 μm .
5. Způsob podle nároku 3, vyznačující se tím že se rozpuštěním indukovaný sušící krok provede za použití stroje, vybraného ze skupiny, skládající se z rozprašovací sušárny, granulátoru s fluidním ložem a odstředivého granulátoru.
6. Farmaceutický prostředek pro ústní podávání, obsahující jako aktivní přísadu zlepšený itraconazol, mající průměr částic 0,5 až 10 μm a mající amorfni formu
7. Farmaceutický prostředek podle nároku 6, kde střední průměr částic itraconazolu je asi 3,7 μm .
8. Farmaceutický prostředek podle nároku 6, obsahující dále pojivo a farmaceutické excipienty.

Obr. 1



- ◆ itraconazol bez rozpustěním indukovaného sušení
- itraconazol s rozpustěním indukovaným sušením

19.01.00

PV 1999-4587

2/2

Obr. 2

