

60.079/SZE

K I V O N A T

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

75252

GYÓGYSZEREK KÉSZÍTÉSE ORÁLIS BEADÁSRA

Eli Lilly and Company, INDIANAPOLIS, Indiana,

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1995. 02. 28.

Elsőbbsége: 1994. 03. 01. (08/203,424),

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A találmány egy olyan új, gyógyszerészeti vegyületek orális beadására alkalmas készítményt ad meg, mely biztosítja a készítmény aktív hatóanyagának jelentős biológiai elérhetőségét. Ezek a készítmények olyan gyógyszerészeti vegyületeket tartalmaznak, melyek lényegében oldhatatlanok vízben. Ezeket a vegyületeket egy olyan hordozóan tesszük oldhatóvá, mely egy oldódást javító hosszú láncú szabad zsírsavat, egy gyógyszerészetileg elfogadható olajat és egy felületaktív anyagot tartalmaz. A készítményben a gyógyszerészeti vegyület oldhatósága megnő és így nagyobb mérvű a szervezetbe való bejutása is.

60.079/SZE

S.B.G. & K.
Nemzetközi
Szabadalmi Iroda
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-333

14018
**KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY**

GYÓGYSZEREK KÉSZÍTÉSE ORÁLIS BEADÁSRA

Eli Lilly and Company, INDIANAPOLIS, Indiana,
AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

Feltaláló:

SWEETANA Stephanie A., BLOOMINGTON, Indiana,
AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1995. 02. 28.

Elsőbbsége: 1994. 03. 01. (08/203,424),
AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A TALÁLMÁNY HÁTTERE

A találmány általánosságban gyógyszerek és vegyületek orális beadásra való formáival kapcsolatos.

Történeti szempontból a krónikus gyógyszerterápiák esetében az orális beadás volt a leginkább előnyben részesített beadási mód. Azonban bizonyos gyógyszerészeti szerek esetében az orális beadás azt eredményezi, hogy az aktív hatóanyagnak csak kis hányada kerül be a vérkeringésbe. Ez általában a gyomorban és a vékonybélben végbemenő enzimes lebontás, valamint a bélrendszerből való kismértékű felszívódás következménye. Több kísérletet is tettek rá, hogy növeljék a bélrendszeri abszorpciót olyan készítmények alkalmazásával, melyek megóvják a gyógyszereket az enzimes lebontástól és/vagy fokozzák a bélrendszerből való felszívódást.

A No. JP89/00748 számú nemzetközi szabadalom leír egy fiziológiailag aktív proteinekkal vagy peptidekkel készített enterális készítményt, amelyben egy fehérjetartalmú szilárd gyógyszer van összekeverve egy nem ionos felületaktív anyaggal és egy olyan gyógyszerészetiileg elfogadható enterális anyaggal, mely oldódik mind a duodenális folyadékban, mind egy illékony szerves oldószerben. Az előnyben részesített enterális anyag egy polimer vegyület, melyből egy burok képezhető a tabletták köré.

A 92302487.1 számú európai szabadalmi kérelem egy olyan, az Aureobasidinekhez való szilárd gyógyszerkészítményt ír le, mely egy felületaktív anyagot, egy bevonószert, egy viszkozitást növelő szert, egy töltőanyagot és más anyagokat, például stabilizáló szereket, színezékeket, illatanyagokat, stb. tartalmaz. A kérelem szerint a gyógyszerkészítmény orális beadása esetén a

vérben az Aureobasidin koncentrációja elég nagy lesz ahhoz, hogy gyógyító hatást váltson ki, például a gombaölő hatása révén.

Stella és munkatársai a J. Pharm. Sci.-ban (Vol. 67, No 10, 1375 (1978)) egy maláriaelleni hidrofób amin vegyület alkalmazhatóságát írják le, a gyógyszert lágyszelatin kapszulák formájában elkészítve, olajsav hozzáadásával. A malária elleni vegyület rendkívül kismértékű oldhatósága miatt biológiai elérhetősége a szervezet számára alacsony; így a nyers gyógyszer nagy mennyisége szükséges a hatékony vérbeli szint eléréséhez. Stella és munkatársai ígéretes eredményeket jelentenek a malária elleni vegyület formulázásával kapcsolatban, olajsavat használva oldószernek a lágyszelatin kapszulákban.

Hasonlóan, Tokumura és munkatársai a J. Pharm. Sci.-ban (Vol. 76, No. 4, 286 (1987 április)) leírják, hogy a cinnarizin biológiai elérhetősége növelhető a vegyület olajsavban vagy linolsavban való oldása segítségével. Tokumura és munkatársai felteszik, hogy amikor a cinnarizin egy olajsavas oldat formájában kerül beadásra, olyankor olajsavval és epesav-sókkal kevert cinnarizinmicellák keletkeznek a gasztrointesztinális szervekben. Ezeknek a micelláknak a révén a cinnarizin abszorpciója megnő.

Karali és munkatársai a Pharm. Res.-ben (Vol. 9, No. 7, 888 (1992)) leírják, hogy a renin inhibitor vegyületek biológiai elérhetősége emulziók alkalmazása és orális beadás esetén alacsony. Kísérletet téve a biológiai elérhetőség növelésére, a renin inhibitort egy olajban oldották, aminek eredményeképpen egy olaj-víz emulzió keletkezett. Az eljáráshoz olajsavat és glicerideket használtak. Ennek az emulziónak az alkalmazásakor, amikor az az epesav-só rendszerrel keveredett, a renin inhibitor oldhatósága megnövekedett.

A No. 4388307 számú amerikai szabadalom olyan ciklosporin készítményeket ad meg, melyek egy olyan hordozót tartalmaznak, amelyik egy természetesen hidrogénezett növényi olaj trigliceridből, egy polialkilénből, egy poliolból, egy telített zsírsav-trigliceridből és egy mono- vagy digliceridből áll. Ezen kívül a szabadalom felhívja a figyelmet az etanol oldószerként, és egy növényi olaj hordozóként való felhasználására. A szabadalom állítása szerint egy ilyen készítmény növeli a ciklosporin biológiai elérhetőségét és abszorpcióját.

Bár ezek a vizsgálatok mutatnak néhány ígéretes eredményt, ezek alapján azonban még nem lehet orálisan praktikusán és hatékonyan alkalmazni sok gyógyszerészeti szer terápiás mennyiségét.

A TALÁLMÁNY ÖSSZEFOGLALÁSA

A találmány tárgya egy olyan új, gyógyszervegyületek orális alkalmazására való készítmény, mely a gyógyszerkészítmény aktív hatóanyagának jelentős biológiai elérhetőségét teszi lehetővé. Ezek a gyógyszerkészítmények olyan gyógyszervegyületeket tartalmaznak, melyek vízben lényegében oldhatatlanok. Ezeket a vegyületeket oldhatóvá tesszük egy olyan hordozóban, amelyik egy, az oldódást segítő hosszú láncú szabad zsírsavat, egy gyógyszerészetiileg elfogadható olajat és egy felületaktív anyagot tartalmaz. Az ilyen gyógyszerkészítményekben a gyógyszervegyületek oldhatósága nagyobb, és ezáltal a szervezetbe való bejutása jobb.

A találmány további tárgyát képezi egy olyan gyógyszerkészítmény, mely különösen alkalmas a ciklikus peptidekhez, melyek lényegében oldhatatlanok vízben és melyek abszorpciója gyenge.

A találmány további tárgya egy olyan általános, fent leírt, orális beadásra alkalmas gyógyszerkészítmény, amelyben az egyes összetevőket úgy lehet összeválogatni, hogy azok legjobban illeszkedjenek az aktív gyógyszervegyülethez. A hosszú láncú szabad zsírsav oldódást javító szer tulajdonságai változhatnak aszerint, hogy a gyógyszerkészítmény milyen adott gyógyszervegyületet tartalmaz. Például változhat a vegyület telítettségi foka és a szabad zsírsav lánchossza. A gyógyszerészetileg elfogadható olaj szintén változhat valamennyit a zsírsav-összetételét és a lánchosszát tekintve, az oldhatóság fokozása érdekében. Más összetevők kismérvű megváltoztatása szintén előnyös lehet.

A találmány további tárgya egy olyan orális beadásra alkalmas készítmény, mely oldhatóvá teszi az aureobasidin A gombaölő vegyületet, és orális adminisztráció útján magas plazma szintet idéz elő az állatokban más orálisan beadható készítményekhez viszonyítva. Ez a készítmény olyan előnyös pharmaco-kinetikus tulajdonságokkal rendelkezik, melyek növelik a vegyület hatékonyságát a fertőzésekkel szemben. A készítmény előnyösen beadható (1) folyadék formájában, (2) a folyadéknak egy megfelelő vizes hordozóval való keverékeként vagy oldataként előálló emulzió formájában, (3) kapszulázott vegyület alakjában vagy (4) egy szilárd mátrixban abszorbált lipid formájában.

A találmány egy további tárgya egy olyan készítmény, mely az aktív hatóanyagnak hatásos mennyiségét juttatja a szervezetbe anélkül, hogy ehhez egy kellemetlen íz társulna.

A találmány készítményének használata számos előnnyel jár. Ezek közül a legfontosabb az, hogy a készítmény az aktív hatóanyag hatékony mennyiségét juttatja be a kezelt állat vérkeringésébe. Mivel az aktív hatóanyag általában nem oldható vizes oldószerekben, ez korábban nehézségekkel járt.

A találmány egy további előnye az, hogy egy hatékony módszert ad meg az aktív hatóanyagnak a beteg szervezetébe való bejuttatására. Mivel a készítmény orális beadásra való, így azt beveheti maga a beteg, parenterális beadás alkalmazása nélkül. A beteg együttműködési készsége ezáltal növelhető.

A találmány készítményének egy további előnye az, hogy az könnyen előállítható elérhető anyagokból.

Így a találmány gombaölő szerek és más vegyületek olyan új készítményeit adja meg, melyek hatásosak és jól használhatóak.

A találmány további tárgyai és előnyei az előnyben részesített készítmények és a szabadalmi igénypontok áttekintése után válnak világossá.

Amint azt fentebb már leírtuk, azokat az anyagokat, amelyek vízben gyakorlatilag oldhatatlanok, nagyon nehéz bejuttatni az állatok vérkeringésébe orális beadás útján. A pályázók itt olyan készítményeket fejlesztettek ki, amelyek növelik a felszívódást. Meglepő módon az ismert összetevők megfelelő arányú keveréke a lényegében oldhatatlan anyagok biológiai elérhetőségének növekedését eredményezi.

Általánosságban a találmány készítményei vízben lényegében oldhatatlan vegyületekre vonatkoznak, melyek oldhatóságát egy olaj bázisú hordozó segítségével fokozzuk. Ez a hordozó legalább három összetevőt tartalmaz: 1) egy hosszú láncú szabad zsírvegyületet mint oldódást javító szert, 2) egy gyógyszerészetileg elfogadható olajat és 3) egy felületaktív anyagot.

Az előnyben részesített esetben a hosszú láncú, oldódást javító szabad zsírsav az olajsav. Bár az előnyben részesített oldódást javító szer az olajsav, használhatóak más szabad zsírsavak is. Ezeknek a szabad zsírsavaknak a lánchossza előnyösen 12 - 22 szénatom hosszúságú. Ezek közé a szabad zsírsavak közé tarto-

zik például a linolsav és a linolénsav. A hosszú láncú, oldódást javító szabad zsírsav előnyös tulajdonsága az, hogy oldható egy triglicerid hordozóban. A különösen előnyben részesített esetekben az oldódást segítő szer 5 % - 95 %-ban (térfogat %) van jelen az orális készítményben.

A találmány gyógyszerészetileg elfogadható olaj összetevője előnyösen 6 - 22 szénatom lánchosszúságú zsírsavakból áll, és a készítmény térfogatának mintegy 5 - 95 %-át teszi ki. Még előnyösebben a hosszúláncú zsírsavak lánc 12 - 20 szénatomból áll. Egy különösen előnyben részesített esetben a gyógyszerészetileg elfogadható olaj egy triglicerid. Az ilyen trigliceridekre példa a kukoricaolaj, az olivaolaj, a szójaolaj, a mogoró olaj és a napraforgóolaj. Egy különösen előnyös esetben a gyógyszerészetileg elfogadható olaj a kukoricaolaj.

A készítmény tartalmaz egy felületaktív összetevőt is. A megfelelő felületaktív szerek közé tartoznak mind az ionos, mind a nem-ionos felületaktív reagensek. A felületaktív szer előnyösen egy olyan nem-ionos felületaktív anyag, amelyik oldható egy trigliceridben. Az ilyen felületaktív anyagok közé tartoznak például a poliglikolizált gliceridek, a szorbitán zsírsav-észterek, a poloxamerek, a poloxi-etilén-szorbitán-zsírsav-észterek, a poloxi-etilén (POE)-származékok, az etoxilált zsírsav-észterek, a mono-gliceridek és azok etoxilált származékai, a digliceridek és azok poloxi-etilén származékai. A megfelelő ionos felületaktív anyagok közé tartozik például a nátrium-lauril-szulfát, a dokuzát nátrium, az epesav és annak sói és származékai, a lecitinek és a foszfolipidek. Egy különösen előnyös esetben a felületaktív anyag a Labrafil M1994CS néven forgalomba hozott Peglikol 5 Oleát. A felületaktív anyag előnyösen a készítmény súlyának 0,1 - 50 %-át teszi ki.

Bár a találmány szerint sok gyógyászati anyagot lehet hatékonyan a szervezetbe juttatni, az előnyben részesített esetek a gombaölő vegyületekre vonatkoznak, különösen pedig az aureobasidin A gombaölő vegyületre. Az aureobasidin A ismert még mint NK204 (Nippon Kayaku) és mint R106-I (Takara Shuza). Az aureobasidin A előállítását a No. 5057493 számú amerikai szabadalom és az EPA 92302487.1. számú szabadalom írja le.

A találmány egy előnyben részesített készítményének végső összetételére példa a következő:

aureobasidin A: körülbelül 17,5 % (tömeg/térfogat);

olajsav: körülbelül 17,1 % (térfogat/térfogat);

Labrafil M1944CS: körülbelül 0,43 % (tömeg/térfogat) és

kukoricaolaj: körülbelül 68 % (térfogat/térfogat).

1. példa

A gyógyszerészeti vegyületek orális készítményei a következő eljárással állíthatók elő.

A folyékony összetevőket mérhetjük a súlyuk vagy a térfogatuk szerint is. A térfogat szerinti mérést az összetevők fajsúlyának előzetes meghatározásával súlymérésre vezethetjük vissza. A felületaktív anyagot, a hosszú láncú, oldódást javító zsírsavat és a gyógyszerészetileg elfogadható olajat elegyítjük és egy egyszerű propelleres keverővel, mint amilyen például a Lightnin keverő, jól elkeverjük. Miközben az elegyet mechanikailag keverjük, a gyógyszerészeti vegyületet fokozatosan az elegyített és a teljes oldódás eléréséig kevert összetevőkhöz adjuk. A gyógyszer szükséges mennyiségét (térfogatát vagy tömegét) üvegcsékbe töltjük. A töltés végezhető egy alkalmas pipetta felhasználásával kézzel, vagy egy automatikus töltőkészülékkel.

2. példa

Az aureobasidin A 1 ml térfogatú orális beadásra való oldata az 1. példában leírt eljárás szerint készíthető el, a következő összetevők felhasználásával.

összetevő	Dózis	
	25 mg/ml	175 mg/ml
aureobasidin A	25,000 mg	175,000 mg
Peglikol 5 Oleát	4,897 mg	4,280 mg
olajsav		
(étkezési minőség)	0,196 ml	0,171 ml
kukoricaolaj, NF	0,778 ml	0,680 ml

3. - 4. példa

Megvizsgáltuk az aureobasidin A készítményének pharamacokinetikus tulajdonságait és biológiai elérhetőségét. Az aureobasidin A-ból 20 mg/kg (a gyógyszer tömege/a beteg testtömege) dózist adtunk be nőstény vizsláknak a találmány orális készítményének formájában. Az összehasonlítás kedvéért egy csak linolsavban lévő aureobasidin A készítményt is megvizsgáltunk. A kutyákból vérmintát vettünk, és a vérben lévő aureobasidin A koncentrációját HPLC-vel mértük. Az alábbi eredményeket kaptuk:

Készítmény	Dózis	Beadás módja	AUC ₀₋	Biológiai elérhetőség
	(mg/kg)		($\mu\text{g}^* \text{ hr/ml}$)	(%)

3. példa

Készítmény	20	Orális	$11,205 \pm 1,430$	28,35
Labrafil				
olajsav				
kukoricaolaj				

4. példa

Készítmény	20	orális	$1,667 \pm 0,061$	4,22
linolsav				

A találmány készítményeit előnyösen folyadék formájában adjuk be. Ettől függetlenül azonban a készítmény más formákra is kiterjed a találmány. Ezek közé tartoznak például az emulziók, a kapszulák vagy a szilárd anyagra adszorbált gyógyszerkészítmények.

Emulziók a fent említett folyékony készítménynek egy vizes alapú oldószerrel történő oldásával vagy elegyítésével állíthatók elő. Bizonyos körülmények között az emulzióknak megvan az az előnyös hatásuk, hogy tovább javítják a gyógyszerészeti szer biológiai elérhetőségét. Az emulziók további előnye az, hogy lehetőséget adnak az oldószer ízesítésére, hogy a készítmény kellemesebb ízű legyen.

A készítmény kapszulák formájában is előállítható. A kapszulázás előnyös módszerében a fent tárgyalt folyadékot lágyszelatinkapszulákba töltjük. Az ilyen töltési eljárások jól ismertek a szakmában. A találmány szerint a készítmény mikrokapszulák formájában is előállítható. A mikrokapszulázás módszerei, mint amilyen például a spray-szárítás (spray drying), a liofi-

lezés vagy az emulzió-szárítás (emulsion drying), szintén jól ismertek e szakterületen, és adaptálhatók a találmányhoz.

Ezen túlmenően egy szilárd mátrixra való adszorbálás a találmány egy újabb megjelenési formáját jelenti. Az ilyen adszorbált szilárd anyagoknak meglehet az az előnyük, hogy egy késleltetett felszabadulású rendszert alkotnak. Lásd Berthold és munkatársai, "Dry Adsorbed Emulsions: An Oral Sustained Delivery Sistem", J. Pharm. Sci., Vol. 77, No. 3, 216 old. (1988).

A fenti leírás és példák csak illusztrálják a találmányt, és semmilyen értelemben nem korlátozzák azt. A találmány határait csak az alábbi igénypontok jelölik ki.

Szabadalmi igénypontok

1. Egy gyógyszerészeti szer orális beadására való olyan, lényegében nem-vizes készítménye, mely a következőket tartalmazza:

(1) egy vízben lényegében oldhatatlan gyógyszerészeti szert; valamint

(2) egy lényegében nem-vizes hordozót, melyben nagyobb oldhatóságú az említett gyógyszerészeti szer, és amely hordozó egy oldódást javító hosszú láncú zsírsavat, egy gyógyszerészeti-leg elfogadható olajat és egy felületaktív anyagot tartalmaz.

2. Az 1. igénypont szerinti készítmény azzal jellemezve, hogy benne az oldódást javító anyag a hordozó körülbelül 5 - 95 %-át teszi ki.

3. Az 1. igénypont szerinti készítmény azzal jellemezve, hogy benne a gyógyszerészeti-leg elfogadható olaj a hordozó körülbelül 5 - 95 %-át teszi ki.

4. Az 1. igénypont szerinti készítmény azzal jellemezve, hogy benne a felületaktív anyag a hordozó körülbelül 0,01 - 50 %-át teszi ki.

5. Az 1. igénypont szerinti készítmény azzal jellemezve, hogy benne a gyógyszerészeti szer egy ciklikus peptid.

6. Az 5. igénypont szerinti készítmény azzal jellemezve, hogy benne a ciklikus peptid egy gombaölő szer.

7. A 6. igénypont szerinti készítmény azzal jellemezve, hogy benne a gombaölő szer az aureobasidin A.

8. Az 1. igénypont szerinti készítmény azzal jellemezve, hogy benne az oldódást javító hosszú láncú zsírsav az olajsav, a linolsav vagy a linolénsav; a gyógyszerészetileg elfogadható olaj a kukoricaolaj, az olivaolaj, a mogyoró olaj, a szójaolaj, a napraforgóolaj vagy ezek elegye; és a felületaktív anyag egy poliglikolizált glicerid, egy szorbitán zsírsav-észter, egy poloxamer, egy poloxi-etilén szorbitán zsírsav-észter, egy poloxi-etilén (POE) származék, egy etoxilált zsírsav-észter, egy mono-glicerid vagy annak egy etoxilált származéka, egy diglicerid vagy annak egy poloxi-etilén származéka, a nátrium-lauril-szulfát, a dokuzát nátrium, az epesav vagy annak egy sója vagy származéka, egy lecitin vagy egy foszfolipid.

9. Az 1. igénypont szerinti készítmény azzal jellemezve, hogy benne az oldódást javító anyag egy olyan, 12 - 22 szénatom lánchosszúságú szabad zsírsav, amelyik oldható egy trigliceridben, és amelyik az olajsav, a linolsav vagy a linolénsav, vagy azok egy elegye.

10. Az 1. igénypont szerinti készítmény azzal jellemezve, hogy benne a felületaktív anyag egy olyan nem-ionos felületaktív szer, mely oldható a választott trigliceridben, és amelyik egy poliglikolizált glicerid, egy szorbitán zsírsav-észter, egy poloxamer, egy poloxi-etilén szorbitán zsírsav-észter, egy poloxi-etilén (POE) származék, egy etoxilált zsírsav-észter, egy mono-glicerid vagy annak egy etoxilált származéka, egy diglicerid, vagy annak egy polioxi-etilén származéka.

11. Az 1. igénypont szerinti készítmény azzal jellemezve, hogy benne az oldódást javító szer egy 12 - 22 szénatom lánchosszúságú szabad zsírsav.

12. A 11. igénypont szerinti készítmény azzal jellemezve, hogy benne az oldódást javító szer egy triglicerid.

13. A 12. igénypont szerinti készítmény azzal jellemezve, hogy benne az oldódást javító szer az olajsav.

14. Az 1. igénypont szerinti készítmény azzal jellemezve, hogy benne a gyógyszerészetileg elfogadható olaj 6 - 20 szénatom lánchosszúságú.

15. A 14. igénypont szerinti készítmény azzal jellemezve, hogy benne a gyógyszerészetileg elfogadható olaj egy triglicerid.

16. A 14. igénypont szerinti készítmény azzal jellemezve, hogy benne a gyógyszerészetileg elfogadható olaj a kukoricaolaj.

17. Az 1. igénypont szerinti készítmény azzal jellemezve, hogy benne a felületaktív anyag egy nem ionos felületaktív szer.

18. A 17. igénypont szerinti készítmény azzal jellemezve, hogy benne a felületaktív anyag a peglikol 5 oleát.

19. Az 1. igénypont szerinti készítmény azzal jellemezve, hogy a készítmény egy folyadék.

20. Az 1. igénypont szerinti készítmény azzal jellemezve, hogy a készítmény egy kapszula.

21. A 20. igénypont szerinti készítmény azzal jellemezve, hogy a kapszulázáskor egy folyékony szer kerül lágyszelatin kapszulákba.

22. Az 1. igénypont szerinti, lényegében nem-vizes, orális beadásra való gombaölő készítmény azzal jellemezve, hogy az összetétele:

(1) 15 - 20 % gyógyszerészeti szer, ahol a gyógyszerészeti szer az aureobasidin A;

(2) 15 - 25 % oldódást javító anyag, ahol az oldódást javító anyag az olajsav;

(3) 65 - 71 % gyógyszerészetileg elfogadható olaj, ahol a gyógyszerészetileg elfogadható olaj a kukoricaolaj és

(4) 0,1 - 5 % felületaktív anyag, ahol a felületaktív anyag a peglikol 5 oleát.

A meghatalmazott
ifj. Szentpéteri Ádám
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Nemzetközi
Szabadalmi Iroda tagja
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-323

2007.02.25