

1555/90

-53799-

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

165/993

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG, Basel, Svájc

Eljárás KEVERÉKMICELIUMOK FELHASZNÁLÁSÁRA parenterális
gyógyszerkezelésűek előállítására

A bejelentés napja: 1990. 03. 14.

Elsőbbségei: 1989. 03. 21. (1041/89),

1990. 01. 12. (103/90)

Svájc

KIVONAT

~~keverékmicéliumok kis-molekulatömegű gyógyászati
hordozóanyagok parenterális adagolásánál hordozóként alkalmas-
hatók.~~

keverékmicéliumok
A példamány keverékmicéliumok felhasználására
vonatkozó hordozóanyagként gyógyászati ható-
anyagok parenterális adagolásánál, továbbá
meghatározott hatóanyagokat tartalmazó keve-
rékmicélium-oldatok előállítására.

Uchi

1555/90

14.03.00

-53799-

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

Képviselő;

Budapesti 14. sz. Ügyvédi munkaközösség

Dr.Tóth-Urbán László és Dr.Jalsovsky Györgyné ügyvédek

A

NSZO⁵; A61 K 9/107

1697/993

Céjárnó KEVERÉKNICÉLIUMOK FELHASZNÁLÁSÁRA *parenterális*
gyógyászati hatóanyagok alkalmazására

F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, Bazel, Svájc

Feltalálók;

Dr. HEIN Wayne

Riehen,

Dr. SUPERSAXO Andreas

Bazel,

Dr. STEFFEN Hans

Liestal,

Svájc

A bejelentés napja;

1990. 03. 14.

Előbbségek;

1989. 03. 21.

(1041/89),

1990. 01. 12.

(103/90)

Svájc

Találmányunk keveréknicéliumok felhasználására vonat-
kozik hordozóanyagként gyógyászati hatóanyagok parenterális ada-
golásánál. Találmányunk továbbá bizonyos meghatározott gyógyá-

szati hatóanyagokat tartalmazó keverékmicélium-oldatokra vonatkozik.

Ismeretes, hogy keverékmicéliumok gyógyászati hatóanyagok hordozójaként alkalmazhatók. A 2 730 570 sz. német szövetségi köztársaságbeli szabadalmi leírásban szírolható - azaz vízben nem vagy nehezen oldható - hatóanyagok (különösen benzodiazepinek és K-vitamin) parenterális adagolására szolgáló keverékmicélium-oldatokat ismertettek. Az A2-133 258 sz. európai szabadalmi leírásban B-vitamin parenterális adagolását biztosító keverékmicélium-oldatok kerültek ismertetésre. Vizes fehérjeoldatok előállítására alkalmas keverékmicéliumokat az A1-252 004 sz. európai szabadalmi leírásban javasoltak. Keverékmicéliumok nem-steroidális gyulladásgátlók szolubilizálására történő felhasználásánál a hatóanyagból készült injekciók elviselhetőségének javítása volt a cél (A1-280 887 sz. európai szabadalmi leírás).

Gyógyászati hatóanyagok parenterális (különösen intersticiális, mint pl. intramuszkuláris, szubkután vagy intradermális) adagolása során a < 1000 molekulatömegű hatóanyagokat a nyirokrendszer alig venni fel, szemben a kb. 16 000 vagy nagyobb molekulatömegű hatóanyagokkal, amelyek jelentős részét a nyirokrendszer felveszi.

Kíváncos lehet azonban a nyirokrendszer által szokásos körülmények között jelentős mértékben nem szállított kis molekulatömegű hatóanyagokat a nyirokrendszerbe bejuttatni és így módon a kívánt helyre szállítani. Ez különösen az immunrendszert befolyásoló hatóanyagokra (pl. immunszuppresszánsokra és immunstimulánsokra) vonatkozik.

Meglepő módon azt találtuk, hogy keverékmicéliumok intersticiális adagoláskor a nyirokrendszer (limfatikus rendszer) által felvett és transportált liposzómákká alakulnak. Ezenyes feltételek fennállása esetén a keverékmicéliumokban levő hatóanyagok a szervezetben képződő liposzómákból felvételekre kerülnek. Az említett feltételek fennállása kísérleti úton, a hatóanyag oktanol/vis közötti megoszlási hányadosának meghatározásával állapítható meg. A fenti feltételnek azok a hatóanyagok felelnek meg, amelyek megoszlási hányadosa oktanol/vis rendszerben kb. 10^4 -nél nagyobb - előnyösen nagyobb mint kb. 10^6 - azaz a szervezet ezeket a hatóanyagokat a képződő liposzómákból felvessi.

Iszolódható vitaminok (pl. A-, E- és K-vitamin) megoszlási hányadosa oktanol/vis között $>10^6$. Mint már említettük, a fenti vitaminok keverékmicélium-oldatai ismertek. Nem volt azonban ismert, hogy a fenti vitaminok parenterális - különösen intersticiális - adagolás után keverékmicélium-oldatként liposzómák alakjában a nyirokpályákba jutnak.

Találmányunk tárgya keverékmicéliumok felhasználása kis molekulatömegű, oktanol/vis között kb. 10^4 -nél nagyobb megoszlási hányadost mutató hatóanyagok (kivéve a iszolódható vitaminokat) parenterális - különösen intersticiális - gyógyászati adagolásánál hordozóként.

A találmányunk szerinti fenti összefüggésben a "kis molekulatömegű hatóanyag" kifejezésen 10 000-nél kisebb molekulatömegű hatóanyagok értendők. Előnyösen alkalmazhatunk 5000-nél kisebb molekulatömegű hatóanyagokat.

A keverékmicéliumok parenterális - különösen inter-

sticiális - adagolásnál hordozóként történő találmányunk szerinti felhasználásánál pl. az alábbi hatóanyagokat alkalmazhatjuk:

Immunmodulátorok pl. immunuszpresszánsok, mint pl. /all-R/-3,7-dimetil-9-[2-(trifluor-metil)]-6-(noniloxi)-fenil-2,4,6,8-nonatetraénsav és rokon szerkezetű vegyületek (az A1-169 571 sz. európai szabadalmi bejelentésben leírt vegyületek); ciklopsorin vagy PK 506 [Immunology Today 10, 6-9 (1989)]; ezek lipofil származékai, pl. C_{1-20} -alkanoiloxi-származékai; immunstimulánsok, mint pl. N-acetilmuramil-L-alanil-D-isoglutamil-L-alanil-2-(1',2'-dipalmitoil)-foszf^atidil-etanolamin [Cancer Immunol. Immunother. 22, 191-196 (1985)]; peptid- és oligoszacharidantigének vagy lipofil származékaik, mint pl. peptid-szirsavészter-konjugátumok (A2-290 246 sz. európai szabadalmi leírás); nyirokcsintigráfiánál felhasználható kontrasztanyagok; citosztatikumok, mint pl. cisz-platina-komplexei, pl. cisz-bisz-N-deoil-amino-diacetato-1,2-diamino-ciklohexán-platina; vagy antraciklinek, pl. Doxorubicin vagy Methotrexat illetve lipofil származékaik, mint pl. a fentemlitett szirsavészterek; vagy az 5-fluor-2'-deoxi-uridin lipofil származékai, mint pl. a palmitoát [Microencapsulation 5. kötet, 1. szám, 1-11. oldal (1988)] és foszfátok (1 091 195 sz. japán közzétételi irat, KOKAI); az 1-β-D-arabino-furanosil-citosin (Ara-C) lipofil származékai, pl. oleát és palmitát [Int. J. Cancer 37, 149-154 (1986)] és koleszteriloxikarbonilglicil-Ara-C [Chem. Pharm. Bull. 36. kötet, 4060 oldaltól (1988)]; foszfatidil-inosit és lisofoszfolipidek (3 008 082 sz. Német Szövetségi Köztársaság-beli

kőrebecsátási irat); és fertőzésellenes szerek, pl. amphotericin B, nisztatin, gentamicin, chloroquin, penicillinek, mint pl. ampicillin; és tetraciklinek illetve lipofil származékaik, pl. a fentemlitett zsírsavészterek.

A fenti hatóanyagokat önmagukban ismert módszerekkel dolgozhatjuk be keverékmicéliumokba (pl. a 2 730 570 sz. német szövetségi köztársaságbeli körebecsátási iratban leírtak szerint). A keverékmicélium-oldatok a liposzóma-oldatokkal összehasonlítva egyszerűbben állíthatók elő és jobb stabilitással rendelkeznek. A találmányunk szerint előállítható keverékmicélium-oldatok tehát egyesítik a keverékmicélium-oldatok stabilitásából származó előnyöket a limfatikusan és/vagy liposzómásan beadagolt hatóanyagok fokozott hatékonyságával.

Találmányunk keretein belül a "keverékmicéliumokon" illetve "keverékmicélium-oldatokon" gallénsav-származékok (különösen alkálifém sók) és lipidek vízes homogén oldatai értenődök. A gallénsav-sók például a nátrium-kolátot, glikokolátot, taurokolátot, deoxikolátot, gliko- és taurodeoxikolátot, keno-deoxikolátot; és gliko- és taurokenodeoxikolátot említjük meg. Lipidként pl. természetes, fél szintetikus és teljesen szintetikus lipidek, különösen foszfátidil-kolin, glicerín-éter-foszfátidok, foszfátidil-etanolamin, foszfátidil-inozit, foszfátidil-szerin, sfingomielin, plazmalogén, cardiolipin, szulfátidok és monogliceridek jöhetnek tekintetbe. A keverékmicéliumok további komponensként koleszterint (a lipid-részre vonatkoztatva kb. 30 mol %-ig terjedő mennyiségben/ és negatív vagy pozitív töltésű csoportokat tartalmazó lipideket (pl. foszfátidsavakat

vagy sztearil-amint; a lipid-részre vonatkoztatva kb. 10 mól g-ig terjedő mennyiségben) tartalmazhatnak.

A keverékmicélium-oldatokat az egyes komponensek egyszerű összekeverésével állíthatjuk elő. Előnyösen járhatunk el oly módon, hogy a lipid-komponenst, a micéliumképzőt és a vízben nehezen oldódó vagy oldhatatlan hatóanyagot vagy hatóanyagokat szerves oldószerben oldjuk, majd a szerves oldószert elpárologtatjuk és a vizet, az izotonizáló adalékokat és adott esetben a további komponenseket hozzáadjuk. Az izotonizáló adalékokat és az adott esetben alkalmazott további komponenseket a bepárlási maradékhoz való hozzáadás előtt általában a vízzel összekeverjük. Szerves oldószerként olyan oldószerek jöhetnek tekintetbe, amelyben a feloldandó komponensek megfelelő mértékben oldódnak, pl. kis szénatomszámú alkanolok, különösen előnyösen etanol.

A találmányunk tárgyát képező eljárás különösen előnyösen foganatosítási módja szerint kb. 1 mólrész komplexképzőt, kb. 1 mólrész lipid-komponenst és kb. 0,3-1 mólrész vizet, adott esetben 2 g-ig terjedő mennyiségű szerves oldószert (pl. etanol) jelenlétében, és a vízben nehezen oldódó vagy vízoldhatatlan hatóanyagot vagy hatóanyagokat homogén elegy képződéséig intenzíven keverjük, majd a vizet, az izotonizáló adalékokat és adott esetben további komponenseket a kívánt hígítás illetve koncentráció eléréséig hozzáadjuk. A fenti eljárást azonban hatóanyag nélkül is elvégezhetjük és a hatóanyagot vagy hatóanyagokat csak az eljárás végén szolubilizáljuk a micella-oldatban.

A lipid-komponens és micéliumképző aránya 0,1:1 és 2:1 közötti nagyságrendbe esik. A keverési arányok előnyösen

0,1:1 - 0,8:1 és 1,5:1 - 2:1. A fenti arány különösen előnyösen 0,8:1 - 1,5:1.

Az injekciós oldatban a lipid-komponens és nicélium-képső együttes mennyisége tág határokon belül változhat és pl. 50-200 mg/ml injekciós oldat lehet.

A keveréknicélium-oldat farmakontartalma ugyancsak tág határokon belül változhat és kb. 0,1-100 mg/ml injekciós oldat lehet.

A hatóanyag és hordozóanyagok oxidációs reakcióinak megakadályozása céljából az oldathoz antioxidánsokat (pl. tokoferolt, aszkorbin-palmitátot, nátrium-aszkorbinátot, nátrium-hidrogén-szulfítot, nátrium-piroszulfítot vagy nátrium-szulfítot) adhatunk.

A készítményhez további adalékokat is adhatunk pl. a pH beállítására szolgáló anyagokat (pl. foszfát-, citrát- vagy triss-puffert), izotonizáló komponenseket (pl. nátrium-kloridot, mannitot, szorbitot vagy glükózt) és konzerválószerkeket (pl. p-hidroxi-benzoesav-metil- és -propil-észtert, benzil-alkoholt vagy fenolt).

A keveréknicélium-oldatok szokásos liofilizációs eljárások segítségével kívánt esetben szárazkészítményekké alakíthatók.

Eljárásunk további részleteit az alábbi példákban ismertetjük anélkül, hogy találmányunkat a példákra korlátozánk.

1. példa

Keverékemulzió-oldatok előállítása

Hatóanyag: (all-E)-3,7-dimetil-9-[2-(trifluor-metil)]-6-(noniloxi)-fenil-2,4,6,8-tetraénsav (A-vegyület)

30,9 mg szójalecitint (Epikuron 200, Lucas Meyer, Hamburg, Német Szövetségi Köztársaság), 21,40 mg nátrium-glikokolátot és 0,4 mg (all-E)-3,7-dimetil-9-[2-(trifluor-metil)]-6-(noniloxi)-fenil-2,4,6,8-nonatetraénsavat gömblombikban 5 ml 1:1 térfogat/térfogat % arányú kloroform-metanol elegyben oldunk. A szerves oldósszer eltávolítása (forgóbepárló, 40 °C) után kapott filmet 1 ml 3,8 %-os (tömeg/térfogat %) mannit-oldatban dispergáljuk. A kapott keverékemulzió pH-ját 1 n sósavval 6,0_±0,1 értékre állítjuk be, sterilizáljuk, ampullákba töltjük és liofilizáljuk. A hatóanyag isomerizálási reakciójának, ^{valamint} a hatóanyag és hordozóanyagok (különösen foszfolipidek) oxidációs reakciójának megakadályozása céljából a keverékemulziókat a fény kizárása mellett inertgáz-atmoszférában (pl. nitrogén alatt) állítjuk elő.

2. példa

Hatóanyag: 3',5'-di-O-palmitoil-5-fluor-2'-deoksi-uridin (B-vegyület)

30,8 mg szójalecitint (Epikuron 200, Lucas Meyer, Hamburg, Német Szövetségi Köztársaság), 21,67 mg nátrium-glikokolátot és 1,0 mg 3',5'-di-O-palmitoil-5-fluor-2'-deoksi-uridint gömblombikban 5 ml 1:1 térfogat/térfogat % arányú kloroform-metanol elegyben oldunk. A szerves oldósszer eltávolítása (forgóbepárló, 40 °C) után kapott filmet 1 ml 3,8 %-os mannit-oldat-

ban diszpergáljuk. A kapott keverékemulzió pH-ját 1,0 n sósavval 6,0±0,1 értékre állítjuk be, sterilizáljuk és ampullákba töltjük. A hatóanyag és a hordozóanyagok (különösen foszfolipidek) oxidációs reakciójának megakadályozása céljából a keverékemulziót inertgás-atmoszférában (pl. nitrogén alatt) állítjuk elő.

A keverékemulzió-oldatokat az A-272 530 sz. európai szabadalmi bejelentésben leírt berendezés segítségével intradermálisan adagoljuk a kísérleti állatok (bárány) jobb hátsó lábfejébe. Jugulárvéna-katéter felhasználásával vért és a jobb popliteális nyirokcsomón az elvezető nyirokpályába illesztett kanülön keresztül nyirokfolyadékot vesszünk le [Pharm. Res. 5. kötet, 472-476 (1988)].

Az 1. ábrán a beadagolt dózisonak a nyirokban talált részét tüntetjük fel. Összehasonlítás céljából a két kis molekulatömegű, $< 10^4$ oktanol/víz megoszlási hányadost mutató hatóanyaggal kapott értékeket is megadjuk.

A 2. ábrán az A-vegyületnek a nyirokban talált mennyiségét tüntetjük fel, és pedig keverékemulzióban illetve olajos kénitmény formájában való beadagolás után.

Az 1. ábrán az elvezető nyirokpályában talált kumulált hatóanyagmennyiségeket tüntetjük fel, a hatóanyag keverékemulzióban történő i.d. beadagolása után.

Az 1. táblázatban alkalmazott jelölések jelentése a következő:

V B-vegyület (1 mg/ml)

. A-vegyület (0,4 mg/ml)

○ Diclofensin (1 mg/ml)

■ Diazepam (0,8 mg/ml)

A keverékmicélium összetétele a következő:

Szójalecitin (40 millimól) és nátrium-glikokolát,

1:1, 3,8 %-os vizes mannit-oldatban.

Injekció térfogata 1 ml.

A 2. ábrán az A-vegyületnek az elvezető nyirokpályában talált kumulált mennyiséget tüntetjük fel, a hatóanyag i.d. beadása után.

A 2. táblázatban az alábbi jelöléseket alkalmaztuk:

■ keverékmicéliumokban

• olajos készítményben

szabadalmi igénypontok

1. Keverékmicéliumok felhasználása hordozóként kis molekulatömegű, oktanol/víz között kb. 10^4 -nél nagyobb megoszlási hányadost mutató hatóanyagok - kivéve a zsírolható vitaminokat - parenterális gyógyászati adagolásánál.

(Elsőbbség: 1990. 01. 12./

2. Az 1. igénypont szerinti felhasználás, azzal j e l l e m e z v e , hogy hatóanyagként oktanol/víz között kb. 10^5 -nél nagyobb megoszlási hányadost mutató és 5000-nél kisebb molekulatömegű hatóanyagokat alkalmazunk.

(Elsőbbség: 1989. 03. 21.)

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti felhasználás, azzal j e l l e m e z v e , hogy hatóanyagként valamilyen immunmodulátort, citosztatikumot, fertőzésselőző anyagot vagy kontrasztanyagot alkalmazunk.

(Elsőbbség: 1989. 03. 21.)

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti felhasználás intersticiális adagoláshoz.

(Elsőbbség: 1989. 03. 21.)

5. A 4. igénypont szerinti felhasználás intramuszkuláris, szubkután vagy intradermális adagoláshoz.

(Elsőbbség: 1989. 03. 21.)

6. Eljárás a keverékmicéliumok számára micéliumkészít, immunmodulátort, vizet és adott esetben gyógyászati segédanyagokat tartalmazó keverékmicélium-oldatok előállítására, azzal j e l l e m e z v e , hogy az egyes komponenseket egy-

mással összekeverjük.

(Elsőbbség: 1989. 03. 21.)

7. A 6. igénypont szerinti eljárás, azaz j e l l e -
m e z v e , hogy immunmodulátorként (all-g)-3,7-dimetil-9-(2-
-(trifluor-metil))-6-(noniloxi)-fenil-2,4,6,8-nonatetraénssavat
alkalmazunk.

(Elsőbbség: 1989. 03. 21.)

A bejelentő helyett

a meghatalmasott:

Budapesti 14. sz. Ügyvédi Munkahelyiség
és Szabadalmi Iroda
Budapest, 1373 Pf. 519, VII., Rákóczi út 8/a.
Telefon: 724 875
Ügyvéd:
dr. JALSOVSKY GYORGYNÉ

2 lap nap

Ulaszko Jellinda

1555/90

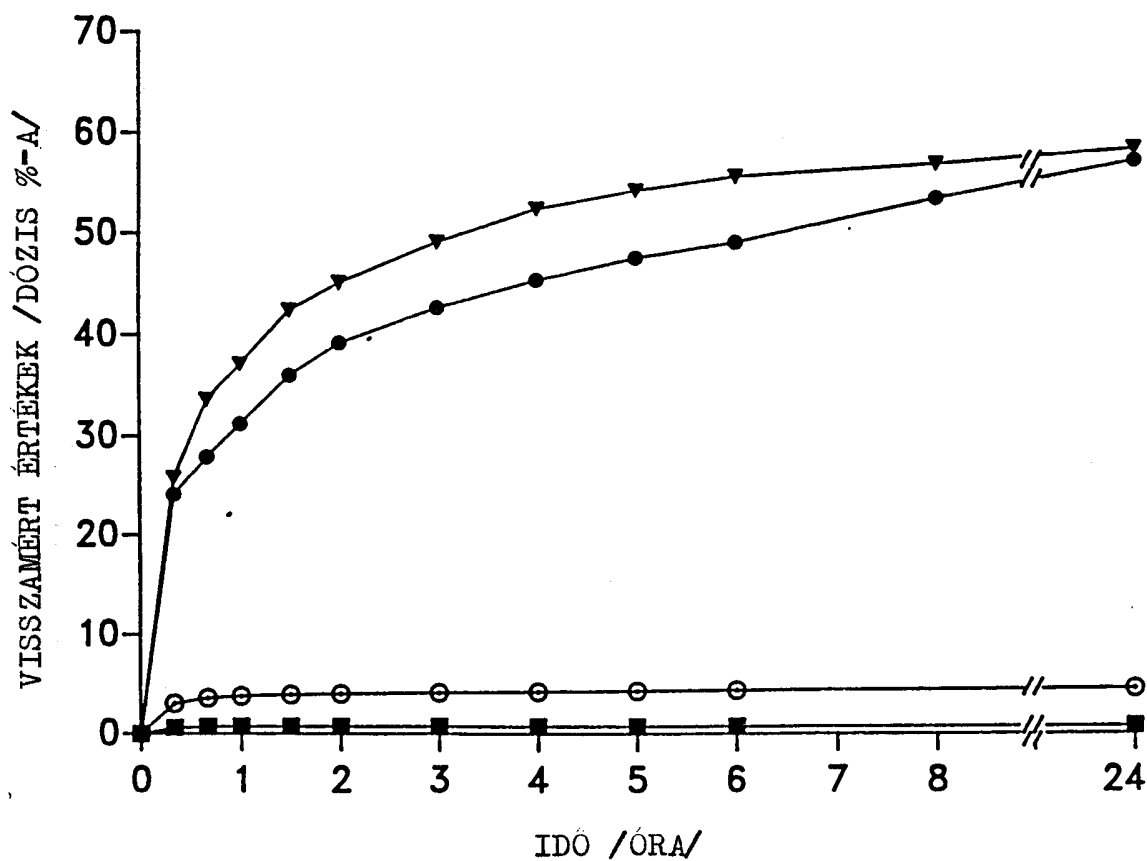
14000

-53799-

2/1

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

1. ábra



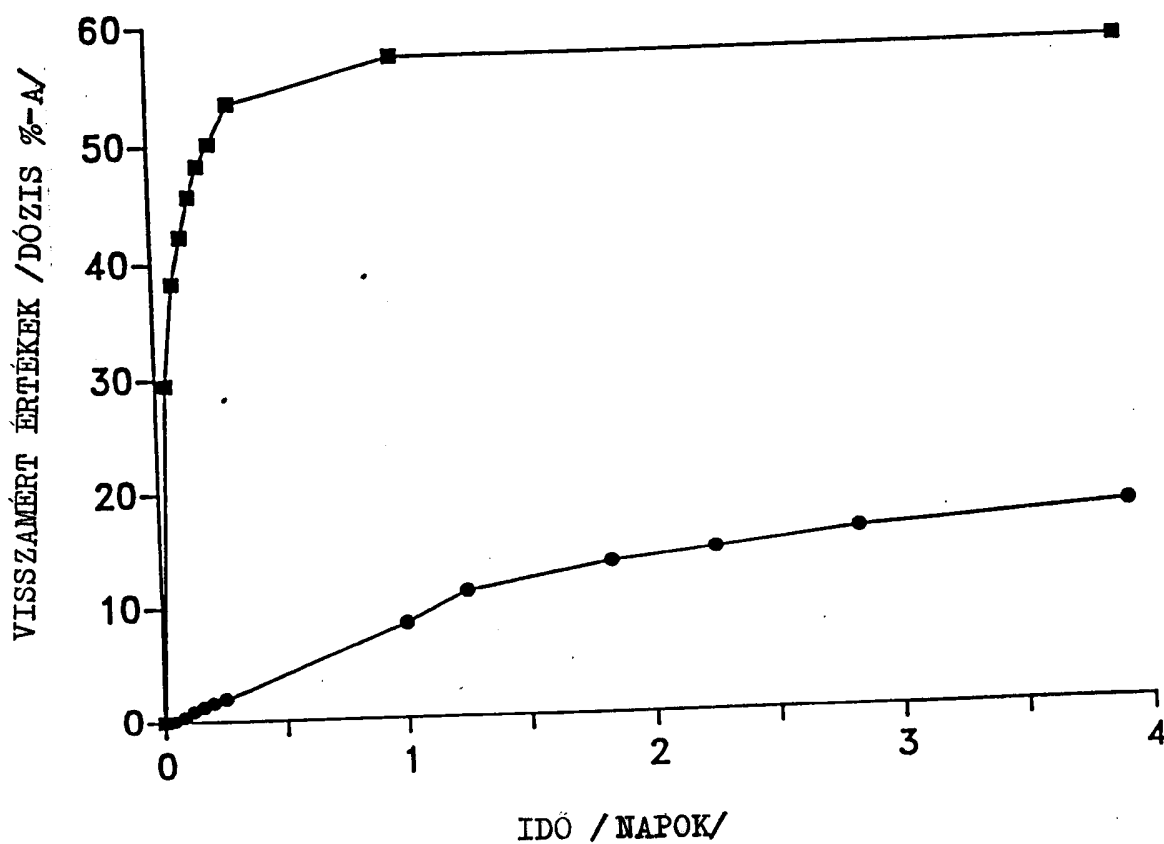
Budapesti 14. sz. Ügyvédi Munkaközösség
és Szobrászati Iroda
Budapest, 1373 Pf. 519, VII. Székely út 8/a.
Telefon: 77-213
Ügyvezető
dr. JALSDVÁZKY GYORGYNE

1155/90

14830
2/2

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

2. ábra



Budapesti 14. sz. Ügyvédi Munkaközösség
és Szabadalmi Iroda
Budapest, 1373 Pf. 518 VII. Széchenyi út Bld.
Telefon: 518 518
Ügyvéd
dr. JALOSVÉZKY GYÖRGYENÉ