

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2003-2367**
(22) Přihlášeno: **02.09.2003**
(40) Zveřejněno: **13.04.2005**
(Věstník č. 4/2005)
(47) Uděleno: **01.07.2009**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **12.08.2009**
(Věstník č. 32/2009)

(11) Číslo dokumentu:

300 795

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/282 (2006.01)

A61K 9/19 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:
WO 94/12193; CZ PV 2000-3089; CZ 298581 B6.

(73) Majitel patentu:
PLIVA-LACHEMA A. S., Brno, CZ

(72) Původce:
Žaludek Bořek RNDr., Brno, CZ
Boleslav Jan RNDr., Tišnov, CZ
Kysilka Vladimír RNDr. CSc., Brno, CZ
Verner Jiří Mgr., Brno, CZ
Brzobohatá Hana RNDr., Brno, CZ
Matějková Božena Ing., Brno, CZ
Kakrda Milan Ing., Brno, CZ

(74) Zástupce:
Ing. Jan Kubát, Přístavní 24, Praha 7, 17000

(54) Název vynálezu:
Farmaceutická kompozice a způsob její výroby

(57) Anotace:
Řešení se týká farmaceutické kompozice připravené mrazovou sublimací za vakua a obsahující oxaliplatinu jako účinnou látku a farmaceuticky přijatelný nosič, jejíž podstata spočívá v tom, že jako nosič obsahuje alespoň jeden alkoholický cukr neživočišného původu, přičemž hmotnostní poměr oxaliplatiny k alkoholickému cukru neživočišného původu nebo k alkoholickým cukrům neživočišného původu je 1:3 až 1:7. Řešení se týká také způsobu výroby této kompozice.

CZ 300795 B6

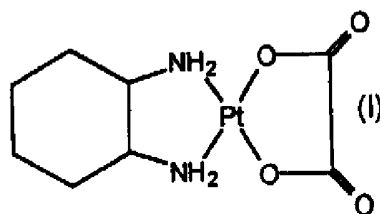
Farmaceutická kompozice a způsob její výroby

Oblast techniky

Vynález se týká farmaceutické kompozice připravené mrazovou sublimací a obsahující oxaliplatinu jako účinnou látku a farmaceuticky přijatelný nosič, přičemž v případě podání této kompozice se obsahuje snížení rizika virové kontaminace, zejména původci zvířecí spongiformní encefalopatie.

Dosavadní stav techniky

Oxaliplatina, označovaná v rámci názvosloví INN jako oxaliplatinum, byla poprvé připravena v opticky čisté formě v roce 1978 izolací ze směsi izomerů [J.Clin.Hematol.Oncol 1977, 7(1), 197–210]. Chemicky se jedná o {trans(-)-1,2-cyklohexandiamin} (oxalato)platnatý komplex vzorce I



Oxaliplatina je cytostatikum, které se používá při léčení nádorů varlat, vaječníků, maligního melanomu, bronchogenního karcinomu a zejména při léčení metastazujícího karcinomu tlustého střeva v kombinaci s fluoropyrimidiny. Ve srovnání s dosud používanou cisplatinou má oxaliplatina nižší nefrotoxicitu a širší spektrum protinádorové účinnosti. Oxaliplatina se obvykle podává v dávce 100 až 135 mg/m², formou infuze trvající 2 až 6 hodin. Infuzní roztok se připravuje ředěním finální lékové formy 5% vodným roztokem glukózy.

V rámci dosavadního stavu techniky byla popsána řada kapalných lékových forem oxaliplatiny na bázi jejich vodných roztoků, které však dosud nenalezly uplatnění v terapeutické praxi v důsledku jejich nedostatečné stability. Příčinou této nestability je známé skutečnost, že oxaliplatina se rozkládá hydrolyzou za vzniku toxických akvakomplexů platiny. Dosud jedinou stabilní lékovou formou oxaliplatiny je prášková kompozice oxaliplatiny získaná mrazovou sublimací za vakua (lyofilizací). Tato suchá, prášková kompozice obsahuje vedle oxaliplatiny nosič tvořený laktózou, který zajišťuje soudržnost suché matrice oxaliplatiny vzniklé mrazovou sublimací za vakua a brání jejímu praskání, které by jinak vedlo k úniku části oxaliplatiny z lahviček, ve kterých se mrazová sublimace za vakua provádí. Podstatnou nevýhodou dosud používaného laktózového nosiče, který je živočišným produktem, je riziko virové kontaminace farmaceutické kompozice viry, které mohou být v laktóze obsaženy. Snížení rizika takové virové kontaminace, zejména snížení rizika přenosu zvířecí spongiformní encefalopatie, je v současné době aktuálním problémem většiny lékových forem obsahujících jako pomocné látky, látky živočišného, zejména bovinního původu. Laktóza, která je dosud používaná ve farmaceutických kompozicích oxaliplatiny, má velmi dobré kryoprotekční účinky a její náhrada jiným vhodným nosičem při zachování vlastností lyofilizátu oxaliplatiny a ekonomiky procesu mrazové sublimace za vakua nebyla dosud uspokojivým způsobem vyřešena.

Podstata vynálezu

Výše uvedená žádoucí náhrada laktózového nosiče jiným nosičem v podstatě eliminujícím výše uvedené riziko virové kontaminace je vyřešena farmaceutickou kompozicí podle vynálezu připra-

venou mrazovou sublimací za vakua a obsahující oxaliplatinu jako účinnou látku a farmaceutický přijatelný nosič, jejíž podstata spočívá v tom, že jako nosič obsahuje alespoň jeden alkoholický cukr neživočišného původu, přičemž hmotnostní poměr oxaliplatinu k alkoholickému cukru neživočišného původu nebo k alkoholickým cukrům neživočišného původu je roven 1:3 až 1:7.

5

Farmaceutická kompozice podle vynálezu výhodně obsahuje oxaliplatinu a alkoholický cukr neživočišného původu nebo alkoholické cukry neživočišného původu ve hmotnostním poměru 1:5.

10

Farmaceutická kompozice podle vynálezu výhodně jako alkoholický cukr neživočišného původu obsahuje manitol.

15

Vynález se rovněž týká způsobu výroby výše uvedené farmaceutické kompozice, jehož podstata spočívá v tom, že se sterilní vodný roztok oxaliplatinu a alespoň jednoho alkoholického cukru neživočišného původu, obsahující oxaliplatinu a alkoholický cukr neživočišného původu nebo alkoholické cukry neživočišného původu ve hmotnostním poměru 1:3 až 1:7 a mající celkovou hmotnostní koncentraci uvedených látek 2,8 až 3,2 %, naplní do lahvičky v objemovém množství tvořícím nejvýše 60 % využitelného objemu lahvičky, načež se obsah lahvičky ochladí na teplotu 2 až 8 °C, následně zmrazí při zachování lineárního poklesu teploty 0,1 až 0,5 °C/min na konečnou teplotu -35 až -45 °C, ponechá při této teplotě po dobu 1 až 6 hodin a potom podrobí mrazové sublimaci za vakua.

20

Farmaceutická kompozice podle vynálezu poskytuje po rozpuštění ve vhodném farmaceuticky přijatelném rozpouštědle čirý roztok který neobsahuje žádný nerozpuštěný podíl ani zákal a který je takto obzvláště vhodný pro parenterální aplikace. Kompozice podle vynálezu je rovněž snadno vyrobitelná, má vysokou stabilitu a nepředstavuje při podání riziko virové kontaminace.

25

Způsob podle vynálezu řeší problémy, ke kterým by docházelo v případě pouhé náhrady laktózy manitolem při zachování stávajícího režimu platného pro použití laktózy. Při zpracování roztoků, ve kterých se laktóza jednoduše nahradí manitolem, totiž dochází k častému úniku lyofilizátu z lahviček a k praskání skleněných lahviček v důsledku zvýšeného mechanického pnutí způsobeného objemovými změnami zmrazovaného roztoku, což se zejména projevuje odpadnutím dna lahvičky v průběhu mrazové sublimace. V rámci vynálezu bylo zjištěno, že teplotní režim způsobu podle vynálezu významnou měrou eliminuje uvedené praskání lahviček v průběhu mrazové sublimace za vakua. Takto bylo zjištěno, že pro dosažení optimální mrazové sublimační rychlosti je nezbytná celková hmotnostní koncentrace oxaliplatinu a alespoň jednoho alkoholického cukru ve vodném roztoku před mrazovou sublimací v rozmezí od 2,8 do 3,2 %. Dále bylo zjištěno, že sterilní roztok oxaliplatinu a manitolu v uvedeném hmotnostním poměru může být plněn do lahviček v objemovém množství činícím až 60 % využitelného objemu lahviček, aniž by došlo ke změně kvality lyofilizátu nebo docházelo k úniku lyofilizátu z lahviček nebo k praskání lahviček, což představuje velmi výhodné řešení z hlediska využití kapacity zařízení pro mrazovou sublimaci.

30

35

40

Farmaceutická kompozice podle vynálezu je vzhledem ke svým vlastnostem obzvláště vhodná pro použití při léčení nádorů citlivých na oxaliplatinu.

45

V následující části popisu bude vynález blíže vysvětlen pomocí příkladů jeho konkrétních provedení, přičemž tyto příklady provedení mají pouze ilustrační charakter a nikterak neomezují vlastní rozsah vynálezu.

50

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

5

Za podmínek GMP bylo v 70 kg vody postupně rozpuštěno při teplotě 20 až 25 °C 0,50 kg oxaliplatiny v lékopisné kvalitě a 2,50 kg manitolu v lékopisné kvalitě. Získaný roztok byl sterilizován filtrací přes filtr 0,22 µm a naplněn do bezbarvých čirých lahviček na antibiotika první hydrolytické třídy typu 20 H, které jsou uvedeny na trh společností Saint Gobain Desjonqueres, přičemž množství roztoku v lahvičce odpovídalo 50 mg rozpuštěné účinné látky. Naplněné lahvičky byly opatřeny zátkami pro mrazovou sublimaci a vloženy do komory zařízení pro mrazovou sublimaci vychlazené na teplotu 5 °C. Po vyrovnání teploty roztoku v lahvičce s teplotou okolí byl roztok v lahvičce pozvolna zamrazen při zachování lineárního poklesu teploty 0,2 °C/min na konečnou teplotu -40 °C a zmrazený roztok byl při této teplotě ponechán po dobu 15 4 hodin, načež byl podroben mrazové sublimaci za vakua.

Získaný lyofilizát měl bílou kompaktní formu a obsah vody 0,8 % hmotnosti. Po rozpuštění tohoto lyofilizátu byl získán čirý roztok podle Ph. Eur. čl.2.2.1.

20

Příklad 2

Za podmínek GMP bylo v 70 kg vody postupně rozpuštěno při teplotě 20 až 25 °C 0,50 kg oxaliplatiny v lékopisné kvalitě a 2,50 kg manitolu v lékopisné kvalitě. Získaný roztok byl sterilizován filtrací přes filtr 0,22 µm a naplněn do bezbarvých čirých lahviček na antibiotika první hydrolytické třídy typu 20 H, které jsou uvedeny na trh společností Saint Gobain Desjonqueres, přičemž množství roztoku v lahvičce odpovídalo 100 mg rozpuštěné účinné látky. Naplněné lahvičky byly opatřeny zátkami pro mrazovou sublimaci a vloženy do komory zařízení pro mrazovou sublimaci vychlazené na teplotu 5 °C. Po vyrovnání teploty roztoku v lahvičce s teplotou okolí byl roztok v lahvičce pozvolna zamrazen při zachování lineárního poklesu teploty 0,2 °C/min na konečnou teplotu -40 °C a zmrazený roztok byl při této teplotě ponechán po dobu 4 hodin, načež byl podroben mrazové sublimaci za vakua.

Získaný lyofilizát měl bílou kompaktní formu a obsah vody 1,0 % hmotnosti. Po rozpuštění tohoto lyofilizátu byl získán čirý roztok podle Ph. Eur. čl. 2.2.1.

35

Příklad 3

V rámci tohoto příkladu byla testována stabilita farmaceutické kompozice připravené v příkladu 1 při skladování při teplotě 40 °C a relativní vlhkosti 75 %. Získané výsledky jsou uvedeny v následující tabulce 1.

40

Tabulka I

Hodnocený parametr	Na počátku skladování	Po 6 měsících skladování
Vzhled lyofilizátu	bílý kompaktní	bílý kompaktní
Chromatografická čis- tota lyofilizátu:		
-kyselina šťavelová (%)	0,10	0,08
-souhrn všech nečis- tot (%)	0,11	0,16
-L-izomer (%)	<0,1	<0,1
Obsah vody v lyofili- zátu (%)	0,8	1,0
Vzhled roztoku po roz- puštění lyofilizátu (3% vodný roztok)	čirý podle Ph.Eur.čl.2.2.1	čirý podle Ph.Eur.čl.2.2.1
Kontaminace roztoku lyofilizátu	bez viditelných částic	bez viditelných částic

5

Procentické hodnoty uvedené v tabulce I jsou hmotnostními procentickými hodnotami.

10 Příklad 4

V rámci tohoto příkladu byla testována stabilita farmaceutické kompozice připravené v příkladu 2 při skladování při teplotě 40 °C a relativní vlhkosti 75 %. Získané výsledky jsou uvedeny v následující tabulce 2.

15

Tabulka 2

Hodnocený parametr	Na počátku skladování	Po 6 měsících skladování
Vzhled lyofilizátu	bílý kompaktní	bílý kompaktní
Chromatografická čis- tota lyofilizátu:		
-kyselina štavelová (%) 0,10		<0,1
-souhrn všech nečis- tot (%) 0,11	0,11	0,12
-L-izomer (%) <0,1	<0,1	<0,1
Obsah vody v lyofili- zátu (%) 1,0	1,0	1,1
Vzhled roztoku po roz- puštění lyofilizátu (3% vodný roztok)	čirý podle Ph.Eur.čl.2.2.1	čirý podle Ph.Eur.čl.2.2.1
Kontaminace roztoku lyofilizátu	bez viditelných částic	bez viditelných částic

5

Procentické hodnoty uvedené v tabulce 2 jsou hmotnostním procentickými hodnotami.

10

PATENTOVÉ NÁROKY

15

1. Farmaceutická kompozice připravená mrazovou sublimací za vakua a obsahující oxaliplatinu jako účinnou látku a farmaceuticky přijatelný nosič, **v y z n a ě n á t í m**, že jako nosič obsahuje alespoň jeden alkoholický cukr neživočišného původu, přičemž hmotnostní poměr oxaliplatiny k alkoholickému cukru neživočišného původu nebo k alkoholickým cukrům neživočišného původu je roven 1:3 až 1:7.

20

2. Farmaceutická kompozice podle nároku 1, **v y z n a ě n á t í m**, že obsahuje oxaliplatinu a alkoholický cukr neživočišného původu nebo alkoholické cukry neživočišného původu ve hmotnostním poměru 1:5.

25

3. Farmaceutická kompozice podle nároku 1 nebo 2, **v y z n a ě n á t í m**, že jako alkoholický cukr neživočišného původu obsahuje manitol.

4. Způsob výroby farmaceutické kompozice podle nároku 1, **v y z n a ě n ý t í m**, že se sterilní vodný roztok oxaliplatinu a alespoň jednoho alkoholického cukru neživočišného původu, obsahující oxaliplatinu a alkoholický cukr neživočišného původu nebo alkoholické cukry neživo-
5 uvedených látek 2,8 až 3,2 %, naplní do lahvičky v objemovém množství, tvořícím nejvýše 60 % využitelného objemu lahvičky, načež se obsah lahvičky ochladí na teplotu 2 až 8 °C, následně zmrazí při zachování lineárního poklesu teploty 0,1 až 0,5 °C/min na konečnou teplotu -35 až -45 °C, ponechá při této teplotě po dobu 1 až 6 hodin a potom podrobí mrazové sublimaci za
10 vakua.

10

15

Konec dokumentu
