

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 913100 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 913100

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
A61K 9/127
A61K 31/56

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 10.10.1990

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 25.06.1991

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 25.06.1991

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 13.06.2019

(86) Kansainvälinen hakemus - 10.10.1990 PCT/DE1990/000776
Internationell ansökan - International
application

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

27.10.1989 DE 3936328

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Schering Aktiengesellschaft, Müllerstrasse 178, 13353 Berlin, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Rössling, Georg, Berlin 28, SAKSA, (DE)

2 • Sachse, Andreas, Berlin 10, SAKSA, (DE)

3 • Riedl, Jutta, Berlin, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Farmaseuttiset valmisteet

Farmaceutiska preparat

Farmaseuttiset valmisteet

Keksintö koskee farmaseuttisia valmisteita, jotka ovat tunnettuja siitä, että ne sisältävät liposomeihin kapseloituja antiandrogeenisesti eli miessukupuushormonien toimintaa estävästi vaikuttavia aineita. Nämä valmisteet on valmistettu edullisesti lotionin, geelin tai salvan muodossa ja niitä käytetään erityisesti androgeenisista hormoneista riippuvaisten sairauksien paikalliseen hoitoon.

Keksinnönmukaiset valmisteet voivat sisältää vaikuttavina aineina sekä antiandrogeenisesti vaikuttavia steroideja että myös antiandrogeenisen vaikutuksen omaavia ei-steroideja. Sopivia ei-steroideja ovat esimerkiksi simetidiini tai ketokonatsoli. Sopivia steroideja ovat muun muassa spironolaktoni, kloorimadinoniasetaatti tai 5 α -reduktaasinessäjä, kuten 1-dietyyli-4-metyyli-3-okso-4-atsa-5 α -androstaani-17 β -karboksiamidi, (5 α ,20R)-4-diatsa-21-hydroksi-20-metyyli-pregnan-3-oni tai (4R)-5,10-seco-19-norpregna-4,5-dieeni-3,10,20-trioni. Erityisen hyvin tarkoitukseen soveltuvia antiandrogeenisesti vaikuttavia steroideja ovat sellaiset, joita on kuvattu US-patenttijulkaisuissa 3 234 093, 4 344 941, 4 456 620, 4 558 041, 4 565 600 ja 4 673 673. Esillä olevan keksinnön puitteissa on tähän mennessä valmistettu ja tutkittu sellaisia farmaseuttisia valmisteita, jotka sisältävät vaikuttavana aineena kyproteroniasetaattia (=21-asetoksi-6-kloori-1,2 α -metyyleeni-4,6-pregnadieeni-3,20-dionia) tai 17 α -propyyli-mesterolonia (=17 β -hydroksi-1 α -metyyli-17 α -n-propyyli-5 α -androstan-3-onia).

Tiedetään, että antiandrogeenisesti vaikuttavia aineita sisältäviä farmaseuttisia valmisteita käytetään naisen androgeenisista hormoneista riippuvaisten sairauksien, kuten esimerkiksi aknen, seborrean eli talirauhasten vilkkaan toiminnan, androgeenisista hormoneista riippuvai-

sen kaljuuden tai hirsutismin eli naisen miesmäisen karvoituksen hoitoon. Saksassa tätä tarkoitusta varten käytetty kaupalliset valmisteet sisältävät antiandrogeenisena vaikuttavana aineena kyproteroniasetaattia tai kloorimadinoniasetaattia ja ne annostellaan suun kautta.

Antiandrogeenisen vaikutuksensa johdosta tällaisia valmisteita ei saa käyttää raskauden aikana eikä hoidettaessa miehiä, jotka kärsivät androgeenisista hormoneista riippuvaisista sairauksista, kuten talirauhasten vilkkaasta toiminnasta tai androgeenisista hormoneista riippuvaisesta kaljuudesta. Mitä tulee tähän käyttörajoitukseen ja suun kautta annettujen valmisteiden sivuvaikutuksiin tulisi asettaa käyttöön antiandrogeenisia vaikuttavia aineita sisältäviä valmisteita, joilla on hyvä vaikutus paikallisessa käytössä.

Nyt todettiin, että yllättäen saavutetaan antiandrogeenisten vaikuttavien aineiden terapeuttisesti riittävä ja tasainen ihon läpäisevyysnopeus, jos nämä valmisteet kapseloidaan liposomeihin. Näin on mahdollista ottaa käyttöön paikallisesti annosteltavia valmisteita, joiden vaikutus kohdistuu pääasiallisesti perifeerisiin androgeenireseptoreihin annostelualueella. Täten vältetään ja minimoidaan systeemiset sivuvaikutukset. Sen johdosta, että vaikuttava aine on tiivistettynä liposomeissa, on mahdollista käyttää vähäisiä määriä vaikuttavaa ainetta ja siitä huolimatta saavuttaa korkea vaikutusainekonsentraatio vaikutuspaikalla. Mainittavaa on myös, että liposomeihin kapseloidut antiandrogeeniset vaikuttavat aineet vapautuvat pitemmän ajanjakson kuluessa (sustained release).

Vaikuttavien aineiden kapseloimiseksi liposomeihin voidaan käyttää menetelmiä, jotka ovat asiantuntijalle sinänsä tunnettuja. Antiandrogeeniset vaikuttavat aineet ja liposomeja muodostavat aineet voidaan näin ollen liuottaa orgaaniseen liuottimeen, liuos lisätään vesipitoiseen faasiin ja homogenoinnin jälkeen liuotin poistetaan mahdolli-

sesti tislaten. Tavallisesti käytetään 5 - 100-kertaista painomäärää liposomeja muodostavaa ainetta/g vaikuttavaa ainetta kohti.

Sopivia liposomeja muodostavia aineita ovat erityisesti fosfolipidit, kuten sfingomyeliinit, plasmalageenit, fosfatidyylikoliinit, fosfatidyylietanoliiniinit, fosfatidyyliiseriiniinit, fosfatidyyli-inosiitit ja kardiolipiiniinit tai myös näiden lipidien seokset (Dr. Otto-Albert Neumüller: Römpps Chemie-Lexikon; Frank'sche Verlagshandlung, Stuttgart(DE) 2665, 3159, 3920 ja 4045) ja näiden fosfolipidien seokset kolesterolin ja/tai varauksellisten aineiden, kuten esimerkiksi stearyyliamiinin, steariinihapon tai diasetyylifosfaatin kanssa. Tällöin käytetään edullisesti 0,1 - 40 paino-% ja erityisesti 1 - 20 paino-% fosfolipidiä tai seosta vesipitoisen faasin määrään nähden. Sopivat seokset sisältävät suunnilleen korkeintaan 60 paino-% kolesterolia ja korkeintaan 15 paino-% varauksellista ainetta. Fosfolipidien tai seosten ja vaikuttavien aineiden kohdalla käytetään liuottimina edullisesti metanolia, etanolia, isopropanolia, dietyylieetteriä,, asetonia, kloroformia ja näiden liuottimien seoksia.

Koska lipidit ovat herkkiä hapettumaan, menetelmä suoritetaan tarkoituksenmukaisesti inertissä kaasuatmosfäärissä, kuten typpi- tai argonatmosfäärissä ja saatu vesipitoinen liposomiliuos stabiloidaan lisäämällä antioksidantteja eli hapettumisen estoaineita, kuten natriumaskorbaattia, tokoferolia tai natriumvetysulfiittia.

Edelleen vesipitoiset liposomiliuokset voivat vielä sisältää lisäksi apuaineita, kuten bakterisideja, säilöntäaineita, puskuriaineita tai myös vaikuttavia aineita yhdistelmävalmisteiden valmistamiseksi. Tällaisia yhdistelmävalmisteita ovat esimerkiksi sellaiset, jotka sisältävät vielä lisäksi kortikoideja (kuten esimerkiksi hydrokortisonia, fluokortolonia, diflukortolonia, metyyliprednisolonia

nia ja sen estereitä, kuten metyylliprednisoloniakeponaatia).

5 Antiandrogeenisten vaikuttavien aineiden kapselointi liposoimeihin voidaan suorittaa vastaavissa olosuhteissa, jollaisia on käytetty tämänlaatuisissa edeltäkäsintunnetuissa menetelmissä (Pharmazie in unserer Zeit 11, 1982, 97 - 108, Pure Appl. Chem., 53, 1981, 2241 - 2254). Antiandrogeenisten vaikuttavien aineiden kapselointimenetelmä soveltuu sekä monisälöisten liposomien että myös
10 yksisälöisten liposomien valmistukseen.

Keksinnönmukaisessa menetelmässä on toisaalta myös mahdollista poistaa liuotin ei tislaamalla vaan tunnettujen, membraanien kautta tapahtuvien tislausmenetelmien avulla (Chem. Ing. Techn. 56, 1984, 514 - 521; J. of Membrane Sci., 39, 1988, 25 - 42; DE-A 3 312 359) ja haihdutuksella (Swiss Chem. 10, 1988, 45 - 51; ACS Symposium 281, 1985, 467 - 478; Chem. Ing. Tech. 60, 1988, 590 - 603).
15

Näin valmistetut, vaikuttavaa ainetta sisältävät liposomisuspensiot voidaan tarvittaessa laimentaa vedellä ja/tai niihin voidaan lisätä paksunnosaineita, kuten hydroksietyyliselluloosaa, metyylliselluloosaa, Aerosil^R :ää (Hersteller Degussa AG, DE-6000 Frankfurt) Carbopol^R:ää (B.F. Goodrich Chem., USA 44131 Cleveland/Ohio) etc., jotta
20 saataisiin sivelttäviä geelejä.

Mutta toisaalta on myös esimerkiksi mahdollista tiivistää suspensiot kuiviin jäädytyskuivauksella ja työstää saatu jäännös voidepohjaksi tai emulsiovoiteeksi.

Valmiiden, farmaseuttisten valmisteiden optimaalinen vaikutusainekonsentraatio on vaikuttavan aineen ja
30 galeenisen valmisteen lajista riippuvainen ja se täytyy yksittäisissä tapauksissa määrittää tavanomaisten esiko-keiden avulla. Yleensä riittää farmaseuttisia valmisteita käytettäessä 0,001 - 1 mg ja edullisesti 0,01 - 0,5 mg an-

tiandrogeenista vaikuttavaa ainetta/grammaa valmistetta kohti.

Seuraavat suoritusesimerkit selventävät keksintöä lähemmin.

5

Esimerkki 1

(Kalvomenetelmä, johon liittyy lopuksi tapahtuva korkeapaine-homogenisaatio)

2,0 g PC S 100:aa (valmistaja: Lipoid KG, DE-Ludwigshafen), 0,2 g kolesterolia ja 50 mg 17 α -propyyllimesterolonia liuotetaan 100 ml:aan 95-%:ista etanolia. Sitten liuos haihdutetaan kuiviin 500 ml:n pyörökolvissa rotaatiohaihduttimessa, jolloin lasiseinälle muodostuu lipidikalvo. Tämä lipidikalvo irrotetaan 100 ml:lla kahdesti tislattua vettä. Lopuksi saatu liposomisuspensio homogenoidaan korkeapainehomogenisaattorilla (Microfluidizer^R, firma Microfluid, Corp., USA) 400 MPa:ssa ja 25 °C:ssa ja suodatetaan 0,2 μ m:n suodattimen läpi.

Saatu liposomisuspensio sisältää liposomeja, joiden keskimääräinen suuruus on 93 nm. Fosfatidyylikoliini-pitoisuus on 19,2 mg/ml ja kapseloidun vaikuttavan aineen pitoisuus on 0,46 mg/ml.

Esimerkki 2

(Modifioitu käänteis-faasi-haihdutus-menetelmä)

2,5 g PC E 100:aa (valmistaja: Lipoid KG, DE-Ludwigshafen) ja 0,2 g kyproteroniasetaattia liuotetaan 100 ml:aan dietyylieetteriä. Sitten lisätään 50 ml 0,015 M vesipitoista Tris-HCl-puskuria (pH 7,4) ja kaksifaasi-seos homogenoidaan korkeapainehomogenisaattorissa (Microfluidizer^R, firma Microfluid, Corp., USA) 20 MPa:ssa ja 25 °C:ssa. Dietyylieetteri poistetaan muodostuneesta emulsiosta rotaatiohaihduttimessa 4 000 Pa:ssa ja 23 °C:ssa ja suodatetaan 0,45 μ m:n suodattimen läpi.

Saatu liposomisuspensio sisältää liposomeja, joiden keskimääräinen suuruus on 250 nm. Fosfatidyylikoliini-pi-

toisuus on 48 mg/ml ja kapseloidun vaikuttavan aineen pitoisuus on 1,1 mg/ml.

Esimerkit 3 ja 4

(Liposomaalisen hydrogeelin valmistus)

5 Esimerkkien 1 ja 2 mukaan valmistettuihin liposomisuspensioihin lisätään 0,18 % p-hydroksibentsyyylimetyyli-
 10 esterä ja 0,02 % p-hydroksibentsyylipropyliesteriä ja 2 % hydroksietyyli-selluloosaa ja sekoitetaan 5 minuutin ajan kierrosnopeuden ollessa 600 kierrosta minuutissa ja sitten lyhyesti kierrosnopeuden ollessa 3 000 kierrosta minuutissa. Tämän jälkeen seosten annetaan seistä 24 tuntia.

Valmisteet ovat kiinteydeltään keskipehmeitä, viskositeetti-arvo on noin 30 000 m Pa s. Liposomit ovat valmisteessa edelleen vesipitoiseen faasiin suspensoituneina. Ne ovat koskemattomia, mutta kahdesti yhteenliittyneen systeemin vaikutuksesta mekaanisesti immobilisoituja ja täten edullisesti toisistaan erottuneita.

Esimerkit 5 ja 6

20 (Liposomaalisen lipogeelin valmistus)

Esimerkkien 1 ja 2 mukaan valmistetut liposomisuspensiot jäädytyskuivataan. Kuivattu liposomikakku hienonnetaan iskumyllyä käyttäen ja muodostunutta jauhetta hierretään annoksittain voidepohjan kanssa, joka koostuu 25 0,02 % 2,6-di-tert.-butyyli-4-metyylifenolia (= BHT) antioksidanttina sisältävästä vaseliinista, jolloin voidepohjaa käytetään sen verran, että valmiin voiteen vaikutusainekonsentraatio on 0,5 mg/g.

Esimerkki 7

30 (Yhdistelmävalmisteen valmistus)

2,0 g PC S 100:aa (valmistaja: Lipoid KG, DE-Ludwigshafen), 0,2 g kolesterolia ja 50 mg 17 α -propyyli-mestrolonia ja 25 mg metyyli-prednisolonia keponaattia liuotetaan 100 ml:aan 95-%:ista etanolia. Sitten liuos haihdutetaan 35 kuiviin 500 ml:n pyörökolvissa rotaatiohaiduttimes-

sa, jolloin lasiseinälle muodostuu lipidikalvo. Tämä lipidikalvo irrotetaan 100 ml:lla kahdesti tislattua vettä. Lopuksi saatu liposomisuspensio homogenoidaan korkeapaine-homogenisaattorilla (Microfluidizer[®], firma Microfluid, Corp., USA) 400 MPa:ssa ja 25 °C:ssa ja suodatetaan 0,2 µm:n suodattimen läpi.

Saatu liposomisuspensio sisältää liposomeja, joiden keskimääräinen suuruus on 93 nm. Fosfatidyylikoliini-pitoisuus on 19,2 mg/ml ja kapseloidun vaikuttavan aineen pitoisuus on 0,46 mg/ml.

Patenttivaatimukset:

1. Farmaseuttiset valmisteet, t u n n e t u t siitä, että ne sisältävät liposomeihin kapseloituja antiandrogeenisesti vaikuttavia aineita.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukaiset farmaseuttiset valmisteet, t u n n e t u t siitä, että ne ovat lotion, geelin tai salvan muodossa.

3. Patenttivaatimuksien 1 ja 2 mukaiset farmaseuttiset valmisteet, t u n n e t u t siitä, että niitä käytetään androgeenisista hormoneista riippuvaisten sairauksien paikalliseen hoitoon.

4. Patenttivaatimuksien 1 - 3 mukaiset farmaseuttiset valmisteet, t u n n e t u t siitä, että ne sisältävät liposomeihin kapseloitua kyproteroniasetaattia, kloorimadinoniasetaattia tai 17 α -propyyllimesterolonia.

5. Patenttivaatimuksien 1 - 4 mukaiset farmaseuttiset valmisteet, t u n n e t u t siitä, että ne sisältävät vaikuttavina aineina lisäksi vielä liposomeihin kapseloituja kortikoideja.

Patentkrav:

1. Farmaceutiska preparat, k ä n n e t e c k n a -
d e därav, att de innehåller i liposomer inkapslade anti-
5 androgent aktiva substanser.

2. Farmaceutiska preparat enligt patentkravet 1,
k ä n n e t e c k n a d e därav, att de föreligger i form
av en lotion, gel eller salva.

3. Farmaceutiska preparat enligt patentkraven 1 och
10 2, k ä n n e t e c k n a d e därav, att de används vid
topisk behandling av androgenberoende sjukdomar.

4. Farmaceutiska preparat enligt patentkraven 1 -
3, k ä n n e t e c k n a d e därav, att de innehåller i
liposomer inkapslade cyproteronacetat, klormadinonacetat
15 eller 17 α -propylmesterolon.

5. Farmaceutiska preparat enligt patentkraven 1 -
4, k ä n n e t e c k n a d e därav, att de som aktivt
ämne ytterligare ännu innehåller i liposomer inkapslade
kortikoider.

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

Patentti- ja innovaatiolinja

TUTKIMUSRAPORTTI

HAKEMUSNUMERO	LUOKITUS
913100	A 61K 9/127, 31/56
☐ jatkuu kääntöpuolella	

TUTKITTU AINEISTO	
Patenttivirastojen julkaisut FI, SE, NO, DK:	
A 61K 9, 31 valikoiden	
☐ jatkuu kääntöpuolella	
Muu aineisto	
☐ jatkuu kääntöpuolella	

VIITEJULKAISUT		
Kategoria*)	Julkaisun tunnistetiedot	Koskee vaatimuksia
X	WO 89/01327 (A 61K 9/50, Parfums Christian Dior)	1-4
☐ jatkuu kääntöpuolella		
*) X Patentoitavuuden kannalta merkittävä julkaisu yksinään tarkasteltuna Y Patentoitavuuden kannalta merkittävä julkaisu, kun otetaan huomioon tämä ja yksi tai useampi samaan kategoriaan kuuluva julkaisu A Yleistä tekniikan tasoa edustava julkaisu, ei kuitenkaan patentoitavuuden este		
Päiväys	Tutkija	
16.12.1996	Juha Holappa	