HU 0 0 0 2 2 0 0 4 4 B

(19) Országkód

HU

MAGYAR KÖZTÁRSASÁG

MAGYAR SZABADALMI HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

220 044 B

(21) A bejelentés ügyszáma: P 95 03842
(22) A bejelentés napja: 1994. 06. 22.
(23) Módosítási elsőbbség: 1994. 07. 01.
(30) Elsőbbségi adatok:
08/084,563 1993. 06. 29. US
(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/SE 94/00622
(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 95/01185

(51) Int. Cl.[7]

A 61 K 38/11
A 61 K 47/18

(40) A közzététel napja: 1996. 09. 30.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi Közlönyben: 2001. 10. 29.

(72) Feltalálók:
dr. Harris, Alan, Malmö (SE)
dr. Tennhammar-Ekman, Birgitta, Malmö (SE)

(73) Szabadalmas:
Ferring B. V., Hoofddorp (NL)

(74) Képviselő:
Válas Györgyné dr., DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft., Budapest

(54) Dezmopresszintartalmú stabilizált vizes gyógyászati készítmények

KIVONAT

A találmány tárgyát stabilizált vizes gyógyászati készítmények képezik, amelyek dezmopresszint, citrátot és/vagy foszfátot vagy acetátot tartalmazó puffert, benzalkónium-klorid tartósító- vagy fertőtlenítőszert, és ozmózisnyomást szabályozó anyagot tartalmaznak, és amely készítményekre jellemző, hogy szobahőmérsékleten tárolhatók és alkalmazhatók. A puffer a készítményt mintegy 4–6 pH értéken stabilizálja. A találmány szerinti gyógyászati készítmények orális, nazális vagy parenterális úton adagolhatók.

HU 220 044 B

A találmány tárgyát dezmopresszintartalmú (1-dezamino-8-D-arginin-vazopresszin; DDAVP) stabilizált vizes gyógyászati készítmények képezik nazális, orális vagy parenterális adagolására. (A dezmopresszin megjelölésen a továbbiakban a dezmopresszin szabad bázist és sóit értjük.)

A „stabilizált készítmények" kifejezésen olyan terápiás alkalmazásra szolgáló vizes oldatokat értünk, amelyek szobahőmérsékleten, biológiai aktivitásuk elvesztése nélkül hosszabb időtartamon át tárolhatók.

A biológiailag aktív peptidek, származékaik és analógjaik (a továbbiakban „peptidek") meglehetősen nagy száma ismert terápiás alkalmazhatósága tekintetében. Ezeket különféle okok folytán gyakran adagolják vizes készítmények formájában, azaz a peptid ismert mennyiségét tartalmazó steril vizes oldatok formájában.

Az adagolandó peptidek biológiai aktivitása gyakran rendkívül magas. Így egyetlen dózishoz csak a peptid igen kis mennyisége szükséges. Az ilyen híg peptidoldatok általában szobahőmérsékleten hosszabb időn át nem stabilak, még akkor sem, ha lezárt tartályokban tároljuk ezeket. Egy ilyen peptid a terápiásan aktív hormonanalóg peptid, a dezmopresszin. Ennek vizes oldatát 8 °C-t meg nem haladó hőmérsékleten kell tárolni. Magasabb, például szobahőmérsékleten való tárolás a dezmopresszinnek hidrolitikus és/vagy oxidatív eljárások révén való bomlását eredményezi, amely bomlást tartósítószerek, például klór-butanol (1,1,1-triklór-2-metil-propán-2-ol) adagolása nem gátolja meg. Hatásosan védi azonban a klór-butanol a dezmopresszint mikrobiológiai támadás ellen.

A peptidek híg, vizes oldataival kapcsolatos további probléma a peptid kis mennyiségeinek adszorpciója az oldat tárolására szolgáló tartály falain. Mivel az ilyen peptidoldatok általában igen hígak, még az egészen kis mennyiségek adszorpciója is lényegesen csökkentheti az adagolás számára hozzáférhető peptid mennyiségét.

A WO 9303744 közzétételi számú szabadalmi leírásban benzalkónium-klorid és hasonló kvaterner ammóniumvegyületek tartósítószerként való alkalmazását ismertetik humán felhasználásra szánt vizes fehérjeoldatok, például eritropoietintartalmú injekciók vagy infúziók tartósítására.

Az EP 199 992 számú szabadalmi leírásban vizes oldatban lévő aminosavak és peptidek felületekhez való adszorpciójának benzalkónium-kloriddal való gátlását ismertetik.

A DE 2 254 043 számú szabadalmi leírásban természetes LH–RH hormont tartalmazó, orron át adagolható készítményt ismertetnek. A dokumentumban ismertetett találmányi felismerés abban áll, hogy a készítményt orron át adagolva a hatóanyag nem várt módon jól felszívódik az orrnyálkahártyán át, holott az ilyen készítmények a korábbi ismeretek alapján csak parenterálisan voltak adagolhatók.

A DE 3 335 086 számú szabadalmi leírásban (D4 dokumentum) benzalkónium-kloriddal stabilizált kalcitoninkészítményt ismertetnek, a kalcitonin ugyancsak kívül esik a találmány szerint alkalmazott körön. A D4 dokumentum szerinti készítmény komponensei között nem szerepel pufferolószer.

A DE 1 900 367 számú szabadalmi leírásban kvaterner detergenssel stabilizált vizes glukagonkészítményt ismertetnek.

A dezmopresszin, NaCl és klór-butanol-tartalmú ismert, pufferolatlan Minirin® permet stabilitására jellemző, hogy hűtött tárolás mellett, leforrasztott üvegtartályban 3 évig eltartható, nem stabil azonban szobahőmérsékleten hosszabb időtartamon át tárolva. Megjegyezzük, hogy ez a készítmény NaCl és klór-butanol-tartalmú, de nem pufferolt oldat.

A kis és közepes méretű peptidek oldatban való adagolásának igen vonzó útja az orrnyálkahártyán át cseppek vagy permet formájában való adagolás, ami rendkívül kényelmes és igen reprodukálható. A dezmopresszin például 0,9%-os vizes nátrium-klorid-oldatban (sóoldatban) adagolható ilyen úton.

A szakterületen az intranazális permetszállító eszközök különféle fajtái ismertek. Általában a vizes oldatban lévő peptideket mért dózist adagoló permetezőpumpákkal adagolják, például az Ing. Erich Pfeiffer K. G., Radolfzell, németországi gyártó által forgalmazottakkal. Egy másik adagolási út egy beosztásokkal ellátott sajátos tervezésű műanyag cső, amelynek elnevezése „rinil", ezt részlegesen megtöltik a peptidet tartalmazó vizes oldattal. A rinil egyik végét a szájba helyezik, a másik végét a kívánt orrlyukba. Az oldatot ezután fújással juttatják az orrlyukba.

Az orron át való adagolásra szolgáló peptidek gyakran rendkívül magas biológiai aktivitással bírnak, és a peptidnek csak igen kis mennyisége szükséges egy dózisban. A jó reprodukálhatóság érdekében azonban az adott adagolási formához egy meghatározott minimális folyadéktérfogat szükséges. Így az orron át adagolt peptidek hatásos koncentrációtartományai általában igen alacsonyak. Például az orron át való adagolásra szolgáló egyetlen dezmopresszindózis jellemzően 10 μg és 40 μg közötti, de lehet olyan alacsony, mint 2,5 μg, vagy olyan magas, mint 300 μg. A jellemző dózistérfogatok 100 μl és 400 μl közöttiek (4 × 100 μl). Ezeket a dózisokat szokásosan szabályos időközönként, például legalább naponta egyszer adagolják.

A fentieknek megfelelően a találmány célja az előzőekben a kis és közepes méretű peptidek ismert vizes oldataival kapcsolatos tárolási és stabilitási problémák leküzdése stabil vizes dezmopresszinoldat biztosítására.

A találmány további célja nazális, orális vagy parenterális adagolásra szolgáló, szobahőmérsékleten hosszabb időtartamon, például egy éven át a részleges vagy teljes lebomlás kockázata nélkül, vagy mikrobiológiai szennyeződés nélkül tárolható dezmopresszintartalmú stabilizált vizes oldatok biztosítása.

A találmány révén megvalósul az oldatban lévő dezmopresszinnek a tartály falához való tapadástól való megvédése anélkül, hogy sajátosan erre a célra szánt külső adalékokat alkalmaznánk.

További célja a találmánynak vizes orrcsepp- vagy orrpermetkészítmények biztosítása olyan betegségek és

rendellenes állapotok kezelésére, amelyek dezmopresszin adagolásával enyhíthetők.

A találmány tárgyát dezmopresszin adagolására szolgáló olyan vizes készítmény képezi, amely vizes készítményben jelen lévő aktív biológiai összetevő, a dezmopresszin stabilitását szobahőmérsékleten hosszabb időn át képesek fenntartani. Az oldatok egy puffert, egy kvaterner amin tartósítószert vagy fertőtlenítőszert és egy ozmózisnyomást szabályozó anyagot tartalmaznak.

A szelektíven alkalmazott kvaterner amin tartósítószer vagy fertőtlenítőszer a nevéből adódó funkcióján kívül azzal a képességgel is bír, hogy képes a dezmopresszintartály falához, különösen műanyagból készült tartály falához való tapadásának megakadályozására.

A puffer a pH-nak 4,0 és 6,0 közötti értéken való tartására képes, különösen előnyös a mintegy 5,0 pH.

A találmány szerinti stabilizált dezmopresszinoldat citrátot és/vagy foszfátot vagy acetátot tartalmaz. A találmány szerint előnyös pufferrendszerek a citromsav/dinátrium-hidrogén-foszfát, a nátrium-dihidrogén-foszfát/dinátrium-hidrogén-foszfát és a citromsav/nátrium-citrát. Különösen előnyös pufferek a citrát-foszfát-nátriumion tartalmúak, amelyekben az előbbi ionok mólaránya mintegy 1:3:3 és mintegy 1:1:2 közötti.

A találmány szerinti gyógyászati készítményben alkalmazott kvaterner amin tartósítószer vagy fertőtlenítőszer benzalkónium-klorid, [azaz az olyan $(NR^1R^2R^3R^4)^+Cl^-$ általános képletű vegyület, ahol R^1, R^2=metil-, R^3=benzil-, $R^4=C_8H_{17}$ és $C_{18}H_{37}$ közötti alkilcsoport]. A találmány szerinti készítmény előnyösen mintegy 0,05–0,2 mg/ml kvaterner amin tartósítószert vagy fertőtlenítőszert tartalmaz. Különösen előnyös a mintegy 0,1 mg/ml koncentráció.

Előnyös, ha az ozmózisnyomást szabályozó anyag nátrium-klorid. A pufferkomponensek is lényegesen hozzájárulnak az ozmózisnyomás szabályozásához.

A találmány egy előnyös szempontja szerint a készítmény tartalmaz még legalább egy nyálkahártya-abszorpciót fokozó anyagot, például epesavsókat, makrogolok monolauril-étereit, foszfolipideket és fuzidátszármazékokat.

A találmány szerinti készítmény egy előnyös megvalósítási módja szerint 0,025–1,5 mg dezmopresszin-acetátot, 1,35–1,75 mg citromsavat, 2,25–2,65 mg dinátrium-hidrogén-foszfátot, 0,05–0,20 mg benzalkónium-kloridot és olyan mennyiségű nátrium-kloridot tartalmaz, amely elegendő a teljes oldat ozmózisnyomásának a humán plazmáéhoz hasonlóvá tételére.

A találmány egy előnyös megvalósítási módja szerint a találmány szerinti vizes gyógyászati készítmény permetezőeszközzel ellátott tartályba (készülék) szerelhető ki. A gyógyászati készítmény ezután a készülékből adagolható olyan betegségek és rendellenes állapotok kezelésére, amelyek dezmopresszin orron át való adagolásával kezelhetők.

Az ábrán grafikusan mutatjuk be a találmány szerint készített gyógyászati készítmények stabilitásvizsgálatának eredményeit.

A következőkben a találmányt példákban mutatjuk be részletesebben:

1. példa

A vizsgálati készítmény előállítása

Öt vizsgálati készítményt készítünk, amelyek mindegyike dezmopresszin- (DDAVP)-acetátot tartalmaz orrpermet- vagy orrcseppkészítmény formájában, és amelyek tartósítószer-tartalma különböző, jelölésük A, B, C, D és E készítmény (lásd az 1. táblázatban). Minden vizsgálati minta 0,089 mg/ml DDAVP szabad bázist tartalmaz, és az 1. táblázatban adjuk meg az egyes rendszerekben alkalmazott pufferek típusát. Oldószerként Millipore® szűrőn (Millipore Corp., Bedford, Mass., U. S. A.) szűrt vizet alkalmazunk.

Az A és B készítmények a találmány körébe tartozóak. A C, D és E készítmények más tartósítószerek összehasonlító vizsgálatára szolgálnak.

1. táblázat

Stabilizált dezmopresszinkészítmények (mennyiség/ml)

Az A és B készítmény találmány szerinti, a C, D és E készítmények összehasonlító készítmények.

Készítmény	NaCl mg	BH *** mg (mol)	B^-Na^+ **** mg	Tartósítószer mg
A	8,74	AcOH (mmol) $2,96 \cdot 10^{-3}$	NaOAc 0,58	benzalkónium-klorid, 0,1
B	6,29	citromsav 1,56	Na_2HPO_4 2,43	benzalkónium-klorid, 0,1
C	5,24	citromsav 1,97	Na_2HPO_4 1,83	benzil-alkohol 10,0
D	6,30	citromsav 1,56	Na_2HPO_4 2,43	metil-(p-hidroxi)-benzoát*, 0,80 propil-(p-hidroxi)-benzoát**, 0,20
E	5,64	citromsav 1,97	Na_2HPO_4 1,83	klór-butanol 5,00

* metil-paraben; ** propil-paraben; *** a puffer savösszetevője; **** a puffer sóösszetevője

2. példa

Stabilitásvizsgálat peptidbomlás kimutatásával

Az 1. példa szerint készített DDAVP-készítményeket 10 ml-es üvegfiolákban tároljuk (1 hidrolitikus osztály, Teflon® dugókkal ellátva) sötétben, 65 °C hőmérsékleten 13 héten át. Az 1., 2., 3., 5., 7., 9., 11. és 13. hét elteltével mintákat veszünk, és nagynyomású folyadékkromatográfiás eljárással [Varian Star System; Lichrospher® PR–18 5 µg oszlop (50×4 mm); acetonitril/0,0667 mól/literes vizes, pH=7-es foszfátpuffer változó arányainak gradiens elúcióra való alkalmazásával] meghatározzuk a DDAVP-tartalmat.

Az eredményeket az ábrán mutatjuk be grafikusan, az ábráról látható a találmány szerinti készítmény jobb stabilizáló hatása. Az ábrán látható kísérleti adatokat a elsőrendű sebességi állandók számítására is felhasználtuk, ezeket az eredményeket a 2. táblázatban mutatjuk be.

2. táblázat

Dezmopresszin bomlásának elsőrendű sebességi állandói

Készítmény	k (s^{-1})	Korrelációs koefficiens
A	$4{,}6 \cdot 10^{-8}$	0,98
B	$8{,}0 \cdot 10^{-8}$	0,98
C	$1{,}6 \cdot 10^{-7}$	0,97
D	$8{,}8 \cdot 10^{-8}$	0,96
E0	$\sim 9 \cdot 10^{-7}$	0,83

3. példa

Hasznos tárolhatósági idő számítása

Az ábrán látható görbe meredekségéből, és a megfelelő, 37 °C, 50 °C és 60 °C hőmérsékleten végzett tárolási vizsgálatokból meghatároztuk az A, B, C és D készítmények Arrhenius-aktiválási energiáit (E_a). Az E készítmény nem mutatott Arrhenius-típusú viselkedést, mivel ez volt a messze legkisebb stabilitású készítmény.

Azt a tárolási időt, amely alatt az egyes készítmények össz-DDAVP-tartalma 25 °C és 30 °C hőmérsékleten 10%-kal csökkent (t_{90}), azaz a „hasznos tárolhatósági időt" az E_a értékekből számoltuk, és a 3. táblázatban adjuk meg években kifejezve.

3. táblázat

Stabilizált dezmopresszinkészítmények hasznos tárolhatósági ideje években (t_{90})

Kompozíció	Aktiválási energia	t_{90}	
	(E_a, kJ/mol)	25 °C	30 °C
A	123,5	27,0	11,9
B	115,1	12,9	6,0
C	115,5	5,7	2,7
D	102,8	7,4	3,7

Amint a 3. táblázatból látható, a dezmopresszin az A és B készítményekben szobahőmérsékleten kiterjedt időtartamon át eltartható, így igazolva a találmány szerinti készítmények alkalmazhatóságát hosszabb időtartamon hűtés nélkül való tárolásra és alkalmazásra.

4. példa

Intranazális dezmopresszinfelvétel összehasonlítása

24 egészséges, éheztetett hímnemű személynek (randomizált módon) 20 µl dezmopresszint adtunk be intranazálisan permet (200 µl) formájában a B készítmény vagy a kereskedelmi forgalomban kapható pufferolatlan Minirin® készítmény formájában, amely utóbbi klór-butanolt tartalmaz tartósítószerként. Időszakonként vérmintákat vettünk, és a dezmopresszinplazmaszintet egy 12 órás időtartamon át követtük nyomon dezmopresszin-fajlagos RIA plazmavizsgálattal [Lundin, S. és munkatársai, Acta Endocrinologica (Koppenhága) *108,* 170–183 (1985)]. A két készítmény alkalmazása esetén lényegében azonos dezmopresszinplazmazint-profilt találtunk. Ez nem várt eredmény, mivel H. A. Batts és munkatársai (J. Pharm. Pharmacol. *1989,* 156–159) azt találták, hogy a klór-butanol és a benzalkónium-klorid jelentősen különböznek békaszájpadlás-modellben mukociliáris transzportsebességre gyakorolt hatásuk tekintetében. A mukociliáris clearance sebessége hatást gyakorol a peptidek és más, nazálisan adagolt biológiailag aktív anyagok viszonylag lassú intaranazális felvételére.

5. példa

A tartósítószerek dezmopresszinabszorpciót gátló hatása

Közelítőleg 10 000 CPM/ml ^{125}I-jelzett dezmopresszin steril vizes oldatait, amelyek benzalkóniumkloridot és sóoldatot, klór-butanolt és sóoldatot vagy csak sóoldatot tartalmaznak, polisztirol-, polipropén- és üvegcsövekben inkubáltunk 24 órán át környezeti hőmérsékleten.

A benzalkónium-kloridot és klór-butanolt is tartalmazó oldatokban a dezmopresszin jelentéktelen abszorpciót mutatott, míg a tartósítószer-mentes oldatban a csőből csak a dezmopresszin mennyiségének mintegy fele volt visszanyerhető.

A találmány különböző jellemzőit és megvalósítási módjait mutattuk be az előzőekben, a korlátozás szándéka nélkül. Szakember számára nyilvánvalóak a különböző szempontokból történő olyan módosítások, amelyek azonos cél elérésére szolgálnak. A találmány magában foglalja az oltalmi körébe eső ilyen módosításokat is.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Stabil vizes gyógyászati készítmény dezmopresszin betegnek való adagolására, amely készítmény:

a) dezmopresszint,

b) egy, a készítmény pH-ját 4,0 és 6,0 közötti értéken tartó citrát-, foszfát-, vegyes citrát- és foszfátpuffert vagy acetátpuffert,

c) benzalkónium-kloridot és

d) egy ozmózisnyomást szabályozó anyagot tartalmaz.

2. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amely mintegy 5,0 pH-ra pufferolt.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amely citrát- és foszfátpuffer elegy összetevője nátriumionokat tartalmaz olyan mennyiségben, amely mellett a citrát:foszfát:nátriumion mólarány mintegy 1:3:3 és 1:1:2 közötti.

4. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti gyógyászati készítmény, amely ozmózisnyomás-szabályozó anyagként nátrium-kloridot tartalmaz.

5. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amely orális adagolásra szolgál.

6. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amely parenterális adagolásra szolgál.

7. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmények körébe tartozó nazális adagolására szolgáló vizes gyógyászati készítmény, amely

a) dezmopresszint,

b) egy, a készítmény pH-ját 4,0 és 6,0 közötti értéken tartó citrát-, foszfát- vagy vegyes citrát- és foszfátpuffert,

c) benzalkónium-kloridot és

d) ozmózisnyomást szabályozó anyagot tartalmaz.

8. A 7. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amely mintegy 5,0 pH-ra pufferolt.

9. A 7. vagy 8. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amelynek pufferösszetevője citrát és dinátrium-hidrogén-foszfát elegyet tartalmaz olyan mólarányban, amely mellett a citrát:foszfát:nátriumion mólarány mintegy 1:3:3 és mintegy 1:1:2 közötti.

10. A 7–9. igénypontok bármelyike szerinti gyógyászati készítmény, amely ozmózisnyomást szabályozó szerként nátrium-kloridot tartalmaz, és a nátrium-klorid olyan mennyiségben van jelen a készítményben, amely elég annak a humán plazma ozmózisnyomásával kompatibilissé tételére.

11. A 7. igénypont szerinti stabil vizes izotóniás gyógyászati készítmény nazális alkalmazásra, amely

a) 0,025–1,5 mg dezmopresszin-acetátot,

b) 1,35–1,75 mg citromsavat;

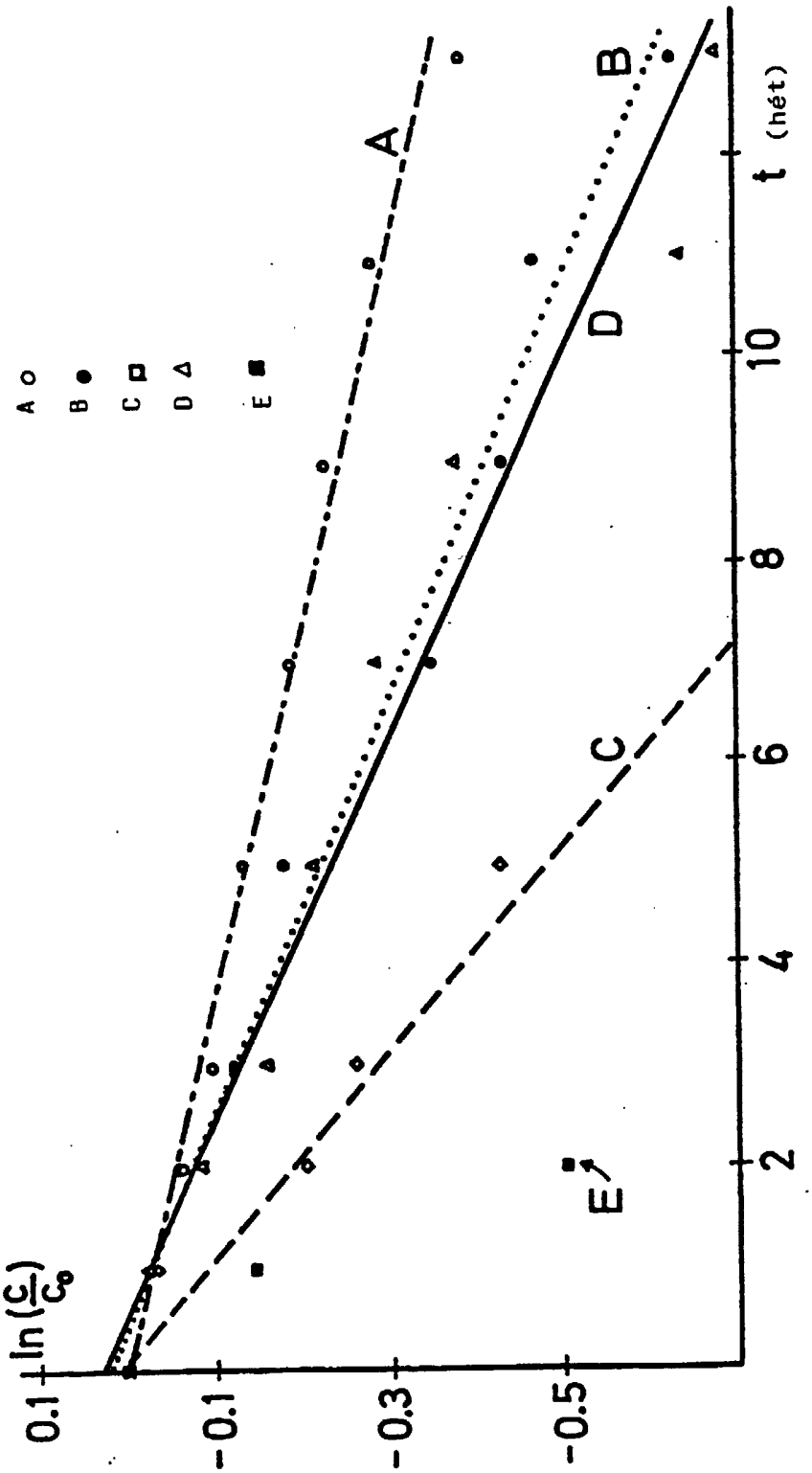
c) 2,25–2,65 mg dinátrium-hidrogén-foszfátot;

d) 0,05–0,20 mg benzalkónium-kloridot és

e) nátrium-kloridot tartalmaz.

12. A 11. igénypont szerinti gyógyászati készítményt tartalmazó stabilizált vizes permetezőkészítménnyel megtöltött lezárt tartály dezmopresszin nazális adagolására.

Ábra



Kiadja a Magyar Szabadalmi Hivatal, Budapest
A kiadásért felel: Törőcsik Zsuzsanna főosztályvezető-helyettes
Windor Bt., Budapest