

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **07.11.2006**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **21.05.2008**
(Věstník č. 21/2008)

(21) Číslo dokumentu:

2006-697

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/551 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 47/30 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

(71) Přihlašovatel:

Zentiva, a. s., Praha, CZ

(72) Původce:

Jirman Josef, Praha, CZ

Mrózek Lech, Albrechtice u Českého Těšína, CZ

Kafková Božena, Brandýs nad Labem, CZ

(74) Zástupce:

ROTT, RŮŽIČKA & GUTTMANN Patentová,
známková a advokátní kancelář, Ing. Ivana Jirotková,
Nad Štolou 12, Praha 7, 17000

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Kompozice depotních olanzapinových
injekčních systémů**

(57) Anotace:

Kompozice antipsychotických depotních olanzapinových injekcí obsahuje 3 až 10 % hmotnostních olanzapinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, který je alespoň částečně rozpuštěn v polymerním nosiči. Nosičem může být polyethylenglykol, zejména o molekulové hmotnosti 400 až 1500 g/mol, a dále mohou být obsaženy přísady zvolené z mono-, di- a tri-glyceridů, propylenglykolu, fosfolipidů, dimethylsulfoxidu nebo ethanolu.

Kompozice depotních olanzapinových injekčních systémů

Oblast techniky

Vynález se týká depotních injekčních systémů obsahujících známé antipsychotické léčivo olanzapin.

Dosavadní stav techniky

Využití depotních injekčních přípravků, v nichž se účinná látka uvolňuje do organismu postupně tak, aby byl přípravek účinný od několika dnů do několika týdnů, je směřováno do těch oblastí terapie, kde je pro pacienta komplikované brát přípravek v běžné orální lékové formě.

Nezastupitelné místo má proto u antipsychotik, kdy pacient pod vlivem svého psychického stavu často odmítá přípravek.

Takové formy jsou používány u klasických antipsychotik a jsou postupně zaváděny i u antipsychotik atypických, kde dochází k poněkud odlišnému účinku. Ukazuje se však, že každá látka vyžaduje určitou optimální formulaci. Požadavkem je mimo rovnoměrného účinku i malá bolestivost. Bolestivé injekce mohou u psychických pacientů značně zhoršit možnosti aplikací.

Publikované systémy lipidických fází a jejich využití pro depotní formy API:

L2 fáze

Podle údajů z literatury je L2 fáze tvořena několika s odlišnými systémy.

Příklad z patentové literatury (US 5 151 272, Fluid Carbon):

60 % monoolein

27 % triglycerid

13 % nasycený roztok API ve vodě,

Pozdější nevýhody L2 fáze popisuje patentová přihláška WO 2005/117830 firmy Camurus, kde se praví, že L2 fáze je příliš viskozní a nevhodná pro injektáž, obzvláště při nabrání vody. Tato fáze je ale tvořena směsí diglyceridu a fosfatidu (obvykle lecithinu). V této přihlášce se praví, že

L2 fáze je stabilní, pokud obsahuje pod 40 % fosfolipidu. V přihlášce řeší viskozitu přidavkem biokompatibilního organického rozpouštědla. Vysoká viskozita je většinou řešena ředěním, například ethanolem v množstvích 5 až 10 %.

Preferované složení je: glyceroldioleát / fosfolipid 85:15 až 30 :70

Příklad:

50 mg olanzapin

360 mg fosfatidylcholin

100 mg ethanol

540 mg glyceroldioleátu (výsledek je 4,7% olanzapinový přijatelně viskózní roztok)
směs injektovat do přebytku vody .

In vitro pokusy se v této přihlášce prováděly s dentální kapslí tzv. periodontal pocket, komerčně vyráběnou pod názvem Periochip. Příklad uvolňování API 5 %, Lecithin 34 %, Glycerindioleát 51 %, EtOH 10 % je v přihlášce popsán v příkladu 47 a zobrazen v obrazové příloze.

Uvedená přihláška obsahuje i další obrázek, kde je vidět, že uvolňování ve škále dnů není lineární, ale jedná se o křivku, která připomíná křivku $y = 1 - e^{-kx}$. Oba obrázky jsou zde připojeny jako obr. 1 a 2.

L3 fáze

V US 5 531 925 je popisováno, že vzniká jako fáze kapalných krystalů sestavená z reverzních kubických či hexagonálních fází. L3 fáze existuje i nad 60 °C v systému:

Glycerin monooleát/poloxamer 188/voda

Poloxamer 188 je komerčně Pluronic F68, což je kopolymer polyethylenglykolu a polypropylenglykolu.

Příklady z patentu:

Glycerin monooleát	50 %	6,5 %
Poloxamer 407	3,5 %	4 %
Voda	46,5 %	89,5 %

Z L3 fáze se dá udělat reverzní kubická či hexagonální fáze.

Obdobné chování při tvorbě L3 fáze bylo pozorováno, když byl systém nahrazen směsí GMO/LEC/Poloxamer 407/voda. Změnou složek lze připravit směsi, kdy vnitřní částice mají kubickou fázi a jsou umístěny v L3 fázi.

Kubická fáze

Je popisována v patentu US 5 371 109 firmy Drilletten jako směs:

Glycerin monooleát (GMO) 60 %

Glycerin 10 %

Nasyc. roztok API ve vodě nebo ethanolu 30 % .

I v patentu US 5 531 925 je zmínka o kubické fázi, která má s výhodou obsahovat 18 až 67 % vody a max. 20 % poloxameru 407, zbytek není uveden, ale lze předpokládat, že se jedná dle analogie s předchozími údaji o glycerinmonooleát.

Homogenní kubická fáze je popisována i v patentu US 5 531 925, kde je vytvořena směsí

GMO 65 %

Voda 35 % .

Pokud se k této fázi přidává za míchání poloxamer 188 v množství 0,8 až 3,5 %, vznikne stabilní disperze. Typické složení je uváděno následovně: 53/4/43.

Obměnou složení vznikne L3 fáze GMO/poloxamer 188/ voda (10/18/72).

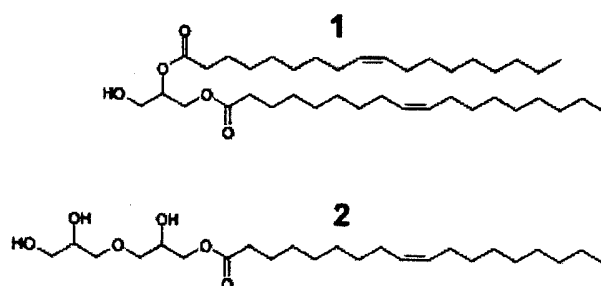
Kubické fáze jiného složení popisuje literatura Justas Barauskas, Markus Johnsson, Fredrik Joabsson, and Fredrik Tiberg :Cubic Phase Nanoparticles (Cubosome): Principles for Controlling Size, Structure, and Stability, :Langmuir2005_21_2569, kde je základem směs monoglyceridu a kyseliny olejové v poměru cca 95: 5 a k této směsi je přimícháván vodný roztok Poloxameru (Lutrol F 127) v množství jednotek procent, molekulová hmotnost cca 12 600 g /mol. Poměr lipidické fáze k polymeru je cca 9 : 1 a obsah vody po vytvoření emulze po zhruba několikahodinovém míchání byl cca 95 %. Čím delší doba míchání, tím menší částice byly vytvořeny (max 12 hodin).

I další práce pojednává o podobných kubosomech (J. Gustafsson, :Langmuir1996_12_4611).

Kubických fází je několik druhů, P, D, G, jak uvádí patentová přihláška WO 2005/117830.

Hexagonální fáze

Systém je tvořen (M. Johnsson, :Langmuir2005_21_5159) diglycerin monooleátem (2) a glycerin dioleátem (1)



v poměru 1/2 60:40 nebo 50:50 a Lutrolem F127 v množství cca 10 %. Tato směs byla emulgována s nadbytkem vody (90 až 98 %) po dobu až 12 hodin a emulze pak byla vystavována tlaku 0,14 MPa a teplotě 125 °C. Po ochlazení je emulze stabilní.

Další možnosti

depotních forem na základě lipidů jsou uvedeny v patentu US 5 955 502 (GS Development), kde jsou uváděny následující příklady směsí:

GMO/voda	65/35	85/15
GMO/EtOH/voda	50/40/10	
GMO/EtOH/glycerol	50/30/20	
GMO/EtOH/lecithin	55/45/5	

Co se týče přípravy, je uváděno, že API je rozpuštěna v ethanolu, nebo je suspendována v GMO a pak přidán ethanol.

V dalších patentech firmy GS Development (US 5 753 259, US 5 807 573, US 5 906 831, US 6 228 383) jsou jen kombinace již uvedeného bez zvláštní invence.

Pro hlavně peptidové a proteinové účinné látky je v literatuře uváděno (Matriparaga Sankaram, Progress in lipid research 2002, 41(5), 392-406), že se s výhodou používá tzv. depo foam, což jsou multivesikulární liposomy (MVL).

Pro liposomy byl v literatuře (Mettrup E...: Arzneimittel Forschung 1989, 39(4), 421-3) uveden zajímavý fakt, že větší liposomy uvolňují látku (v tomto případě metrizamid) pomaleji.

Například:

20 % látky uvolněno ve 48 h s velikostí liposomů 100 μm

10 % látky uvolněno ve 48 h s velikostí liposomů 180 μm .

Popisovány jsou (Han Hee Dong ...: Macromolecular Research 2005, 13(1) 54-61) i teplotně citlivé liposomy, které se připravují přidavkem poly(N-isopropylakrylamidu k fosfolipidu.

Nezvyklé je použití silikonového oleje (Jaitely V.: Journal of Drug Delivery Science and Technology 2004, 14(2), 113-17) (dimethylsiloxanu) do stabilních emulzí pro pozvolné uvolňování API (dexamethazon), což je ale asi topická formulace. V tomto případě se použil ricinový olej a silikonový olej a jako emulgátor oktylfenyl poly(10)oxyethylether.

V práci Tiemessen H... European Journal for Pharmaceutics and Biopharmaceutics 2004, 58, 587-593 byla použita tzv. technologie SupraVial (MLM) Membrane Lipid Matrix firmy Phares (Švýcarsko) pro in vivo zkoušky na skotu.

Formulace :

API	10
Sojový fosfatidyl cholin	70 až 55
Miglyol 812	0 až 20
Ethanol	20 až 15

Není u nich většího rozdílu v efektu. Při aplikaci pod kůži efekt vydrží 2 až 3 týdny.

Ethanol se dá podle této práce nahradit ethyllaktátem, ale viskozita těchto formulací značně vzroste. I tolerovatelnost byla horší. Přidavky detergentů měly horší tolerovatelnost.

V této práci se praví, že by se API neměla po injektáži do objektu vysazít v krystalické formě, to způsobuje efekty podobné zánětům a tolerovatelnost je nižší.

In vitro byl vyvinut postup, jak to vyzkoušet:

Připraven ethanolický roztok API (25 mg/1 ml a k tomuto roztoku přidáván fosfolipid v množstvích 1:2, 1:5, 1:10 a 1:20. Vzorky potom byly ředěny 10 násobkem vody a prohlíženy pod mikroskopem. U těch směsí, kde již nedochází ke srážení krystalů, se již tvoří liposomální suspence a tyto koncentrace API : fosfolipid jsou již vhodné k formulaci.

Olanzapinu se přímo týkají i patentové přihlášky firmy Eli Lilly WO 99/16313 a WO 00/18408. Uvádí se v nich, že je možno rozpustit olanzapin s velikostí částic do 5 μm v množství 300 mg ve směsi

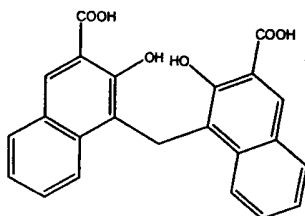
Miglyol 812	90 %
Bílý vosk	10 %

Případně 500 mg olanzapinu ve 12 g lecithinu (což je 4% roztok); není uvedeno o jaký lecithin se jedná. Ve většině patentů se k účelům depotních emulzí používá vaječný lecithin, který je však pevný!†

Dále je uváděna rozpustnost olanzapinu s dvěma moly kyseliny olejové (asi tedy dioleát) jako 30 mg v 1 ml miglyolu 812.

V nejvýhodnějším provedení je použití olanzapinu jako pamoát, který má mnoho solvátů.

Příslušná kyselina (pamoic acid, jinak embonic acid, CAS 130-85-8) má vzorec:



Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu je kompozice depotních olanzapinových injekcí s obsahem 3 až 10 % olanzapinu nebo ekvivalentního množství jeho farmaceuticky přijatelné soli, která obsahuje zároveň polymerní nosič. Funkce polymerního nosiče je podstatná pro provedení podle vynálezu.

Polymerní nosič se volí takový, aby v něm mohla být alespoň část olanzapinu, popřípadě jeho soli, rozpuštěna. Dalšími volitelnými přísadami, jako jsou mono-, di- nebo tri-glyceridy;

fosfolipidy, dimethylsulfoxid (DMSO), voda nebo ethanol, se upraví injekční směs, aby docházelo k rovnoměrnému uvolnění po zvolenou dobu.

Jedním z aspektů vynálezu je volba takového polymerního nosiče, aby se alespoň část olanzapinu vyskytovala v tuhém stavu a druhá část v roztoku v polymeru. Příprava takového systému spočívá v rozpuštění olanzapinu nebo jeho solí v polymerním nosiči a v jeho následné krystalizaci za kontrolovaných podmínek.

Požadovaným obsahem účinné látky, typem polymeru, jeho molekulovou hmotností a případnými dalšími přísadami jsou pak jednoznačně nastaveny podmínky pro uvolňování účinné látky.

Ve výše definovaných systémech se překvapivě ukázalo, že s rostoucím obsahem olanzapinu klesá rychlost jeho uvolňování. Tento fakt má zásadní vliv na množství injektované látky. Umožňuje vyrobit dlouhodobě se uvolňující injekce s nízkým objemem. To hraje roli při bolestivosti v průběhu podávání a v případné velikosti podkožního depa, jsou-li injekce podávány podkožně.

Vhodné polymerní nosiče k realizaci přípravku podle vynálezu jsou polymery ethylenglykolu nebo propylenglykolu, případné kopolymery z těchto dvou látek. Důležitou vlastností je molekulová hmotnost zvoleného polymeru, která se v případě „polyglykolů“ volí v rozsahu 400 až 1500 g/mol. Zvláště vhodným nosičem je polyethylenglykol o molekulové hmotnosti 600 g/mol. Použit může být i polypropylenglykol. Množství polymerů se v injekční formě podle vynálezu pohybuje v rozmezí 1 až 97 %.

Množství případných dalších přísad se volí až do 96 % mono-, di- nebo tri-glyceridů, až do 20 % u látek jako je DMSO, ethanol nebo voda.

Vynález je blíže ilustrován s poukazem na připojené výkresy a na dále uvedených příkladech.

Přehled obrázků na výkresech

Obr. 1 představuje odkaz na rychlost uvolňování podle WO 2005/117830.

Obr. 2 představuje jiný odkaz na rychlost uvolňování podle WO 2005/117830.

Obr. 3 znázorňuje výsledky měření podle příkladu 1.

Obr. 4 znázorňuje výsledky měření podle příkladu 2.

Obr. 5 znázorňuje výsledky měření podle příkladu 3.

Příklady provedení vynálezu

Postup pro zkoušení uvolňování

Postup pro zkoušení uvolňování začíná odvážením vzorku do dialyzační membrány (navážka matrice s přepočtem na obsah cca 5 mg účinné látky).

Přidáno 1 ml fyziologického roztoku a uzavřeno klipsnou. Takto připravená membrána se vzorkem je ponořena do uzavřené nádoby se 100 ml fyziologického roztoku a ponechána při 37 °C v sušárně. Odběr vzorku fyziologického roztoku je vždy po 24 hodinách, kdy je změřen obsah uvolněného olanzapinu HPLC metodou. Každý den je 100 ml fyziologického roztoku vyměněno za nový roztok a další odběr a výměna fyz. roztoku je zopakována každých 24 hodin. Přes víkend je střívko ponořeno do 300 ml fyziologického roztoku a ponecháno při 37 °C; odběr vzorku je proveden po 72 hodinách.

Složení fyziologického roztoku je 7,8 g NaCl, 0,3 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 0,14 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ na 1 litr deionizované vody, pH je upraveno 0,5 M NaOH na hodnotu 7,4.

Membrány:

Spectra/Por molecularporous membrane tubing (šířka 10 mm; Spectrum Laboratories)

Klipsny:

Spectra/Por weighted closures (Spectrum Laboratories)

Vzorky se analyzují pomocí HPLC metody:

KOLONA Hypersil BDS C18, 250 x 4,6 mm, 5 μm

MOBILNÍ FÁZE

A: Fosfátový pufr: 1,56 g NaH_2PO_4 se rozpustí v 1000 ml deionizované H_2O . pH se upraví na 2,5 pomocí 50% kyseliny fosforečné

B: Acetonitril

ELUCE izokratická 80/20 (v/v)

PRŮTOK 1 ml/min

DETEKCE 254 nm

NÁSTRÍK 20 μ l

DOBA ANALÝZY 15 min

Příklad 1

Ověření vlivu koncentrace olanzapinu v depotních matricích na rychlost uvolňování

Příprava vzorků:

Vzorky s různým obsahem olanzapinu s jinak stejným složením byly připraveny následujícím postupem:

Do viskózní směsi 50 % hmotnostních monoglyceridu K (glycerinmonoleát) a 50 % hmotnostních polyethylenglykolu s průměrnou mol. hmotností 600 ^{g/mol} bylo při 80 °C pod inertní atmosférou argonu přidáno odpovídající množství olanzapinu tak, aby byla vytvořena směs, obsahující 2, 4 a 6 % olanzapinu. Směs byla při této teplotě intenzivně míchána magnetickým míchadlem do doby, kdy vznikl transparentní homogenní roztok.

Výsledky jsou znázorněny na obr. 3.

Příklad 2

Ověření vlivu koncentrace vody ve směších depotních matric na rychlost uvolňování

Při 80 °C bylo za intenzivního míchání na magnetické míchačce rozpuštěno 140 mg olanzapinu ve směsi 1 g monoglyceridu K a 1 g polyethylenglykolu 600 na viskózní roztok.

Takto vzniklé směsi bylo odváženo 1 g a při 80 °C do ní bylo přidáno 0,1 ml destilované vody a mícháno do zhomogenizování. Po 10 minutách za míchání necháno vychladnout na 25 °C. Takto vznikl depot s obsahem 8,5 % vody.

Stejným způsobem vznikl vzorek s 15,7 % vody po přidavku 0,2 ml vody a vzorek s obsahem 21,9 % vody po přidavku 0,3 ml vody.

Výsledky jsou znázorněny na obr. 4.

Příklad 3**Uvolňování mikrokrystallického olanzapinu do fyziologického roztoku.****Příprava mikrokrystallického olanzapinu rychlým srážením do fyziologického roztoku.**

1 g olanzapinu se za míchání rozpustí ve 13 g polyethylenglykolu 600 při 80 °C. Roztok byl odstraněn z lázně a ještě k teplému roztoku bylo za míchání přidáno 10 ml fyziologického roztoku za vzniku čiré kapaliny, poté přidáno dalších 10 ml fyziologického roztoku, který způsobí zákal, který se prohlubuje. Po 5 minutách míchání přidáno dalších 30 ml fyziologického roztoku. Po 30 minutách sraženina odsáta a promyta 2x 50 ml destilované vody a usušena ve vakuové sušárně při laboratorní teplotě.

Příprava mikrokrystallického olanzapinu pomalým srážením do fyziologického roztoku.

0,25 g olanzapinu se za míchání rozpustí ve 3,3 g polyethylenglykolu 600 při 80 °C. Roztok byl odstraněn z lázně a nechán vychladnout na teplotu místnosti. Po 2 hodinách byl k roztoku velmi pomalu za míchání přidáván fyziologický roztok. V průběhu 5 hodin bylo přikapáno 2 ml fyziologického roztoku. Směs byla přes noc míchána a poté sraženina odsáta a promyta 2 x 5 ml vody a následně sušena ve vakuové sušárně.

Příprava depotního olanzapinového roztoku.

Ve 3,07g polyethylenglykolu 600 se rozpustilo za míchání při 80 °C 0,25 g olanzapinu. Směs se nechala za míchání ochladit na teplotu místnosti.

Z takto připraveného zásobního roztoku bylo odváženo 1,5 gramu a k němu bylo za teploty místnosti za míchání přidáno 0,16 g medicínálního ethanolu. Směs byla 15 minut míchána. Výsledky jsou znázorněny na obr. 5.

Diskuse výsledků:

Pozvolného uvolňování olanzapinu v pokusech in vitro lze dosáhnout i s jinými poměry polyethylenglykolu a glycerin monooleátu či glycerin dioleátu. Polyethylenglykol lze nahradit polypropylenglykolem nebo jejich kopolymerem (pluronic). Molekulová hmotnost polyethylenglykolu je optimální okolo 600 mol. jednotek. Při vyšších hodnotách je na závadu vzrůstající viskozita, která se musí kompenzovat většími přídávky vody, ethanolu, nebo dimethylsulfoxidu. Obdobné výsledky jako polyethylenglykol poskytuje i monomerní

propylenglykol. Překvapivé výsledky rychlosti uvolňování byly získány v závislosti na koncentraci olanzapinu, kdy při vyšších koncentracích dochází ke zpomalování a křivka uvolňování se blíží nultému řádu. Obsah vody do depotních směsí zpomaluje uvolňování, vztah však není lineární, zde se mísí závislost kosolventu a vznik mikrokrytalického olanzapinu, který vzniká při obsazích vody nad 8 až 10 %.

Stejně tak poměrně lineární je uvolňování olanzapinu, který vznikne velmi pomalým ředěním depotu z polymerního nosiče přes membránu. Tento proces lze částečně namodelovat přípravou mikrokrytalů pomalým srážením a vnesením krystalické fáze dovnitř membrány. Depotní formy, které navíc obsahují lecitin, se in vitro uvolňují pouze do určité meze a dále nedochází k jejich uvolňování (tvoří koncové plato). Přidavky triglyceridů se střední délkou řetězce ovlivňují spíše rozpustnost olanzapinu v depotní formě tvořenou směsemi výše uvedenými a tím i rychlost uvolňování, to znamená, že spíše zrychlují uvolňování s následnou tvorbou koncentračního plata.

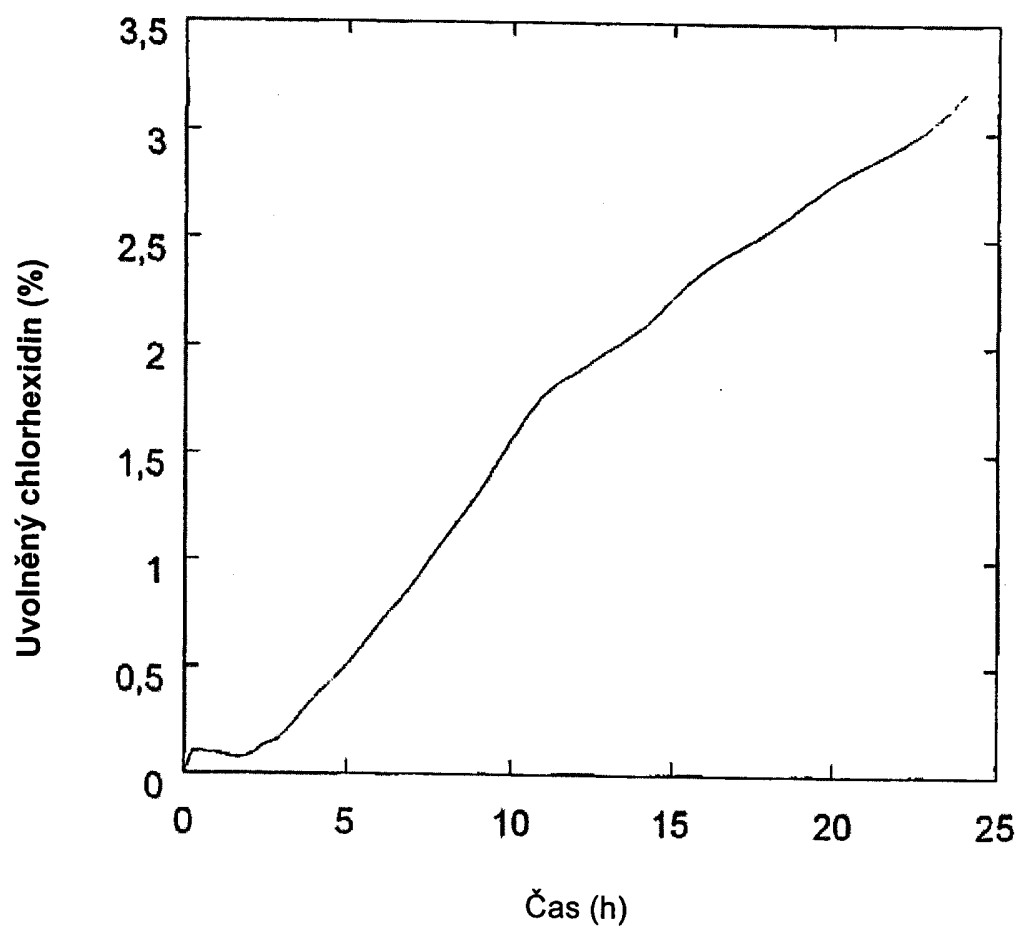
PATENTOVÉ NÁROKY

1. Kompozice depotních olanzapinových injekčních systémů, vyznačující se tím, že obsahuje 3 až 10 % hmotnostních olanzapinu nebo ekvivalentní množství jeho farmaceuticky přijatelné soli, dále obsahuje 1 až 97 % hmotnostních polymerního nosiče, zvoleného ze skupiny zahrnující polyethylenglykol, polypropylenglykol, jejich kopolymer a jejich směs, o molekulové hmotnosti 400 až 1500 g/mol, a popřípadě až 96 % hmotnostních mono-, di- a/nebo triglyceridů, až 20 % hmotnostních dimethylsulfoxidu, až 20 % hmotnostních vody a/nebo až 20 % hmotnostních ethanolu.
2. Kompozice podle nároku 1, vyznačující se tím, že je jako polymer použit polyethylenglykol^g molekulové hmotnosti 400 až 1500g/mol.
3. Kompozice podle nároku 2, vyznačující se tím, že se použije polyethylenglykol o molekulové hmotnosti 600g/mol.
4. Kompozice podle nároku 1, vyznačující se tím, že se jako polymer použije polypropylenglykol.
5. Kompozice podle kteréhokoli z předchozích nároků, vyznačující se tím, že je alespoň část olanzapinu nebo jeho soli před aplikací v pevném skupenství.

1/5

05.02.08

2006-697



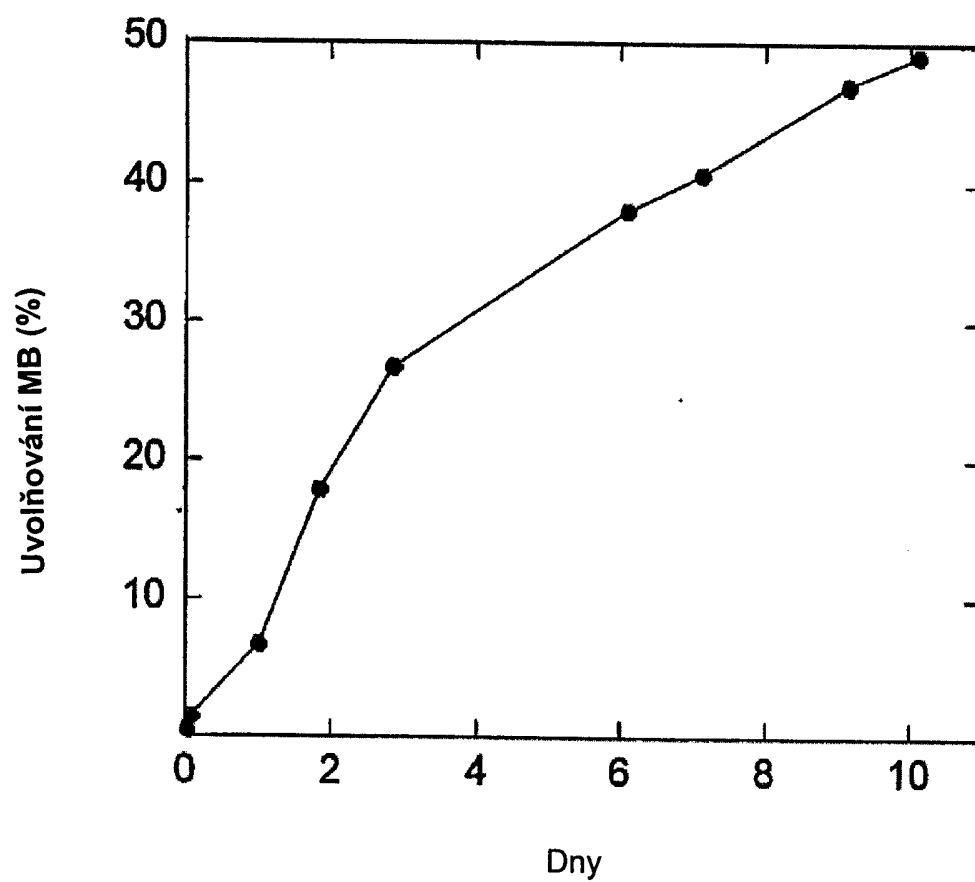
Uvolňování chlorhexidinu z formulace A, viz příklad 47

Obr. 1

2/5

05.02.08

2006-697



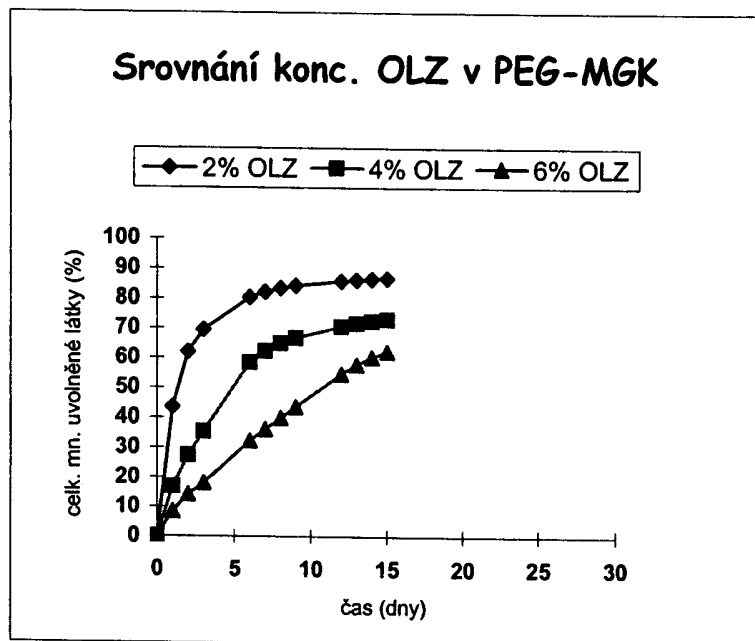
Kumulované uvolňování MB z depotu tvořícího reverzní hexagonální H_{II} fázi

Obr. 2

16 3/5

07.11.08

2006-593

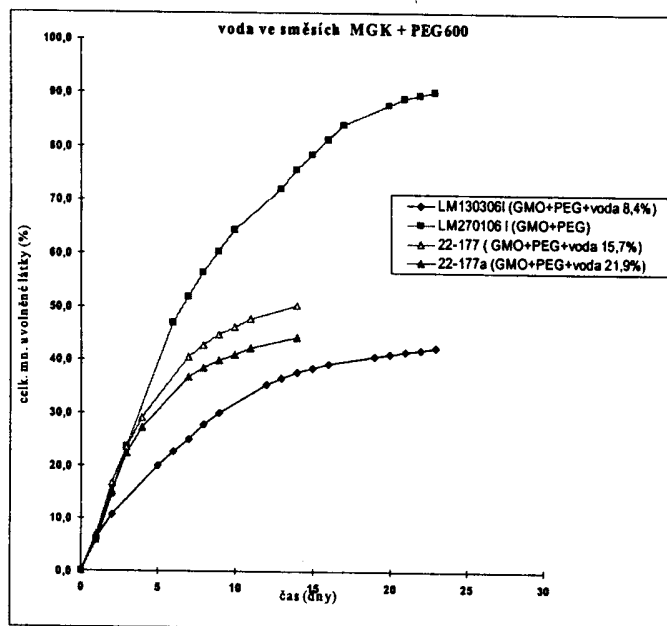


Obr. 3

17
4/5

07.11.06

2006-697

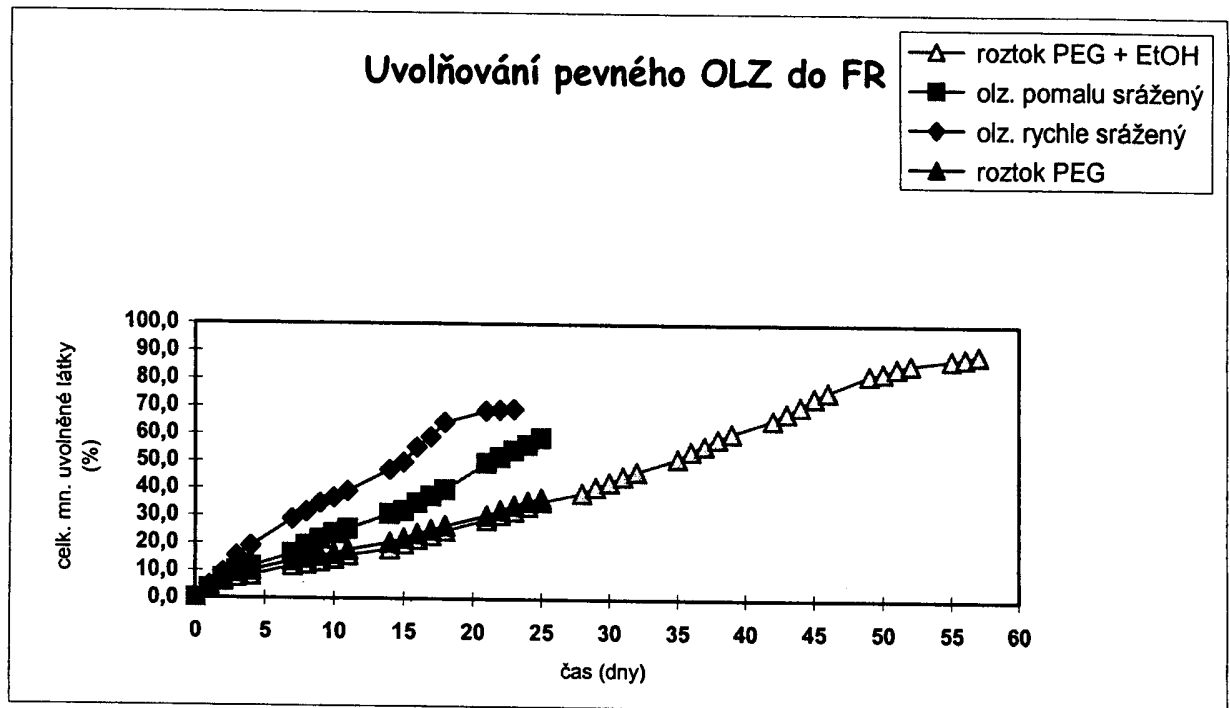


Obr. 4

18
5/5

07.11.05

2006-697



Obr. 5