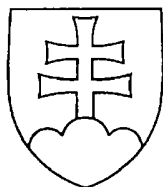


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA**

- (22) Dátum podania prihlášky: **2. 10. 2000**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **9925127.4**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **22. 10. 1999**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **GB**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **6. 11. 2002**
Vestník ÚPV SR č.: **11/2002**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky
v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **PCT/EP00/09647**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **WO01/30351**

(11), (21) Číslo dokumentu:

510-2002

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷:

A61K 31/47,
A61K 9/48

(71) Prihlasovateľ: **PHARMACIA ITALIA S. p. A., Milan, IT;**

(72) Pôvodca: **Muggetti Lorena, Meda, IT;**
Martini Alessandro, Milan, IT;
Civaroli Paola, Milan, IT;
James Christopher, Arese, IT;

(74) Zástupca: **PATENTSERVIS BRATISLAVA, a. s., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Farmaceutický prostriedok na orálne podanie, spôsob jeho prípravy a jeho použitie**

(57) Anotácia:
Polotuhé plnivo orálneho prípravku obsahuje derivát kamptotecínu, farmaceuticky prijateľný nosič, ktorým je polyglykolizovaný glycerid a účinné množstvo jedného alebo viac farmaceuticky prijateľných excipientov, ktoré znižujú hustnutie a podporujú stabilitu.

Orálne prípravky vhodné pre protinádorové zlúčeniny

Oblasť techniky

Predkladaný vynález sa týka orálnej dávkovanej formy derivátov kamptotecínu, ako je napr. irinotekan (7-etyl-10[4-(1-piperidino)-1-piperidino]karbonyloxykamptotecín) alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ, najmä hydrochlorid (CPT-11); alebo topotecan (9-dimetyl-aminometyl-10-hydroxykamptotecín) alebo jeho farmaceuticky prijateľné soli, zvlášť hydrochlorid.

Doterajší stav techniky

Kamptotecíny sú novou triedou cytotoxických činidiel, ktoré boli podrobené predklinickým i klinickým skúškam proti rôznym tuhým nádorom. Jadrový enzým topoizoméráza I (Topo I) rieši spolu s ďalšími topoizomérázami topologické problémy počas replikácie DNA. Tieto enzýmy sú cieľom kamptotecínu a jeho derivátov. Sú to deriváty extraktu z čínskeho stromu *Camptotheca acuminata*. Pôvodne bola predvedená ich účinnosť proti L1 210 rakovine u myši (Wall, M.E., Wani, M.C., CoY, C.E., Palmer, K.H., MCP hail, A.T. a Sim, G.A.: Plant antitumor agents. 1. The isolation and structure of camptothecin, a novel alkaloidal leukemia and tumor inhibitor from *Camptotheca acuminata*, J. Chem. Soc., 88:3 888, 1966).

Ďalšie skúšky potvrdili, že v DNA (jednovláknovej), nestabilnej v alkalickom prostredí, sa tvoria trhliny po prídavku kamptotecínu k bunkám tkanivovej kultúry, ktoré sa znovu rýchlo uzatvoria po odstránení lieku. Tieto trhliny jednovláknovej DNA predstavujú poruchy, ktoré sa tvoria, keď kamptotecín stabilizuje kovalentné adukty medzi genomickú DNA a reparačným jadrovým enzýmom topo I (Horwitz, S.B., Chang, C.S.C.K. a Grollman, A.P.: Studies on camptothecin. 1. Effects on nucleic acid and protein synthesis. Mol. Pharmacol, 7:632, 1971; Hsiang, Y.H. a Liu, L.F.: Identification of mammalian DNA topoisomerase I as an intracellular target of the anticancer drug Camptothecin. Cancer Res., 48: 1 722, 1988).

Skoršie štúdie ukázali maximálnu toxicitu počas S-fázy a že s topo I spojené poruchy v jednovláknovej DNA vedú k vytvoreniu stálejších dvojvláknových trhlín,

ktoré končia smrťou buniek. Ukázali sa tiež ďalšie cytotoxické vplyvy kamptotecínov, ktoré majú význam na svoje pôsobenie v ľudských nádorových štepoch, ktoré majú typicky nízke podiely S-fázy. Ale tieto vplyvy musia byť ešte jasnejšie definované.

Bolo vyvinuté množstvo rozpustnejších a menej toxických derivátov kamtitecínu, medzi nimi CPT-11 a topotekan hydrochlorid sú komerčné výrobky.

Topotekan hydrochlorid sa používa pri liečbe metastázujúcej rakoviny vaječníkov po zlyhaní počiatočnej alebo následnej chemoterapie a pri liečbe rakoviny malých pľúcnych buniek pľúc po zlyhaní prvej chemoterapie.

CPT-11 bol rozsiahlo študovaný predklinickými i klinickými skúškami a vykázal dobrú protinádorovú účinnosť proti širokému spektru experimentálnych nádorových modelov (Kunimoto, Z., Nitta, K., Tanaka, T., Uchara, N., Baga, H., Takeuchi, M., Yokokura, T., Sawada, S., Miyasaka, T. a Mutai, M.: Antitumor activity of 7-ethyl-10[4-(1-piperidino)-1-piperidino]carbonyloxycamptothecin, against murine tumors. *Cancer Res.*, 47:5 944, 1987).

Nedávno dosiahol súhlas FDA pre liečbu rakoviny hrubého čreva. CPT-11, vyvinutý v roku 1983, je polosyntetický derivát kamptotecínu, ktorý je v skutočnosti prekursorom premeneným na 7-etyl-10-hydroxy-kamptotecín (SN-38) vplyvom hydrolýzy v črevách.

Intravenózna lieková forma CPT-11 je vyvíjaná na liečbu rakoviny konečníka a tračníka.

Je známe, že parenterálne podávanie protinádorových liekov, ako sú napr. deriváty kamptotecínu, je spojené s niektorými podstatnými nevýhodami a nedostatkami, napr. pacientovým nepohodlím, alebo požiadavkou dochádzania do lekárovej ordinácie pre podanie lieku, čo samozrejme pacienta obťažuje.

Preto vznikla potreba vyvinúť orálne prípravky protinádorových liečiv, ktoré by predišli pacientovi nepohodlie spojené s parenterálnym podaním.

Bežnými orálnymi prípravkami sú napr. pevné orálne dávkované formy, predstavované pevnou jednotnou dávkou ľahko podanou ústami. Skupina obsahuje tabletky, kapsule, tobolky a pilulky, sypané alebo dávkované prášky a granule. Táto skupina predstavuje najobľúbenejšiu formu podania. Najviac prípravkov tejto kategórie je vo forme tabliet a kapsúl.

Už dlho je vo farmaceutickom priemysle známe výhodnosť kapsúl. Sú vhodnou formou orálneho podania rôznych aktívnych činidiel, pretože sa ľahko vyrábajú (v porovnaní s ďalšími dávkovanými formami ako sú tablety) a prispôsobujú

veľkosti a dávkovaniam. Kapsule sa bežne používali pre práškové alebo granulové prípravky, ale v posledných rokoch boli prispôsobené i aktívnym zložkám vo forme pást a polotuhých alebo tekutých prípravkov.

Pretože napr. CPT-11 a topotekan hydrochlorid sú klasifikované ako cytotoxické činidlá triedy I, akýkoľvek spôsob úniku z dávkovanej formy by bol nežiaduci.

Riziko úniku cytotoxického činidla z prípravku, ako je tabletká alebo kapsula s práškom, je počas výroby i predaja veľmi vysoké.

Vo svetle vyššie spomínaných problémov s bezpečnosťou je potrebné pripraviť liečivo v polotuhom nosiči, ktoré by umožnilo ľahké naplnenie a udržanie liečiva v kapsulách bez problémov s únikom. Zvlášť termoplastické teplom rozpustné kapsule sú vhodné na zvýšenie stability a minimalizáciu úniku.

Je potrebné vyriešiť problém hustnutia polotuhého nosiča, tj. zvyšovanie jeho viskozity po určitom čase, zvlášť keď obsahuje vysokú koncentráciu aktívnej látky ako je kamptotecín. Hustnutie polotuhej hmoty sa prejaví nielen pri výrobe (nehomogenita a nemožnosť rozdelenia prípravku do kapsúl), ale tiež na profile uvoľňovania aktívnej látky zo samotného prípravku.

Ďalším problémom na riešenie je zaistenie chemickej a fyzikálnej stability polotuhého nosiča počas starnutia. V odbornej literatúre sú opísané niektoré príklady, kde polotuhé nosiče zmenili počas času a skladovania v rôznych vlhkostných a teplotných podmienkach svoje fyzikálne a farmaceutické vlastnosti. Napr. SanVicente et al. jasne ukazuje, že miera rozpustnosti v glyceridových nosičoch sa s časom znižuje (Protokoly 2. Svetového mítingu APGI/APV, Paríž, 25.-28. mája 1998, str. 261-2); a Sutananta W. et al. jasne ukazuje vplyv starnutia na fyzikálne vlastnosti podobných nosičov, skúšaných DSC a meraním pevnosti v ťahu (International Journal of Pharmaceutics, 111 (1994) 51-62).

Obidva vyššie spomínané problémy boli zaznamenané počas prípravy polotuhého nosiča pre derivát kamptotecínu, zvlášť keď polotuhý nosič obsahoval vysoké koncentrácie spomínaného derivátu. Preto je potreba nájsť taký spôsob prípravy, ktorý predíde problémom hustnutia a zaistí udržanie fyzikálno-chemických vlastností polotuhého nosiča počas výroby a skladovania.

Bolo zistené, že vyššie spomínané problémy môžu byť vyriešené pridaním účinného množstva jedného alebo viacerých excipientov vybraných zo skupiny obsahujúcej lecitín, fosfolipid, farmaceuticky prijateľný olej, polyetylén glykol a

nasýtený alebo nenasýtený mono-, di- alebo triglycerid k nosiču, v ktorom je rozptýlený alebo rozpustený derivát kamptotecínu.

Podstata vynálezu

Predkladaný vynález definuje farmaceutický prostriedok vhodný na orálne podanie, ktorý obsahuje derivát kamptotecínu, farmaceutický prijateľný nosič, ktorým je polyglykolizovaný glycerid a aspoň jeden farmaceutický prijateľný excipient vybraný zo skupiny obsahujúcej lecitín, fosfolipid, farmaceutický prijateľný olej, polyetylénglykol a nasýtený alebo nenasýtený mono-, di- alebo triglycerid.

Spomínaný farmaceutický prijateľný excipient je v prostriedku podľa vynálezu typicky obsiahnutý v množstve schopnom obmedziť hustnutie a podporiť stabilitu kombinácie derivátu kamptotecínu a nosiča.

Farmaceutický prostriedok podľa vynálezu má polotuhú konzistenciu a preto môže byť s výhodou použitý ako náplň kapsúl na orálne podanie. Preto je prostriedok ďalej uvádzaný tiež ako polotuhé plnivo.

Výhodne je excipientom použitým v prostriedku podľa vynálezu lecitín vybraný z rôznych typov komerčne dostupných lecitínov.

Použitie látky vybranej zo skupiny obsahujúcej lecitín, fosfolipid, farmaceutický prijateľný olej, polyetylénglykol a nasýtený alebo nenasýtený mono-, di alebo triglycerid ako excipienta v prostriedku podľa vynálezu má vplyv na obmedzenie hustnutia a podporu stability nosiča, v ktorom je derivát kamptotecínu rozptýlený alebo rozpustený.

Predkladaný vynález definuje prvý postup prípravy farmaceutického prostriedku uvedeného vyššie, ktorý zahŕňa pridanie účinného množstva spomínaného prijateľného excipientu k roztoku alebo disperzii derivátu kamptotecínu v polyglykolizovanom glyceride. Ďalej predkladaný vynález stanovuje druhý postup prípravy farmaceutického prostriedku podľa vynálezu definovaného vyššie, ktorý zahŕňa rozpustenie alebo rozptýlenie derivátu kamptotecínu v roztavenej homogénnej zmesi polyglykolizovaného glyceridu a spomínaného farmaceuticky prijateľného excipientu. V oboch postupoch je výsledný prostriedok vplyvom prítomnosti excipientu stabilizovaný a s kontrolovanou viskozitou.

Predkladaný vynález tiež opisuje orálny prípravok, ktorý obsahuje puzdro a ako jeho náplň farmaceutický prostriedok definovaný vyššie. Tento farmaceutický prípravok môže byť vo forme kapsule. Podľa jedného aspektu vynálezu sa orálny prípravok používa pri liečbe ľudskej rakoviny. Predkladaný vynález je zvlášť výhodný na prípravu orálnych pevných dávkovaných foriem, ktoré môžu byť pripravené naplnením kapsúl farmaceutickým prostriedkom (polotuhé plnivo) podľa vynálezu, použitím bežných postupov. Predmetom predkladaného vynálezu je tiež kapsula skladajúca sa z puzdra a náplne, ktorá obsahuje vyššie spomínaný farmaceutický prostriedok podľa vynálezu.

Príklady derivátu kamptotecínu použitého v predkladanom vynáleze sú irinotekan a jeho farmaceuticky prijateľné soli, zvlášť hydrochlorid (CPT-11), topotekan a jeho farmaceuticky prijateľné soli, zvlášť hydrochlorid, SN-22, SN-38, 9-amino-20(S)-CPT, 9-nitro-20(S)-CPT (rubitekan); výhodne CPT-11 alebo topotekan hydrochlorid; výhodnejšie CPT-11.

V predkladanom vynáleze môžu byť použité tiež deriváty kamptotecínu opísané v US patente No. 5 846 954 menom Kabushik Kaisha Yakult Honsha a Daiichi Pharm. Co, Ltd.

Podľa predkladaného vynálezu je derivát kamptotecínu v jednej dávke v množstve medzi 1 mg a 100 mg, výhodne medzi 5 mg a 100 mg.

Nosič použitý v prostriedku podľa vynálezu je polyglykolizovaný glycerid. Polyglykolizované glyceridy použiteľné v predkladanom vynáleze sú všeobecne zmesi známych monoesterov, diesterov a triesterov glycerolu a známych monoesterov a diesterov polyetylén glykolov s priemernou molekulovou hmotnosťou 200 až 6 000. Môžu byť získané čiastočnou transesterifikáciou triglyceridov s polyetylén glykolom, alebo esterifikáciou glycerolu a polyetylén glykolu s masťnými kyselinami s použitím známych reakcií. Výhodne masťná kyselina obsahuje 8 až 22 uhlíkových atómov, zvlášť 8 až 18 uhlíkových atómov. Príklady vhodných rastlinných olejov sú olej z palmového jadra a palmový olej. To sú ale len príklady. Polyol má výhodne molekulovú hmotnosť medzi 200 až 6 000 a výhodne obsahuje polyetylén glykoly, aj keď môžu byť použité i ďalšie polyoly, napr. polyglyceroly a sorbitol. Sú známe pod obchodným známkou Gelucire® a sú komerčne dostupné od Gattefossé s.a., Saint-Priest, France.

Okrem toho sa môžu dva alebo viac polyglykolizovaných glyceridov zmiešať na upravenie hodnoty hydrofilného-lipofilného pomeru (HLB) a teploty topenia na

požadovanú hodnotu. Hodnota HLB a teplota topenia prostriedku sa dajú upraviť pridaním zložiek ako sú polyetylénglykoly, estery polyetylénglykolové mastné kyseliny a alkoholy mastných kyselín. Podľa predkladaného vynálezu je výhodné na dosiahnutie požadovaných hodnôt HLB a teploty topenia polyglykolizované glyceridy zmiešať.

HLB (hydrofilný-lipofilný pomer) stupnice je číselná stupnica od 0 do 14, kde nižšie čísla znamenajú viac lipofilné a hydrofóbne substancie a vyššie čísla znamenajú viac hydrofilné lipofóbne substancie. Veľké množstvo dostupných polyglykolizovaných glyceridov umožňuje výber príslušného nosiča podľa prípravy a požiadaviek prípravku. Napríklad je možné dosiahnuť okamžité alebo predĺžené uvoľňovanie liečiva v závislosti od tepelných a HLB vlastností polyglykolizovaného glyceridu použitého v nosiči.

Podľa predkladaného vynálezu je množstvo nosiča medzi 70 a 99,9 hmotnostnými percentami, výhodne medzi 80 a 95 hmotnostnými percentami farmaceutického prostriedku.

Podľa predkladaného vynálezu sa ako nosič používa nasýtený polyglykolizovaný glycerid známy pod obchodným názvom Gelucire® 44/14.

Po rozptýlení alebo rozpustení derivátu kamptotecínu, napr. CPT-11, v roztavenej hmote polyglykolizovaného glyceridu, je pozorovaný jav hustnutia (zvýšenie viskozity po určitom čase). V tomto prípade je proces plnenia kapsúl vplyvom hustnutia veľmi náročný už po niekoľkých hodinách od začiatku prípravy kapsúl a spôsobuje veľké problémy pri vývoji takých prípravkov. Na tento problém sa naráža najmä pri vysokých koncentráciách derivátu kamptotecínu, napr. CPT-11 alebo topotekan hydrochloridu, rozpustených alebo rozptýlených v polyglykolizovanom glyceride.

Fyzikálne vlastnosti nosiča môžu byť silno ovplyvnené predovšetkým pokiaľ aktívne liečivá substancie tvoria podstatnú časť polotuhej hmoty.

Aj keď sú polyglykolizované glyceridy opisované ako chemicky veľmi inertné látky s dobrou dlhodobou stabilitou, podľa literatúry môžu podliehať vplyvu starnutia. Tento jav môže viesť ku zmene fyzikálnych vlastností nosiča a tým ovplyvniť reprodukovateľnosť uvoľňovania liečiva počas skladovania.

Odborníci preto musia čeliť nielen problémom pri výrobe, ale tiež problémom so stabilitou. Preto bol vykonaný rozsiahly výskum. Jeho výsledkom je zistenie, že jeden alebo viac vhodných excipientov schopných znížiť hustnutie a zvýšiť stabilitu

(tj. podporiť stálosť) fyzikálno-chemických vlastností polotuhého plniva počas výroby a skladovania môže byť vybrané zo skupiny obsahujúcej lecitíny; fosfolipidy; farmaceuticky vhodné oleje, napr. sójový olej apod.; polyetylénglykoly a nasýtené alebo nenasýtené mono-, di- alebo triglyceridy. Výhodným excipientom je lecitín vybraný z rôznych typov komerčne dostupných lecitínov, zvlášť lecitín známy pod obchodným názvom Epikuron 135F®.

Ako je stanovené v Martindale Extra Pharmacopeia, lecitín je fosfolipid zložený z kompletnej zmesi v acetóne nerozpustných fosfatidylesterov (fosfatidov), ktoré sa skladajú hlavne z fosfatidylcholínu, fosfatidyletanolamínu, fosfatidylserínu a fosfatidylinozitolu, kombinované s rôznym množstvom ďalších substancií, ako sú triglyceridy, mastné kyseliny a uhľovodíky izolované zo surového zdroja rastlinného oleja. Konzistencia prírodných i čistených foriem lecitínu môže byť od plastickej ku kvapalnej v závislosti od obsahu voľnej mastnej kyseliny a oleja a od prítomnosti či absencie ďalších rozpúšťadiel.

Polotuhé plnivo podľa vynálezu obsahuje aspoň jednu frakciu sójového lecitínu s obsahom obohateného fosfatidylcholínu, ako je napr. Epikuron 135F®, komerčne dostupný u LUCAS MEYER GmbH&Co – Hamburg – Germany.

Podľa prekladaného vynálezu je množstvo excipientu 0,1 až 30 hmotnostných percent, výhodne 5 až 15 hmotnostných percent polotuhého plniva.

Výhodné polotuhé plnivo podľa prekladaného vynálezu obsahuje CPT-11, Gelucire 44/14 a sójový lecitín s obsahom obohateného fosfatidylcholínu, ako je napr. Epikuron 135F®.

Polotuhé plnivo môže prípadne obsahovať dispergujúce a/alebo rozpúšťajúce sa činidlá a/alebo povrchovo aktívne činidlá a/alebo modifikátory viskozity a/alebo činidlá podporujúce orálne vstrebávanie.

Dispergujúce činidlo zahŕňa celulózu a jej deriváty, napr. karboxymetylcelulózu a prírodné želatíny; rozpúšťajúce/orálne vstrebávanie podporujúce činidlo zahŕňa cyklodextríny, etanol, triacetín, propylénglykol, glyceridy, mastné kyseliny so stredným a dlhým uhľovodíkovým reťazcom, polyoxyetylén; deriváty hydrogénovaných alebo nehydrogénovaných rastlinných olejov; povrchovo aktívne činidlo zahŕňa poloxaméry, triglyceridy so stredne dlhým reťazcom, etoxylované estery, estery polyglycerolu, alkylétery polyoxyetylénu, estery sorbitanu, estery mastnej kyseliny polyoxyetylénsorbitanu; modifikátor viskozity zahŕňa hydrogénované

alebo nehydrogénované rastlinné oleje, estery glycerolu, estery polyglycerolu a estery propylénglykolu.

Polotuhé plnivo podľa vynálezu môže prípadne obsahovať tiež činidlá podporujúce chemickú stabilitu, ako sú antioxidanty a komplexačné činidlá.

Polotuhé plnivo prípadne obsahuje jednu alebo viac ďalších aktívnych liečivých substancií, ako sú napr. protinádorové antibiotiká, napr. antracyklíny; inhibítory tymidylátsyntázy, vrátane napr. kapecitabínu; inhibítory receptorov faktoru epidermálneho rastu; antimikrotubulárne činidlá vrátane napr. taxánov obsahujúcich napr. paclitaxel a docetaxel a alkaloidy; inhibítory angiogenézy vrátane napr. talidomidu, SU 5 416 a SU 6 668; chemosenzitizéry; inhibítory cyklooxygenázy-2 (COX-2) vrátane napr. celecoxibu, valdecoxibu, parecoxibu a rofecoxibu; inhibítory aromatázy; alkylačné činidlá vrátane napr. estramustinfosfátu; antimetaboly; hormonálne činidlá vrátane napr. tamoxifénu; analógy platiny vrátane napr. cisplatiny, karboplatiny a oxaliplatiny; oktreotid; glutamín a leukovorín.

Polotuhé plnivo podľa vynálezu môže byť pripravené bežnými spôsobmi známymi odborníkom. Typicky je polotuhé plnivo disperzia alebo roztok aktívnej látky v teple zmäkčujúcom a za tepla topiacom sa inertnom nosiči. Pripraví sa zmiešaním alebo homogenizáciou a naplnením do kapsúl v podobe tekutiny pomocou plniacich púmp a nechá sa stuhnúť pri izbovej teplote. Hlavnou výhodou polotuhého plniva je bezpečnosť počas výroby, kedy je liečivo rozptýlené/rozpustené v tekutej hmote. Pri izbovej teplote je taký prípravok pevný, s lepšou chemickou stabilitou a minimálnymi problémami s únikom.

Ako príklad môže byť polotuhé plnivo na naplnenie do kapsúl pripravené pridaním derivátu kamptotecínu k roztavenej homogénnej zmesi polyglykolyzovaného glyceridu a vhodného excipientu, ako je napr. lecitín. Plnivo s roztavenou hmotou sa potom zmieša bežným spôsobom. Ako orálna dávkovaná forma pre polotuhé plnivo podľa vynálezu môžu byť vybrané želatínové, PEG-želatínové, škrobové, hydroxypropylmetylcelulóзовé (HPMC) alebo kazeínové kapsule.

Farmaceutický prostriedok podľa vynálezu môže byť podaný cicavcom vrátane ľudí, ktorí môžu potrebovať výhodné vlastnosti prípravku derivátu kamptotecínu opísané vynálezom. Kapsule podľa tohto vynálezu môžu byť preto použité na liečbu rôznych foriem rakoviny vrátane, bez obmedzení, melanómu, ľudskej rakoviny

hrubého čreva, pľús, pľúc, prostaty, slinivky, pečene, žalúdka, mozgu, ľadvín, maternice, a krčka maternice, vaječníkov a močového ústrojenstva.

Výhodne sa kapsule obsahujúce CPT-11 používajú na liečbu rakoviny hrubého čreva, zvlášť rakoviny konečníka a tračníka.

Aj keď príklady uvedené v opise berú do úvahy použitie CPT-11, prípravok je možné použiť v ktoromkoľvek deriváte kamptotecínu.

Nasledujúce príklady slúžia ako ilustrácie vynálezu, v žiadnom prípade ho ale nelimitujú.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Spôsob prípravy

Pre každú prípravu bolo za miešania magnetickým miešačom pri 60 °C rozpustené vhodné množstvo vybraného Geluciru®. Požadované množstvo Geluciru® (5 ml) bolo odobraté ručnou pipetou (napr. Brand-Transferpettor apod.) a pridané k požadovanému množstvu CPT-11 (500 mg). Liečivo bolo rozptýlené v roztavenom nosiči miešaním magnetickým miešačom pri 60 °C v čase dvoch hodín.

Výsledná disperzia bola naplnená do tvrdých želatínových kapsúl s veľkosťou 0 (0,5 ml/kapsula) s použitím ručnej pipety.

Kapsule vyrobené vyššie opísaným spôsobom boli testované na rozpustnosť USP Basket spôsobom; 100 otáčok/min.; pri 37 °C v umelej žalúdočnej tekutine s pH 1,2 bez enzýmov.

Výsledky

V tabuľke 1 je ukázané uvoľňovanie CPT-11 z rôznych systémov obsahujúcich Gelucire®. Čím vyššia je hydrofilita excipienta (hodnota hydrofility je daná druhým číslom identifikačného kódu, čo je index hodnoty HLB- čím vyššie číslo, tým hydrofilnejší je excipient), tým rýchlejší je profil uvoľňovania.

Výsledky sú vyjadrené v percentách uvoľneného množstva z prípravku vzhľadom k teoretickému v závislosti na čase. V každom prípravku bolo obsiahnuté 50 mg CPT-11 rozptýleného v 0,5 ml daného Geluciru® na kapsulu.

Tabuľka 1

Čas (minúty)	% uvoľneného CPT-11 (percenta teoretického množstva)			
	Gelucire® 44/14	Gelucire® 50/13	Gelucire® 35/10	Gelucire® 46/07
15	29,51	0,53	1,20	0,0
30	74,82	2,15	2,68	0,21
60	87,76	4,33	7,15	0,53
120	91,73	9,78	17,72	1,07
180	92,53	15,94	26,60	1,64

Príklad 2

Nasledujúci príklad ukazuje prípady, kedy sa objavilo hustnutie polotuhého nosiča s CPT-11 a kde nie.

Spôsob prípravy

Prípravky obsahujúce Gelucire® ako jedinú zložku boli pripravené podľa opisu v príklade 1. Pre každú prípravu obsahujúcu zmes rôznych zložiek bolo pripravené polotuhé plnivo miešaním magnetickým miešačom vybraných zložiek pri 60 °C v čase 15 minút.

Požadované množstvo roztaveného polotuhého nosiča (5 ml) bolo odobraté ručnou pipetou (napr. Brand-Transferpettor apod.) a pridané k požadovanému množstvu CPT-11 (500 mg). Liečivo bolo rozptýlené v roztavenom nosiči miešaním magnetickým miešačom pri 60 °C.

Kde to bolo možné, po 2, 24 a 48 hodinách bola ručnou pipetou odobratá vzorka 0,5 ml roztaveného nosiča a naplnená do tvrdých želatínových kapsúl.

Výsledky

V niektorých testovaných prípravkoch nebola po 2, 24 alebo 48 hodinách príprava kapsúl možná (tabuľka 2).

Nemožnosť odobratia vzoriek v dôsledku tuhnutia hmoty je jasným ukazovateľom fyzikálnej transformácie polotuhého nosiča a náročnosti alebo

nemožnosti výroby akejkoľvek dávkovanej formy s takými prostriedkami. Pokiaľ bol vykonaný rovnaký pokus len s excipientom samotným (bez aktívnej látky), k tuhnutiu nedochádzalo. To je jasná ukážka toho, že tento efekt je výsledkom fyzikálnej interakcie medzi excipientom a CPT-11.

Tabuľka 2

Číslo série	Polotuhý nosič	Spracovateľnosť pri 60 °C (čas odobratia)		
		2 hodiny	24 hodín	48 hodín
NDO 1 645	Gelucire 44/14	áno	nie	-
NDO 1 648	Gelucire 44/14:Gelucire 46/07, 1:1 (objemovo)	áno	nie	-
NDO 1 649	Gelucire 50/13	áno	nie	-
NDO 1 653	Gelucire 35/10	áno	nie	-
NDO 1 671	Gelucire 44/14:Akoline MCM 9:1 (objemovo)	áno	áno	áno
NDO 1 672	Gelucire 44/14:Epikuron 135F 9:1 (objemovo)	áno	áno	áno
NDO 1 673	Gelucire 44/14:Emultop 9:1 (hmotnostne)	áno	áno	áno
NDO 1 681	Gelucire 44/14:RyloMG18 9:1 (hmotnostne)	áno	áno	áno
NDO 1 691	Gelucire 44/14:Epikuron 135F 95:5 (objemovo)	áno	áno	áno
NDO 1 692	Gelucire 44/14:Epikuron 135F 98:2 (objemovo)	áno	áno	áno

áno = odobratie možné

nie = odobratie nemožné v dôsledku hustnutia hmoty

Akoline MCM = mono/doglycerid mastnej kyseliny so strednou dĺžkou reťazca (primárne kaprónová a kaprylová kyselina)

Emultop = sójový lecitín

RyloMG18 = glycerylmonostearát

Ako ukazuje tabuľka 2, samotné Geluciry® nemôžu byť použité na prípravu CPT-11 vzhľadom k hustnutiu. Zmesi Gelucirov® s Alkoline MCM, Epikuronom 135F, Emultopom a RyloMG18 problém hustnutia nemajú.

Príklad 3

V tabuľke sú ukázané profily rozpustenia CPT-11 z prípravku NDO 1 671 opísaného v príklade 2, obsahujúceho Gelucire® 44/14 a Akoline MCM 9:1 objemovo ako súčasti polotuhého nosiča, v závislosti od času prípravy. Vzorky s objemom 0,5 ml boli odoberaté z roztavenej hmoty miešanej pri 60 °C po 2 hodinách (stĺpček A) a 48 hodinách (stĺpček B) a rozdelené do kapsúl. Testy rozpustnosti boli vykonané USP Basket spôsobom; 100 ot./min.; pri 37 °C v umelej žalúdočnej tekutine s pH 1,2 bez enzýmov. Výsledky sú vyjadrené v percentách aktívnej látky uvoľnenej z prípravku. Teoretická dávka je 50 mg CPT-11 na kapsulu. Získané výsledky prípravkov vo forme kapsúl testovaných na rozpustnosť jasne ukazujú, že čím dlhší je čas miešania roztavenej hmoty pri 60 °C pred rozdelením do kapsúl, tým menší je profil uvoľňovania.

Tento efekt, viditeľný pri medzivýrobnej kontrole výrobného procesu, môže byť považovaný za predpoveď toho, čo sa s prípravkami stane počas starnutia.

Tabuľka 3

Čas (minúty)	Percentá CPT-11 uvoľneného z prípravku	
	A	B
15	59,40	0,86
30	84,97	2,33
60	86,72	13,95
120	86,54	43,85
180	87,27	70,27
240	87,77	84,13

Príklad 4

V tabuľke 4 je ukázané uvoľňovanie CPT-11 z prípravku NDO 1 681 opísaného v príklade 2, obsahujúceho Gelucire® 44/14 a RyloMG18 9:1 hmotnostne ako súčastí polotuhého nosiča, v závislosti od času. Vzorky 0,5 ml boli odobraté z roztavenej hmoty miešanej pri 60 °C po 2 hodinách (stĺpček A) a 48 hodinách (stĺpček B) a rozdelené do kapsúl. Testy rozpustnosti boli vykonané USP Basket spôsobom; 100 ot./min; pri 37 °C v umelej žalúdočnej tekutine s pH 1,2 bez enzýmov. Výsledky sú vyjadrené v percentách aktívnej látky uvoľnenej z prípravku. Jedna teoretická dávka je 50 mg CPT-11 na kapsulu.

Získané výsledky prípravkov vo forme kapsúl testovaných na rozpustnosť jasne ukazujú, že čím dlhší je čas miešania roztavenej hmoty pri 60 °C pred rozdelením do kapsúl, tým pomalší je profil uvoľňovania.

Tento efekt, viditeľný pri medzivýrobnej kontrole výrobného procesu, môže byť považovaný za predpoveď toho, čo sa s prípravkami stane počas starnutia.

Tabuľka 4

Čas (minúty)	Percentá CPT-11 uvoľneného z prípravku	
	A	B
15	9,74	3,32
30	28,31	13,73
60	61,12	36,85
120	87,18	67,53
180	87,43	81,63
240	87,45	83,63

Príklad 5

V tabuľke 3 je ukázané uvoľňovanie CPT-11 z prípravku NDO 1 671 opísaného v príklade 2, obsahujúceho Gelucire® 44/14 a Epikuron 135F 9:1 objemovo ako súčastí polotuhého nosiča, v závislosti od času. Vzorky 0,5 ml boli odobraté z roztavenej hmoty miešanej pri 60 °C po 2 hodinách (stĺpček A) a 48 hodinách (stĺpček B) a rozdelené do kapsúl. Testy rozpustnosti boli vykonané USP

Basket spôsobom; 100 ot./min; pri 37 °C v umelej žalúdočnej tekutine s pH 1,2 bez enzýmov. Výsledky sú vyjadrené v percentách aktívnej látky uvoľnenej z prípravku.

Jedna teoretická dávka je 50 mg CPT-11 na kapsulu.

Získané výsledky jasne ukazujú, že rýchlosť uvoľňovania liečiva nie je ovplyvnená časom miešania roztavenej hmoty pred rozdelením do kapsúl. V skutočnosti sú výsledky uvoľňovania získané z kapsúl vyrobených po 2 a 48 hodinách miešania pri 60 °C porovnateľné.

Tento efekt, viditeľný pri medzivýrobnej kontrole výrobného procesu, môže byť považovaný za predpoveď toho, čo sa s prípravkami stane počas starnutia.

Tabuľka 5

Čas (minúty)	Percentá CPT-11 uvoľneného z prípravku	
	A	B
15	16,01	31,86
30	54,28	64,71
60	88,07	87,72
120	91,73	89,10
180	91,98	89,16
240	92,45	89,59

Príklad 6

Nasledujúci príklad ukazuje výsledky stability prípravku obsahujúceho 50 mg/kapsule CPT-11 rozptýleného v zmesi Gelucire® 44/14.

Spôsob prípravy

Príprava disperzie CPT-11

1. Vo vhodnej nádobe alebo fľaši sa za miešania magnetickým miešačom roztaví asi 50 ml Gelucire® 44/14 pri 60 °C.
2. Ručnou pipetou sa odoberie 40 ml roztaveného Geluciru® a pridá sa do termostatovanej nádoby alebo fľaše obsahujúcej vopred odvážené množstvo CPT-11 (4 g).

3. Liečivo sa rozptýli miešaním v roztavenom nosiči pri 60 °C.

Plnenie kapsúl

1. Ručnou pipetou sa odoberie 0,610 ml vzorky disperzie CPT-11 a naplní sa do kapsúl. Disperzia sa počas plnenia udržiava za stáleho miešania na 60 °C.
2. Naplnené kapsule sa uložia do bežnej nádoby.
3. Vyrobené kapsule sa uložia do bežnej nádoby.

Kapsule vyrobené opísaným spôsobom boli podrobené zrýchlenému testu stability. Výsledky sú ukázané v tabuľke 6.

Tabuľka 6

Podmienky skladovania	Vek (mesiace)	Obsah (mg/k)	Obsah príbuzných látok (hmotnostné %)	Rozpustnosť (% uvoľnená za 60 minút)
Začiatok		52,85	0,58	101
35 °C	1	53,72	0,68	54
	3	52,14	0,87	42
	6	51,27	0,86	36
40 °C (75% R.V.)	1	52,55	0,79	37
	3	50,07	0,84	61
	6	50,22	0,88	20
Limity		45 až 55	1,50	

Vysvetlivky: R.V.: relatívna vlhkosť

mg/k: miligramy na kapsulu

Tabuľka 6 jasne ukazuje pokles rýchlosti uvoľňovania liečiva z dávkovanej formy prípravku CPT-11 v polotuhom nosiči obsahujúcom Gelucire® 44/14.

Príklad 7

V nasledujúcom príklade sú ukázané výsledky stability prípravku obsahujúceho 50 mg/kapsule CPT-11 rozptýleného v zmesi Gelucire® 44/14 a Epikuronu 135F.

Spôsob prípravy

Príprava disperzie CPT-11

1. Vo vhodnej nádobe alebo fľaške sa za miešania magnetickým miešačom pri 60 °C rozpustí 80 ml Geluciru® 44/14.
2. Ručnou pipetou sa odoberie 72 ml roztaveného Geluciru® a pridá sa do termostatovanej nádoby alebo fľašky.
3. Vhodnou ručnou pipetou sa k roztavenému Geluciru® pridá presne odmeraných 8 ml Epikuronu 135F.
4. Opatrne sa mieša pri 60 °C, až vznikne homogénna zmes.
5. 70 ml roztaveného nosiča Gelucire®/Epikuron sa pridá do vhodnej termostatovanej nádoby alebo fľašky obsahujúcej dopredu odvážené množstvo CPT-11 (7 g).
6. Liečivo sa rozptýli v roztavenom nosiči miešaním pri 60 °C v čase 4 hodín.

Plnenie kapsúl

1. Ručnou pipetou sa odoberie 0,610 ml vzorky disperzie CPT-11 a naplní sa do kapsúl. Disperzia sa počas plnenia udržiava za stáleho miešania na 60 °C.
2. Naplnené kapsule sa nechajú vychladnúť pri pokojovej teplote.
3. Vyrobené kapsule sa uložia do bežnej nádoby.

Kapsule vyrobené opísaným spôsobom boli podrobené zrýchlenému testu stability. Výsledky sú ukázané v tabuľke 7.

Tabuľka 7

Podmienky skladovania	Vek (mesiace)	Obsah (mg/k)	Obsah príbuzných látok (hmotnostné %)	Rozpustnosť (% uvoľnená za 60 minút)
Začiatok		53,42	0,50	97
35 °C	1	52,61	0,59	97
	3	51,23	0,60	104
	6	50,92	0,58	100
40 °C (75% R.V.)	1	53,42	0,55	92
	3	51,57	0,69	107
	6	50,14	0,73	95
Limity		45 až 55	1,50	

Vysvetlivky: R.V.: relatívna vlhkosť

mg/k: miligramy na kapsulu

Tabuľka 7 jasne ukazuje, že v prípravkoch CPT-11 v nosiči gelucire/lecitín nie sú zaznamenané žiadne zmeny v rozpustnosti ani v chemickej sile prípravku. To je rozdiel od predchádzajúceho príkladu 6, kde CPT-11 bol rozptýlený len v gelucire.

Priemyselná využiteľnosť

Orálne prípravky podľa vynálezu sú vhodné predovšetkým pre cytotoxické liečivá, v ktorých je potrebné uľahčiť ich plnenie a zamedziť úniku z prípravkov.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Farmaceutický prostriedok vhodný na orálne podanie, **vyznačujúci sa tým**, že obsahuje derivát kamptotecínu, farmaceuticky prijateľný nosič, ktorým je polyglykolizovaný glycerid a aspoň jeden farmaceuticky prijateľný excipient vybraný zo skupiny obsahujúcej lecitín, fosfolipid, farmaceuticky prijateľný olej, polyetylénglykol a nasýtený alebo nenasýtený mono-, do- alebo triglycerid.
2. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 1, **vyznačujúci sa tým**, že derivátom kamptotecínu je CPT-11, topotekan hydrochlorid, SN-22, SN-38, 9-amino-20(S)kamptotecín a 9-nitro-20(S)kamptotecín.
3. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 1 alebo 2, **vyznačujúci sa tým**, že derivátom kamptotecínu je CPT-11.
4. Farmaceutický prostriedok podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 3, **vyznačujúci sa tým**, že nosičom je polyglykolizovaný glycerid.
5. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 4, **vyznačujúci sa tým**, že polyglykolizovaným glyceridom je Gelucire 44/14.
6. Farmaceutický prostriedok podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 5, **vyznačujúci sa tým**, že farmaceuticky prijateľným excipientom je lecitín.
7. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 6, **vyznačujúci sa tým**, že lecitínom je sójový lecitín obohatený fosfatidylcholínom.
8. Farmaceutický prostriedok podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 7, **vyznačujúci sa tým**, že obsahuje CPT-11, Gelucire 44/14 a sójový lecitín obohatený fosfatidylcholínom.

9. Farmaceutický prostriedok podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 8, **vyznačujúci sa tým**, že ďalej obsahuje dispergujúce činidlo a/alebo rozpúšťacie činidlo a/alebo povrchovo aktívne činidlo a/alebo modifikátor viskozity a/alebo činidlo podporujúce orálne vstrebávanie a/alebo činidlo podporujúce chemickú stabilitu ako je antioxidačné alebo komplexačné činidlo.
10. Orálny prípravok, **vyznačujúci sa tým**, že obsahuje kapsulu a ako jej náplň prostriedok podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 9.
11. Orálny prípravok podľa nároku 10, **vyznačujúci sa tým**, že sa použije pri liečbe ľudskej rakoviny.
12. Použitie derivátu kamptotecínu, polyglykolizovaného glyceridu a farmaceuticky prijateľného excipientu vybraného zo skupiny obsahujúcej lecitín, fosfolipid, farmaceuticky prijateľný olej, polyetylénglykol a nasýtený alebo nenasýtený mono-, di- alebo triglycerid na výrobu liečiva na orálne podanie na liečbu nádorov.
13. Použitie lecitínu, fosfolipidu, farmaceuticky prijateľného oleja, polyetylénglykolu alebo nasýteného alebo nenasýteného mono-, di- alebo triglyceridu ako excipienta vo farmaceutickom prostriedku obsahujúcom polyglykolizovaný glycerid a derivát kamptotecínu.
14. Použitie lecitínu ako excipienta vo farmaceutickom prostriedku obsahujúcom polyglykolizovaný glycerid a derivát kamptotecínu.
15. Použitie sójového lecitínu obohateného fosfatidylcholínom ako excipienta vo farmaceutickom prostriedku obsahujúcom Gelucire 44/14 a CPT-11.
16. Spôsob prípravy farmaceutického prostriedku podľa nároku 1, **vyznačujúci sa tým**, že sa k roztoku alebo disperzii kamptotecínu v polyglykolizovanom glyceride pridá účinné množstvo jedného alebo všetkých farmaceuticky prijateľných excipientov.

17. Spôsob prípravy farmaceutického prostriedku podľa nároku 1, **vyznačujúci sa tým**, že sa derivát kamptotecínu rozpustí alebo rozptýli v roztavenej homogénnej zmesi polyglykolizovaného glyceridu a jedného alebo všetkých farmaceuticky prijateľných excipientov.
18. Prostriedok podľa nároku 1, **vyznačujúci sa tým**, že ďalej obsahuje jednu alebo viac ďalších aktívnych liečivých substancií vybraných zo skupiny obsahujúcej protinádorové antibiotiká ako sú antracyklíny; inhibítory tymidylátsyntézy, vrátane kapecitabínu; inhibítory receptorov faktoru epidermálneho rastu; antimikrotubulárne činidlá vrátane taxanov obsahujúcich paclitaxel a docetaxel a alkaloidy barvínku; inhibítory angiogenézy vrátane talidomidu, SU 5 416 a SU 6 668; chemosenzitizéry; inhibítory cyklooxygenázy-2 vrátane celecoxibu, valdecoxibu, parecoxibu a rofecoxibu; inhibítory aromatázy; alkylačné činidlá vrátane estramustinfosfátu; antimetabolity; hormonálne činidlá vrátane tamoxifenu; analógy platiny vrátane cisplatiny, karboplatiny a oxaliplatiny; oktreotid; glutamín a leukovorín.