

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2006-401**
(22) Přihlášeno: **20.06.2006**
(40) Zveřejněno: **27.12.2007**
(**Věstník č. 52/2007**)
(47) Uděleno: **13.05.2009**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **24.06.2009**
(**Věstník č. 25/2009**)

(11) Číslo dokumentu:

300 590

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:
A61K 33/24 (2006.01)
A61K 33/02 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:

WO 05077357; WO 04087126; WO 06029579; WO 06026935; WO 06057998; EP 328274; US 6503943.

(73) Majitel patentu:

PLIVA - Lachema a. s., Brno, CZ

(72) Původce:

Franc Aleš PharmDr., Brno, CZ
Sova Petr PhD., Hradec Králové, CZ

(74) Zástupce:

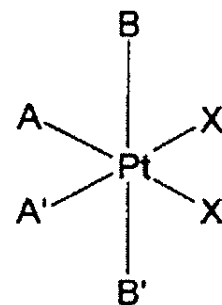
Ing. Jan Kubát, Přístavní 24, Praha 7, 17000

(54) Název vynálezu:

Farmaceutická kompozice pro injekční podání

(57) Anotace:

Farmaceutická kompozice pro injekční podání je tvořena sterilní suspenzí platinového komplexu obecného vzorce I, ve kterém A a A' znamenají nezávisle jeden na druhém skupinu NH₃ nebo aminovou nebo diaminovou skupinu obsahující 1 až 18 uhlíkových atomů, B a B' znamenají nezávisle jeden na druhém atom halogenu nebo hydroxylovou skupinu nebo znamenají skupiny -O-C(O)-R resp. skupinu -O-C(O)-R', ve kterých R a R' znamenají nezávisle jeden na druhém atom vodíku, alkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, arylovou skupinu, aralkylovou skupinu, alkylaminovou skupinu nebo alkoxylovou skupinu, kteréžto skupiny obsahují 1 až 10 uhlíkových atomů, nebo funkční deriváty těchto skupin, X a X' znamenají nezávisle jeden na druhém atom halogenu nebo monokarboxylátovou skupinu obsahující 1 až 20 uhlíkových atomů nebo X a X' společně tvoří dikarboxylátovou skupinu obsahující 2 až 20 uhlíkových atomů, ve farmaceuticky přijatelné injekční hydrofilní nebo hydrofobní tekuté fázi, jejíž podstata spočívá v tom, že 100 % částic platinového komplexu obecného vzorce I má velikost menší než 250 μm.



CZ 300590 B6

Farmaceutická kompozice pro injekční podáníOblast techniky

- 5 Vynález se týká kompozice pro injekční podání, umožňující aplikovat účinnou látku přímo do výskytu nádoru.

Dosavadní stav techniky

- 10 Platinové komplexy jsou obecně známy jako účinné látky mající široké spektrum protinádorového účinku a jsou takto využívány při léčbě řady nádorových onemocnění. Dosud se v terapeutické praxi využívají pouze komplexy dvojmocné platiny, zejména cisplatina, karboplatina a oxaliplatina. Komplexy dvojmocné platiny jsou v gastrointestinálním traktu nestabilní a/nebo se velmi špatně vstřebávají. Tato skutečnost znemožňuje použití komplexů dvojmocné platiny
- 15 v perorální lékové formě, která by jinak byla velmi výhodná z hlediska pacientova komfortu. Bylo zjištěno, že některé komplexy čtyřmocné platiny tento nedostatek nemají a zachovávají si protinádorovou účinnost i při perorálním podání. Tyto komplexy čtyřmocné platiny byly popsány jako nové chemické sloučeniny pro perorální podání v patentových dokumentech EP 0 328 274, EP 0 423 707 a WO 99/61451.

- 20 Komplexy čtyřmocné platiny však mají malou rozpustnost ve vodě činící asi 0,03 g/100 ml, malou sytnou hustotu činící asi 0,2 g/ml, malou sestřesnou hustotu činící asi 0,4 g/ml a vysoký elektrostatický náboj. Tyto fyzikální vlastnosti představují závažný problém při přípravě jejich pevné perorální lékové formy. Komplexy čtyřmocné platiny jsou navíc chemicky nestabilní při styku s kovy nebo s řadou běžně používaných pomocných látek. Tyto problémy jsou částečně
- 25 řešeny v patentovém dokumentu WO 99/61 451, který popisuje přípravu lékových forem specifických komplexů čtyřmocné platiny ve formě inkluzních komplexů cyklodextrinů s uvedenými komplexy čtyřmocné platiny. Tyto inkluzní komplexy se podle uvedeného dokumentu získají reakcí cyklodextrinů s komplexy čtyřmocné platiny v organickém rozpouštědle a následnou lyofilizací a jsou použity pro perorální podání. Nevýhodou tohoto řešení je, že použité množství cyklodextrinu značně omezuje obsah komplexu čtyřmocné platiny přítomný v perorální lékové formě. Získaná perorální léková forma má takto relativně velký objem a obtížně se polyká, což znemožňuje jednorázové perorální podání vyšších dávek komplexu čtyřmocné platiny.

- 35 Tento nedostatek perorálních forem komplexů čtyřmocné platiny by bylo možné eliminovat poskytnutím injekční formy s dostatečným obsahem komplexů čtyřmocné platiny. Z dosavadního stavu techniky vyplývá, že příprava takové injekční formy nebyla až dosud uspokojivě vyřešena. Cílem vynálezu je takto poskytnout farmaceutickou kompozici pro injekční podání, která by obsahovala dostatečné terapeuticky účinné množství komplexů čtyřmocné platiny.

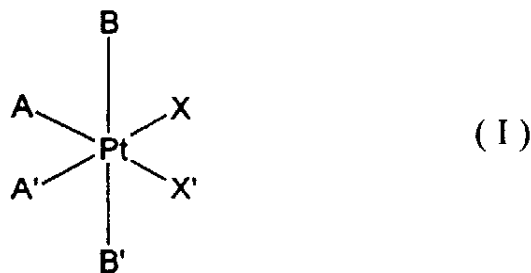
40

Podstata vynálezu

- 45 V rámci vynálezu bylo neočekávaně zjištěno, že dále specifikované komplexy čtyřmocné platiny obsažené ve farmaceutické kompozici podle vynálezu mohou být použity nejen k systémovému, ale i lokálnímu podání, umožňujícím aplikovat čtyřmocný komplex platiny přímo do místa výskytu nádoru. V důsledku kumulace komplexu čtyřmocné platiny v místě nádoru může být použita nižší terapeutická dávka komplexu čtyřmocné platiny ve srovnání s dávkou, která by musela být podána systémově k dosažení stejného terapeutického účinku. Kromě toho je komplex čtyřmocné
- 50 platiny takto uchráněn před delší cirkulací v krevním řečišti a před chemickým a enzymatickým štěpením, ke kterému dochází při styku s biologickými ochrannými systémy přítomnými v biologických tekutinách, zejména v trávicích šťávách a v krvi, resp. při průchodu játry. Navíc je možné při použití farmaceutické kompozice podle vynálezu dosáhnout protražovaného účinku komplexu čtyřmocné platiny.

55

Předmětem vynálezu je takto farmaceutická kompozice pro injekční podání, tvořená sterilní suspenzí platinového komplexu obecného vzorce I



5

ve kterém

A a A' znamenají nezávisle jeden na druhém skupinu NH₂ nebo aminovou nebo diaminovou skupinu obsahující 1 až 18 uhlíkových atomů,

10

B a B' znamenají nezávisle jeden na druhém atom halogenu nebo hydroxylovou skupinu nebo znamenají skupinu –O–C(O)–R resp. skupinu –O–C(O)–R', ve kterých R a R' znamenají nezávisle jeden na druhém atom vodíku, alkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, arylovou skupinu, arylkylovou skupinu, alkylaminovou skupinu nebo alkoxylovou skupinu, přičemž tyto skupiny obsahují 1 až 10 uhlíkových atomů, nebo funkční deriváty těchto skupin,

15

X a X' znamenají nezávisle jeden na druhém atom halogenu nebo monokarboxylátovou skupinu obsahující 1 až 20 uhlíkových atomů nebo X a X' společně tvoří dikarboxylátovou skupinu obsahující 2 až 20 uhlíkových atomů,

20

ve farmaceuticky přijatelné injekční hydrofilní nebo hydrofobní tekuté fázi, jejíž podstata spočívá v tom, že 100 % částic platinového komplexu obecného vzorce I má velikost menší než 250 μm.

Výhodně je hmotnostní poměr platinového komplexu obecného vzorce I k tekuté fázi roven 1:100 až 30:100, výhodněji 5:100 až 10:100.

25

Výhodně farmaceutická kompozice jako tekutou fázi obsahuje hydrofilní tekutou fázi z množiny zahrnující vodu, glycerol a propylenglykol.

Výhodně tekutá fáze obsahuje alespoň jeden stabilizátor, zejména peptizátor a/nebo viskozifiant.

30

Výhodně tekutá fáze obsahuje jako peptizátor polyolovou sloučeninu, zejména zvolenou z množiny zahrnující laktózu, fruktózu, manitol a sorbitol.

Výhodně je hmotnostní poměr polyolové sloučeniny k platinovému komplexu obecného vzorce I roven 0,1:1 až 10:1.

35

Výhodně tekutá fáze obsahuje jako viskozifiant hydrofilní polymer, zejména zvolený z množiny zahrnující polyvinylpyrrolidon, polyvinylacetát, hydroxypropylcelulózu a hydroxypropylmethylcelulózu.

40

Výhodně farmaceutická kompozice obsahuje 0,1 až 10 % hmotnosti alespoň jednoho viskozifiantu, vztaheno na celkovou hmotnost kompozice.

Výhodně farmaceutická kompozice jako tekutou fázi obsahuje hydrofilní tekutou fázi tvořenou vodným pufrům o pH 4 až 8.

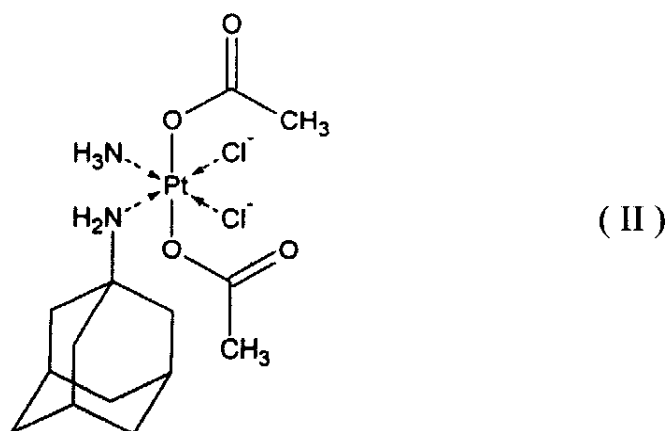
45

Výhodně farmaceutická kompozice jako tekutou fází obsahuje hydrofobní tekutou fází tvořenou oleofilním prostředím, zejména zvoleným z množiny zahmující olej pro injekce, olivový olej a slunečnicový olej.

5 Předmětem vynálezu je rovněž výše uvedená farmaceutická kompozice jako léčivo pro léčení zhoubných nádorů.

V následující části popisu bude vynález blíže vysvětlen pomocí konkrétních příkladů jeho provedení, které mají pouze ilustrační charakter a nikterak neomezují rozsah vynálezu, který je jedno-
10 značně vymezen definicí připojených nároků.

V těchto příkladech je jako specifický zástupce platinového komplexu obecného vzorce I použit (OC-6-43)-bis(acetato)-(1-adamantylamin)-ammin-dichloroplaticitý komplex, který má kódo-
15 vé označení LA-12 a strukturální vzorec II:



Tento specifický platiánový komplex je v příkladech provedení uváděn pod jeho kódovým ozna-
20 čením.

Příklady provedení vynálezu

25 **Příklad 1**

Příprava hydrofilní suspenzní injekce platinového komplexu LA-12

5 hmotnostních dílů manitolu a 1 hmotnostní díl hydroxypropylmethylcelulózy se rozpustí v 85
30 hmotnostních dílech vodného pufru pH 4 a získaný roztok se sterilizuje v autoklávu. V takto ster-
ilizovaném roztoku se asepticky suspenduje platinový komplex LA-12, jehož 100 % částic má
velikost menší než 250 μm . Získaná suspenze se asepticky rozplní do sterilních lahvíček.

35 **Příklad 2**

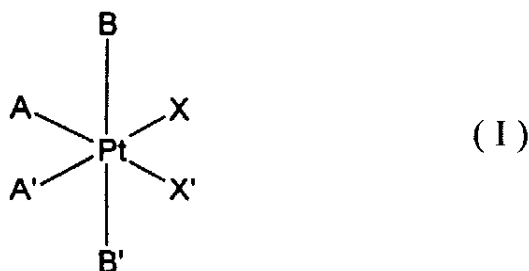
Příprava hydrofobní injekce platinového komplexu LA-12

5 hmotnostních dílů platinového komplexu LA-12 jehož 100 % částic má velikost menší než
40 250 μm se asepticky suspenduje v 95 hmotnostních dílech oleje pro injekce. Získaná suspenze se
potom asepticky rozplní do sterilních lahvíček.

PATENTOVÉ NÁROKY

5

1. Farmaceutická kompozice pro injekční podání, tvořená sterilní suspenzí platinového komplexu obecného vzorce I,



10

ve kterém

A a A' znamenají nezávisle jeden na druhém skupinu NH₃ nebo aminovou nebo diaminovou skupinu obsahující 1 až 18 uhlíkových atomů,

15

B a B' znamenají nezávisle jeden na druhém atom halogenu nebo hydroxylovou skupinu nebo znamenají skupiny -O-C(O)-R resp. skupinu -O-C(O)-R', ve kterých R a R' znamenají nezávisle jeden na druhém atom vodíku, alkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, arylovou skupinu, aralkylovou skupinu, alkylaminovou skupinu nebo alkoxylovou skupinu, přičemž tyto skupiny obsahují 1 až 10 uhlíkových atomů, nebo funkční deriváty těchto skupin,

20

X a X' znamenají nezávisle jeden na druhém atom halogenu nebo monokarboxylátovou skupinu obsahující 1 až 20 uhlíkových atomů nebo X a X' společně tvoří dikarboxylátovou skupinu obsahující 2 až 20 uhlíkových atomů,

25

ve farmaceuticky přijatelné injekční hydrofilní nebo hydrofobní tekuté fázi, **v y z n a ě n á t í m**, že 100 % částic platinového komplexu obecného vzorce I má velikost menší než 250 μm.

2. Farmaceutická kompozice podle nároku 1, **v y z n a ě n á t í m**, že hmotnostní poměr platinového komplexu obecného vzorce I k tekuté fázi je roven 1:100 až 30:100.

30

3. Farmaceutická kompozice podle nároku 2, **v y z n a ě n á t í m**, že hmotnostní poměr platinového komplexu obecného vzorce I k tekuté fázi je roven 5:100 až 10:100.

4. Farmaceutická kompozice podle nároku 1, **v y z n a ě n á t í m**, že jako tekutou fázi obsahuje hydrofilní tekutou fázi z množiny zahrnující vodu, glycerol a propylenglykol.

35

5. Farmaceutická kompozice podle nároku 1, **v y z n a ě n á t í m**, že tekutá fáze obsahuje alespoň jeden stabilizátor, zejména peptizátor a/nebo viskozifiant.

6. Farmaceutická kompozice podle nároku 5, **v y z n a ě n á t í m**, že tekutá fáze obsahuje jako peptizátor polyolovou sloučeninu, zejména zvolenou z množiny zahrnující laktózu, fruktózu, manitol a sorbitol.

40

7. Farmaceutická kompozice podle nároku 6, **v y z n a ě n á t í m**, že hmotnostní poměr polyolové sloučeniny k platinovému komplexu obecného vzorce I je roven 0,1:1 až 10:1.

45

8. Farmaceutická kompozice podle nároku 5, **v y z n a ě n á t í m**, že tekutá fáze obsahuje jako viskozifiant hydrofilní polymer, zejména zvolený z množiny zahrnující polyvinylpyrrolidon, polyvinylacetát, hydroxypropylcelulózu a hydroxypropylmethylcelulózu.
- 5 9. Farmaceutická kompozice podle nároku 8, **v y z n a ě n á t í m**, že obsahuje 0,1 až 10 % hmotnosti alespoň jednoho viskozifiantu, vztaheno na celkovou hmotnost kompozice.
- 10 10. Farmaceutická kompozice podle nároku 1, **v y z n a ě n á t í m**, že jako tekutou fází obsahuje hydrofilní tekutou fází tvořenou vodným pufrem o pH 4 až 8.
- 10 11. Farmaceutická kompozice podle nároku 1, **v y z n a ě n á t í m**, že jako tekutou fází obsahuje hydrofobní tekutou fází tvořenou oleofilním prostředím, zejména zvoleným z množiny zahrnující olej pro injekci, olivový olej a slunečnicový olej.
- 15 12. Farmaceutická kompozice podle některého z nároků 1 až 11 jako léčivo pro léčení zhoubných nádorů.

20

Konec dokumentu
