

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **11.04.2002**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **12.04.2001**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2001/0105114**

(33) Země priority: **FR**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14.01.2004**
(Věstník č. 1/2004)

(86) PCT číslo: **PCT/FR02/01263**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO02/083178**

(21) Číslo dokumentu:

2003 - 2771

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 47/44

A 61 K 9/08

A 61 K 31/7048

A 61 K 31/7052

A 61 P 27/02

(71) Přihlašovatel:

LABORATOIRES THEA, Clermont-Ferrand, FR;

(72) Původce:

Luyckx Jacques, Ceyrat, FR;

Pilotaz Frédéric, Chamalieres, FR;

(74) Zástupce:

Všetečka Miloš JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Farmaceutická kompozice na bázi makrolidů pro
lokální podání v očním lékařství**

(57) Anotace:

Řešení se týká farmaceutické kompozice pro prevenci nebo/a
léčení očních infekcí, která je určena pro lokální aplikaci.

Řešení se zejména týká kompozice, která má formu očních
kapek distribuovatelných po kapkách a ve které je antibiotické
činnidlo ze skupiny makrolidů, jako azithromycin, v roztoku
v olejovém nosiči. Tento nosič je zejména typu produktů
v podstatě tvořených triglyceridy se středním řetězcem, ve
kterých jsou alkoholové funkce glycerolu zcela esterifikovány
karboxylovými kyselinami s nasyceným uhlovodíkovým
řetězcem, jejichž molekula obsahuje 5 až 12 uhlíkových
atomů. Výhodně se jedná o mastné kyseliny s přímým
řetězcem obsahujícím 8 až 10 uhlíkových atomů, jako jsou
kyselina kaprylová a kyselina kaprová. Kompozice se výhodně
připraví uvedením do roztoku účinné látky v olejovém nosiči
provedeným při teplotě nepřekračující 70 °C.

16 86743

Výzkumný ústav
farmaceutický
Praha

Farmaceutická kompozice na bázi makrolidů pro lokální podání v očním lékařství

Oblast techniky

Vynález se týká nové farmaceutické kompozice pro prevenci a léčení očních infekcí, která je vhodná pro lokální podání do oka. Tato kompozice jako hlavní účinnou látku obsahuje antibiotické činidlo ze skupiny makrolidů a je ve farmaceutické formě očních kapek.

Dosavadní stav techniky

O makrolidech je již dlouho známo, že jsou obzvláště účinnými antibiotiky, které jsou rovněž účinné proti očním infekcím. Jedná se o sloučeniny přírodního nebo více nebo méně syntetického původu, jejichž vzorec obsahuje heterocyklus s integrovanou laktonovou funkcí, který je obecně vázán na cukerné skupiny.

Základním příkladem makrolidů je erythromycin, ve kterém heterocyklus s laktonovou funkcí molekuly má již 14 členů. Antibiotická účinnost byla ověřena nejen pro erythromycin jako takový, nýbrž také pro četné sloučeniny, které jsou odvozeny od jeho struktury a obsahují různé substituenty na základním kruhu erythromycinu. Jakožto příklady takových derivátů erythromycinu lze uvést clarithromycin, roxithromycin, dirithromycin v případě 14

členných kruhů, ale také sloučeniny, jakými jsou například spiramycin nebo josamycin, ve kterých kopulující cyklizace dvou substituentů vede k laktonovému kruhu s 16 členy.

Azalidy představují nejčerstvější skupinu makrolidů. Tyto sloučeniny jsou odvozené od základní struktury erythromycinu zavedením nitrokruhového atomu dusíku do kruhu s laktonovou funkcí. Hlavním představitelem této podskupiny antibiotických makrolidů je azithromycin, který svou chemickou strukturou odpovídá N-methyl-11-aza-10-desoxo-10-dihydroerythromycinu. V této sloučenině již nejsou hydroxylové skupiny v polohách 11 a 12 erythromycinu substituovány a kruh s laktonovou funkcí se stává 15-členným. Tato sloučenina se obzvláště běžně vyskytuje ve formě dihydrátu, což nicméně nepředstavuje žádné omezení, přičemž tato sloučenina se může také klasickým způsobem vyskytovat ve formě libovolné biologicky kompatibilní soli, stejně jako v případě ostatních sloučenin této skupiny.

Stejně jako v případě všech sloučenin užívaných v očním lékařství se farmaceutický průmysl snažil umožnit použití makrolidu v rámci lokálního podání spíše než v rámci obecné aplikace, přičemž se jedná o aplikaci do oka ve formě očních kapek. Nicméně pokusy v tomto směru narazily na obtíže, které řeší vynález. Je možné zejména odkázat na dokument dosavadního stavu techniky tvořený mezinárodní přihláškou WO 00/57866 (Insite Vision). Tento dokument uvádí obecné znalosti týkající se vlastností sliznic, nemocí a patogenních činitelů z oblasti očního lékařství a aplikačních podmínek antibiotik a podrobně popisuje různé formulace makrolidů, přičemž se hlavně zajímá o azithromycin a jeho podmínky použití. Ve snaze léčit oční nemoci lokálním podáním azalidu vynálezci nedokázali než navrhnout formulovat uvedený azalid ve formě suspenze ve

vodě, ke které byl přidán suspendační polymer. Stejnou kritiku je možné směřovat i proti kompozicím ve formě suspenzí erythromycinu, které jsou popsány v evropské patentové přihlášce EP 0 925 789 (Pfizer).

Vynález umožňuje odstranění nedostatků, které resultují z použití výše uvedených suspenzních kompozic, zejména pokud jde o podráždění sliznic oka a rohovky. Vynález je rovněž obecně zaměřen na zlepšení podmínek realizace účinku antibiotických sloučenin skupiny makrolidů v rámci jejich aplikací v očním lékařství. Vynález takto usiluje o usnadnění penetrace účinné látky do rohovky a pojivových tkání oka, o zlepšení retence a doby remanence účinné látky, o zajištění toho, že při nezbytné koncentraci závislé na podané dávce účinné látky při každém nakapání formulace nezpůsobí podráždění oka, o snížení počtu denních nakapání a zkrácení doby léčení a obecně o lepší vyhovění různým požadavkům lékařské praxe a to při zachování výhod poskytovaných lokálním podáním. Z tohoto hlediska je rovněž cílem vynálezu zajistit určité pohodlí pacienta, usnadnit podání kompozice a vyvarovat se zhoršeného vidění, ke kterému by mohlo dojít následně po aplikaci topickou cestou. Vynález také usiluje o zlepšení podmínek průmyslové výroby léčiv, zejména pokud jde o náklady spojené s touto výrobou, a prodloužení doby mezi výrobou a použitím formulace.

Podstata vynálezu

S ohledem na výše uvedené cíle a ještě další cíle, které budou srozumitelnější z následujícího popisu, vynález navrhuje farmaceutickou kompozici vhodnou pro léčení očních infekcí lokálním podáním, jejíž podstata spočívá v tom, že

má formu očních kapek obsahujících jako terapeuticky účinnou látku antibiotickou sloučeninu ze skupiny makrolidů v roztoku v olejovém nosiči.

Vynález se obzvláště výhodně aplikuje na azalidy a zejména na azithromycin. Tato posledně uvedená sloučenina se v současné době jeví v rámci vynálezu jako nejlepší. V důsledku toho všechny charakteristiky vynálezu, které budou dále přesně specifikovány, budou, pokud nebude uvedeno jinak, považovány za charakteristiky, kterým z průmyslového hlediska nejlépe vyhovuje azithromycin, případně sloučenina typu azalidů.

Použití olejového nosiče namísto vodného prostředí, které bylo až dosud navrhováno, umožňuje úplné rozpuštění účinné látky v aplikačních koncentracích. Získá se kapalina, která je pravým roztokem, což jí odlišuje od suspenze, která obsahuje, i když mnohdy velmi malé, suspendované částice, a tento roztok může mít velmi proměnlivou viskozitu. Kromě toho, ať již bude použita jakákoliv z technik přicházejících v úvahu pro uvedení do roztoku makrolidů v různých prostředích, naráží se zde, a to zejména v případě azalidů, na problémy nestability roztoku, které představují kritický faktor zejména v případě kompozic určených k použití v rámci lokální aplikace do oka a které rovněž brzdí industrializaci za přijatelných podmínek.

Jednou ze základních výhod použití pravého roztoku je skutečnost, že se účinná látka aplikuje homogenním způsobem na celý povrch oka, zatímco v případě suspenzí je styk částic účinné látky s okem nepravidelný. Kromě toho azalidy jsou téměř nerozpustné ve vodě stejně tak jako v slzách a

jejich pevné částice jsou snadněji odstranitelné z oka slzami, důsledkem čehož je zkrácená doba remanence kompozic nacházejících se ve formě vodných suspenzí.

Vedle výhody úplného rozpuštění makrolidu v nosiči podle vynálezu přispívají rovněž charakteristiky, které jsou vlastní olejovému charakteru nosiče, k prodloužení doby remanence kompozice v oku. Ve skutečnosti se zde vytvoří na povrchu oka olejový film, který je mnohem obtížněji odstranitelný slzami než je tomu v případě uvedených vodných kompozic.

Formulování kompozice podle vynálezu ve formě olejových očních kapek má ještě další výhody. Zejména zde nedochází téměř k žádnému zhoršení vidění, což je v rozporu s tím, co by se očekávalo od kompozice, která má jinak výhodu prodloužené doby remanence v důsledku obsahu olejového nosiče. Je totiž například známo, že ostatní galenické formy běžně používané pro topickou aplikaci v očním lékařství, jakými jsou například pomády a krémy, způsobují zhoršené vidění ještě relativně dlouho po podání.

Předmětem vynálezu je rovněž způsob přípravy farmaceutické kompozice vhodné pro lokální podání v očním lékařství, jehož podstata spočívá v tom, že se antibiotická sloučenina uvede do roztoku v olejovém nosiči, výhodně v nepřítomnosti dalších složek, jako například složek, o kterých je známo, že se jinak používají pro podpoření uvedení produktu do roztoku, rovněž výhodně bez přídavku sekundárních činidel, jakými jsou například emulgační činidla, zhutňovadla nebo různé konzervační přísady.

Podle druhotných znaků vynálezu se rozpuštění účinné látky v olejovém nosiči provádí buď při teplotě místnosti, což je obecně výhodné, i když pouze z hlediska jednoduchosti podmínek provádění uvedeného způsobu a z hlediska omezení nákladů, nebo za mírného zahřívání, zejména při teplotě mezi 30 a 90 °C a výhodně při teplotě asi 50 až 80 °C nebo obzvláště při teplotě blízké 70 °C, a to zejména v případě, kdy je účinnou látkou azithromycin. Ve skutečnosti jsou účinné látky, jejichž použití se v rámci vynálezu předpokládá, nejméně téměř nerozpustné ve vodě, nýbrž také choulostivé na teplo a je tedy důležité pracovat při teplotě, při které účinná látka zůstane stabilní.

Nejčastěji se zvolí nosič s poměrně nízkou viskozitou, aby bylo rovněž možné provést sterilizaci roztoku za stejných teplotních podmínek v průběhu druhého stupně způsobu spočívajícího v provedení sterilizace filtrací, a výhodně za chladu stejně jako při rozpouštění. Zde je patrná jedna z podstatných předností vynálezu spočívající v tom, že roztok může být sterilizován jednoduchým a účinným způsobem průchodem skrze filtrační membránu mající rozměry pórů nejvýše rovné 0,2 mikrometru a výhodně rozměry pórů mezi 0,1 a 0,2 mikrometru, což by nebylo možné v případě suspenzí.

To je obzvláště výhodné v případě tepelně citlivých molekul, jakými jsou makrolidy nebo zejména azalidy, protože kompozice, ve kterých jsou obsaženy, nemohou být sterilizovány klasickými postupy, při kterých se kompozice zahřívají na zvýšené teploty, například v autoklávu. Stejně tak vystavení účinkům záření gama, které představuje další metodu běžně používanou pro sterilizaci kompozic obsahujících některá antibiotika, způsobuje degradaci

makrolidů a je tedy výhodné se vyvarovat takového způsobu sterilizace.

Obecně se koncentrace účinné látky v olejovém nosiči může pohybovat v poměrně širokém rozmezí podle specifické účinné látky od 0,1 do 2 % hmotnosti, vztaženo na celkovou hmotnost kompozice. Nicméně, jak bylo ověřeno ve specifickém případě azithromycinu, vede vynález výhodně ke stabilním roztokům při poměrně vysokých koncentracích účinné látky, což zase vede k upřednostnění z důvodů účinnosti léčení koncentrací účinné látky mezi 0,7 a 2 % hmotnosti, zejména mezi asi 1 a 1,5 % hmotnosti, vztaženo na celkovou hmotnost kompozice.

V rámci výhodných provedení vynálezu odpovídá olejový nosič použitý jako rozpouštědlo antibioticky účinné látky kromě toho jednomu nebo několika dále uvedeným druhotným znakům, které mohou být výhodně realizovány současně nebo v libovolné technické provozní kombinaci.

Takto je olejovým nosičem výhodně mazací olej rostlinného původu, avšak rafinovaný nebo/a hydrogenovaný, mající viskozitu při teplotě místnosti nižší než 100 mPa.s. Tím se vyhoví nejen příslušným podmínkám očních kapek, pokud se jedná o snadnost aplikace po kapkách, nýbrž také obzvláště výhodným průmyslovým výrobním podmínkám.

Kromě toho je žádoucí, aby viskozita finální kompozice byla při teplotě místnosti alespoň 10 mPa.s, zejména vzhledem k setrvání na rohovce oka. Při praktické realizaci vynálezu se výhodné viskozity pohybují mezi 10 a 50 mPa.s, zejména mezi asi 20 a 40 mPa.s, zejména z hlediska

zjednodušení výroby léčiva. Ve skutečnosti se průmyslová výroba léčiva provádí za použití průchodu roztoku makrolidu sterilizujícím filtrem za chladu a tedy bez jakéhokoliv zahřívání.

Je zřejmé, že to nebrání tomu, že by mohlo být užitečné v rámci některých specifických aplikací doplnit získanou farmaceutickou kompozici přidáním do této kompozice zhutňovacího činidla kompatibilního s aplikačními podmínkami finální kompozice. Odborník v daném oboru bude schopen najít zhutňovadla, která budou za sterilních podmínek schopná zvýšit viskozitu kompozice, aniž by přitom došlo k rozbití roztoku (lze uvést například kyselinu palmitovou, kyselinu stearovou nebo jejich deriváty). Zpoždovacího účinku v rámci postupného a prolongovaného uvolňování účinné látky se dosáhne modifikováním viskozity roztoku, přičemž však je třeba mít na zřeteli, že kompozice podle vynálezu musí být snadno aplikována ve formě kapek.

Další výhodné znaky olejového nosiče použitelného v rámci vynálezu jsou spíše chemického charakteru. Odpovídající požadavky jsou obzvláště dobře splněny mazacími oleji, které se běžně nazývají triglyceridy se středně dlouhým řetězcem (anglicky: "medium chain triglycerides"). Podle normy uvedené v evropském lékopisu, jsou tyto oleje extrahovány z kokosových ořechů a jsou v podstatě tvořeny alespoň z 95 % triglyceridy nasycených mastných kyselin, kterými jsou kyselina kaprylová a kyselina kaprová. Alternativně se o nich říká, že jsou tvořeny kaprylát/kapráť-triglyceridy.

Kompozice takto získaná rozpuštěním makrolidu v nosiči tvořeném triglyceridy se středně dlouhým řetězcem je

obzvláště vhodná pro oftalmické léčení lokální aplikací, poněvadž mezi jiným splňuje jeden z cílů vynálezu, kterým je zajistit, aby kompozice vykazovala minimální riziko podráždění očních tkání. Pod pojmem podráždění se zde rozumí přechodné pálení, svědění a pláč, kteréžto podráždění by mohlo být způsobeno nosičem použitým ve formulaci nebo sloučeninami, které jsou s ním sdružené. To je tím důležitější, že přítomnost slz v očích způsobená podrážděním zvyšuje rychlost eliminace antibiotické kombinace.

Jeví se tedy jako velmi výhodné použít v rámci vynálezu triglyceridy se středně dlouhým řetězcem, které mají tu vlastnost, že jsou chemicky velmi dobře definované a že nejsou sdružené s druhotnými produkty, které by mohly způsobit podráždění při styku s okem. Kromě toho vzhledem k rozpustnosti antibiotických makrolidů použitých v uvedeném olejovém nosiči spočívá výhoda kompozice podle vynálezu v tom, že nevyžaduje přídavek přísad, jakými jsou například suspenzační polymery, což významnou měrou snižuje riziko podráždění očních tkání. Ze stejného důvodu je olejové rozpouštědlo tvořené triglyceridy se středně dlouhým řetězcem v rámci vynálezu výhodnější než lanolin, který rovněž rozpouští makrolidy, avšak jehož nevýhoda spočívá v tom, že dráždí oči.

V rámci provedení vynálezu vyplývá z uvedených charakteristik triglyceridů se středně dlouhým řetězcem lepší kontrola složení formulace, omezení vedlejších účinků, které by mohly být způsobeny dráždivými přísadami, jakož i lepší kontrola průmyslové výroby očních kapek.

Obecněji se v rámci provedení vynálezu olejové nosiče zvolí z množiny zahrnující mazací oleje rostlinného původu, které jsou průmyslově k dispozici a které jsou v podstatě tvořeny, zejména alespoň z 80 % (výhodně alespoň z 95 %) triglyceridy mastných kyselin. Výhodně se jedná o sloučeniny, ve kterých jsou tři alkoholové funkce esterifikovány funkcemi mastných kyselin, přičemž mastnými kyselinami jsou výhodně karboxylové kyseliny odvozené od nenasycených uhlovodíků. Kromě toho se olejový nosič použitý jako rozpouštědlo účinné látky podle vynálezu výhodně zvolí tak, aby triglyceridy, které nosič tvoří, byly v podstatě odvozeny od jedné nebo několika uhlovodíkových kyselin se střední molekulovou hmotností majících karboxylovou funkci na konci lineárního řetězce. Molekula kyseliny má tedy výhodně střední délku. Z tohoto hlediska obsahuje zejména 5 až 12 uhlíkových atomů, výhodně 8 až 10 uhlíkových atomů, což je zejména případ kyseliny kaprylové a kyseliny kaprové.

Olejový nosič výhodně použitý v rámci formulace podle vynálezu má velmi nízkou míru nenasycenosti. Klasicky může být míra nenasycenosti oleje stanovena množstvím halogenu, který se může vázat na násobné vazby. Množství vázaného halogenu, vyjádřené v počtu molekul jodu na 100 g oleje, je známo jako jodové číslo. Takto má olejový nosič podle vynálezu výhodně jodové číslo nižší nebo rovné 1. Olejový nosič použitý výhodně v rámci formulace podle vynálezu má jinak hustotu výhodně se pohybující mezi 0,9 a 1 a výhodně hustotu blízkou 0,95. Podle dalších znaků vynálezu je jeho index lomu roven 1 až 2, přičemž výhodně se tento index lomu pohybuje mezi 1,3 a 1,5 a zejména je roven asi 1,45 a jeho hustota se výhodně blíží 1 a zejména se pohybuje mezi 0,9 a 1.

V rámci výhodného způsobu provedení vynálezu je terapeuticky účinnou látkou azithromycin v koncentraci výhodně se pohybující mezi 0,7 a 2 % hmotnosti, výhodně mezi 1 a 1,5 % hmotnosti. Olejový nosič podle vynálezu umožňuje při těchto koncentracích dokonale rozpustit azithromycin, což je obzvláště výhodné oproti vodným nosičům. Ve skutečnosti, když byl azithromycin rozpuštěn klasickým způsobem ve vodných kompozicích, jakou je například směs kyseliny citronové a fyziologického roztoku (jak je to navrženo v evropské patentové přihlášce EP 1 075 837 společnosti SIFI), bylo přihlašovatelem zjištěno, že v takových typech roztoků je azithromycin poměrně málo stabilní. Výhodně je naopak azithromycin velmi stabilní ve formě roztoků v olejích rostlinného původu podle vynálezu.

V rámci výhodného provedení vynálezu je farmaceutická kompozice výhodně určena k plnění do jednodávkových zásobníků. Tím se rozumí, že je možné zásobník po prvním použití odhodit, přičemž tento zásobník obsahuje množství účinné látky použitelné pro dvě vkapání, jedno pro jedno oko a druhé pro druhé oko. Vzhledem ke stabilitě kompozic podle vynálezu je výhodné nepřidávat k roztoku žádnou přísadu a zejména nepřidávat žádnou konzervační přísadu.

Nicméně v rámci jiného provedení vynálezu obsahuje farmaceutická kompozice konzervační činidlo, jak bylo uvedeno výše. Tento roztok je obecně výhodný, když je produkt obsažen ve vícedávkových zásobnících. Konzervačním činidlem je výhodně fenoxylethanol, fenylethylalkohol, chlorbutanol, kvartérní amoniová sůl nebo libovolné jiné konzervační činidlo vhodné pro oční kapky. V tomto posledně uvedeném případě se při přípravě formulace kvartérní amoniové sloučeniny, jako například benzalkoniumchlorid, výhodně zabudují za tepla a jejich koncentrace není výhodně

vyšší než 0,01 % hmotnosti. Stejným způsobem se zabudují konzervační činidla typu parabenů. Jedná se zejména o methyl- nebo/a propyl- nebo/a butylparahydroxybenzoáty.

V rámci výhodné formy provedení vynálezu se farmaceutická kompozice sterilizuje filtrací, výhodně přes porézní membránu s porézností mezi 0,1 a 0,2 mikrometru. Tato sterilizace může být provedena za chladu, přesněji při teplotě místnosti, nebo za mírného zahřívání na teplotu asi 30 až 40 °C nebo také na vyšší teplotu, která je však vždy nižší než 80 °C, například na teplotu asi 70 °C. Tento posledně uvedený roztok bude výhodný zejména v případě, kdy se rozpouštění účinné látky v olejovém nosiči provádí za tepla, neboť za stejných podmínek se bude moci provést sterilizace roztoku. Nicméně v případě, že to viskozita olejového nosiče dovoluje, jeví se jako obecně výhodné provést sterilizaci filtrací při teplotě místnosti z důvodů jednoduchosti a provozních nákladů. Pro tuto filtrační operaci mohou být použity různé typy membrán, jako například membrány na bázi acetátu celulózy, polyvinylidenfluoridu (PVDF), polyethersulfonu (PES) a polytetrafluorethylenu (PTFE).

Za účelem doplnění popisu znaků vynálezu, jakož i jeho výhod a výsledků bude dále uvedeno několik příkladů přípravy léčiva podle vynálezu, přičemž tyto příklady mají pouze ilustrační charakter a nikterak neomezují rozsah vynálezu, který je jednoznačně vymezen definicí patentových nároků a obsahem popisné části. Účinná látka je ve formě báze, jejíž aminové funkce nejsou převedeny do formy solí. V příkladové části jsou rovněž uvedeny srovnávací příklady, ve kterých je srovnána účinnost léčiva podle vynálezu s účinností dvou jiných léčiv na bázi azithromycinu, jakož i příklad oční farmakokinetiky pro kompozice na bázi

azithromycinu podle vynálezu s různými koncentracemi účinné látky.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

V rámci tohoto příkladu se připraví oční kapky s koncentrací azithromycinu 1,5 % hmotnosti ve formě centezimální formulace:

azithromycin		1,5	g
triglyceridy se středním řetězcem	q.s.p.	100	g.

Použitý olejový nosič odpovídá definici evropského lékopisu pro rafinovaný mazací olej obsahující 95 % triglyceridů se středním řetězcem, ve kterých jsou alkoholové funkce glycerolu zcela esterifikovány karboxylovými kyselinami odvozenými od nasycených uhlovodíků, které mají přímý, středně dlouhý řetězec, tj. v podstatě kyselinou kaprovou nebo/a kyselinou kaprylovou.

Množství triglyceridů se středním řetězcem (TCM) odpovídající 99 % jejich finálního obsahu v kompozici se zahřeje na vodní lázni na teplotu 70 °C. V takto zahřátých triglyceridech se za míchání rozpustí prášek azithromycinu. Získaná směs se potom udržuje na teplotě 70 °C po dobu několika minut, načež se získaný roztok ponechá vychladnout až na teplotu místnosti. Potom se hmotnost směsi upraví

přídavkem TCM a získaná směs se míchá po dobu několika minut.

Po ochlazení roztoku zůstane azithromycin v roztoku a získaný roztok je jasný a čirý. Tento roztok se potom podrobí sterilizačnímu zpracování, které se provede filtrací. Tato sterilizace se provede při teplotě místnosti. Filtrace se provádí ve sterilním prostředí, přičemž se použije filtr s velikostí otvorů 0,2 mikrometru, který je tvořen pravým roztokem, který nevyžaduje přídavek suspenzačních polymerů, jako je tomu případě formulací makrolidů ve vodném nosiči.

Stabilitní studie provedené při teplotě 25 °C a relativní vlhkosti 60 % a při teplotě 40 °C a relativní vlhkosti 75 % ukazují, že získaný roztok zůstává stabilní v průběhu času po dobu delší než 6 měsíců.

Příklad 2

V rámci tohoto příkladu se připraví oční kapky obsahující azithromycin v koncentraci 1 % hmotnosti a určené pro plnění do jednodávkových zásobníků.

Uvedené oční kapky mají následující centezimální složení:

azithromycin		1 g
triglyceridy se středním řetězcem	q.s.p	100 g.

Postupuje se stejně jako v příkladu 1 pro přípravu očních kapek s obsahem azithromycinu v nosiči tvořeném triglyceridy se středním řetězcem s výjimkou spočívající v tom, že koncentrace azithromycinu činí 1 % hmotnosti, vztaženo na celkovou hmotnost kompozice. Získaný roztok se sterilizuje filtrací stejně jako v příkladu 1. Pro frakci triglyceridů se středním řetězcem použitou v tomto příkladu má výsledný roztok viskozitu 30 mPa.s při teplotě 20 °C. Hustota roztoku činí 0,95. Index lomu tohoto roztoku je roven 1,45. Tato hodnota je velmi blízká hodnotě indexu lomu slz, která u zdravého dospělého jedince činí 1,33. Z toho vyplývá, že při vkapání uvedeného roztoku do oka je riziko zhoršení vidění minimální.

Příklad 3

V rámci tohoto příkladu se připraví oční kapky obsahující 1 % hmotnosti azithromycinu a konzervační činidlo. Tyto oční kapky jsou určeny pro plnění do vícedávkových zásobníků a mají následující složení vyjádřené ve hmotnosti jednotlivých složek na 100 g kompozice:

azithromycin	1 g
benzalkoniumchlorid	0,01 g
triglyceridy se středním řetězcem	q.s.p. 100 g.

Množství triglyceridů TCN odpovídající 99 % jejich finálního obsahu v kompozici se zahřeje na vodní lázni na teplotu 70 °C. Prášky azithromycinu a benzalkoniumchloridu se za míchání rozpustí v zahřátých TCM. Získaná směs se potom udržuje na teplotě 70 °C po dobu několika minut,

načež se ochladí až na teplotu místnosti. Hmotnost kompozice se nastaví přidáním TCM a opětovně získaná směs se míchá po dobu několika minut. Roztok se potom zfiltruje ve sterilním prostředí přes vysokoprůtokový filtr s otvory 0,2 mikrometru tvořený polyethersulfonovou membránou.

Příklad 4

V rámci tohoto příkladu se připraví oční kapky obsahující 0,5 % hmotnosti azithromycinu a určené pro plnění do jednodávkových zásobníků, přičemž se postupuje způsobem popsáním v příkladu 1.

Formulace má následující centizimální složení:

azithromycin	0,5	g
triglyceridy se středním řetězcem q.s.p.	100	g.

Za účelem srovnání se připraví vodná kompozice azithromycinu, obsahující azithromycin v koncentraci 1 % hmotnosti, rozpuštěním azithromycinu pomocí kyseliny chlorovodíkové. pH roztoku se nastaví na hodnotu 7,1 trishydroxymethylaminomethanem.

Roztok se přechovává za nepřístupu světla při teplotě 40 °C a relativní vlhkosti 75 %. V různých časových intervalech se z roztoku odebírají vzorky a tyto vzorky se analyzují vysokotlakovou kapalinovou chromatografií s cílem pozorovat rozklad azithromycinu v průběhu času. U vodného roztoku lze pozorovat počátek rozkladu molekuly

azithromycinu po asi čtyřech týdnech, přičemž tento rozklad se potom zrychluje až dosahuje asi 80 % degradované účinné látky po dvou měsících.

Naopak pokud jde o kompozici podle vynálezu, která byla studována za stejných podmínek, zůstává azithromycin stabilní dokonce po 6 měsících přechovávání při uvedených podmínkách. Roztok zůstane čirý a transparentní,

Příklad 5

V rámci tohoto příkladu se připraví oční kapky obsahující 0,5 % hmotnosti azithromycinu a konzervační činidlo. Tyto oční kapky, které jsou určeny k plnění do vícedávkových zásobníků, mají následující hmotnostní složení na 100 g:

azithromycin	0,5	g
benzalkoniumchlorid	0,01	g
triglyceridy se středním řetězcem	q.s.p.	100 g.

Množství triglyceridů se středním řetězcem TCM odpovídající 99 % jejich finálního obsahu v kompozici se zahřeje na vodní lázni na teplotu 70 °C. Prášky azithromycinu a benzalkoniumchloridu se za míchání rozpustí v TCM. Směs se potom udržuje ještě několik minut na teplotě 70 °C, načež se ochladí až na teplotu místnosti. Hmotnost formulace se potom nastaví přidáním TCM a získaná směs se míchá po dobu několika minut. Získaný roztok se potom zfiltruje ve sterilním prostředí přes vysokoprůtokový filtr

s velikostí otvorů 0,2 mikrometru tvořený polyethersulfonovou membránou.

Příklad 6

Postupuje se stejně jako v předcházejících příkladech, přičemž se připraví oční kapky obsahující 0,5 % hmotnosti roxithromycinu. Připravená kompozice obsahuje konzervační činidlo vzhledem k tomu, že je určena pro plnění do vícedávkových zásobníků. Tato kompozice má následující složení:

roxithromycin	0,5	g
benzalkoniumchlorid	0,01	g
triglyceridy se středním řetězcem	q.s.p.	100 g.

Příklad 7

V rámci tohoto příkladu se připraví oční kapky obsahující clarithromycin v koncentraci 0,5 % hmotnosti, které jsou určeny pro plnění do vícedávkových zásobníků.

Připravená kompozice má následující centizimální složení:

clarithromycin	0,5	g
chlorbutanol	0,5	g
triglyceridy se středním řetězcem	q.s.p.	100 g.

Množství komerčně dostupných triglyceridů se středním řetězcem (TCM) odpovídající 99 % jejich finálního obsahu v kompozici se zahřeje na teplotu 70 °C na vodní lázni. V těchto zahřátých triglyceridech se středním řetězcem se za míchání rozpustí prášek clarithromycinu. Směs se potom udržuje na teplotě 70 °C ještě po dobu několika minut, načež se ochladí až na teplotu 40 °C. K roztoku se potom přidá chlorbutanol a směs se míchá až do jejího úplného vychladnutí. Finální hmotnost se nastaví přidáním TCM a směs se míchá ještě po dobu několika minut. Získaný roztok se nakonec zfiltruje přes filtr s velikostí otvorů 0,2 mikrometrů tvořený polyethersulfonovou membránou.

Příklad 8

Postupuje se stejně jako v předcházejícím příkladu, přičemž se připraví oční kapky obsahující 0,5 % hmotnosti erythromycinu. Tyto oční kapky jsou určeny pro plnění do jednodávkových zásobníků, v důsledku čehož není ke kompozici přidáno konzervační činidlo.

Příklad 9

V rámci tohoto příkladu se připraví oční kapky obsahující 0,5 % hmotnosti erythromycinu, přičemž připravená kompozice má následující centizimální složení:

erythromycin	0,5	g
chlorbutanol	0,5	g
triglyceridy se středním řetězcem q.s.p.	100	g.

Postupuje se stejně jako v předcházejících příkladech. Získaný roztok je čirý. Jeho viskozita činí asi 30 mPa.s při teplotě místnosti. Kompozice se komerčně využije pro plnění do jednodávkových zásobníků umožňující aplikaci kompozice do oka po kapkách.

V rámci variantních řešení, může být stejně jako v předcházejících příkladech viskozita modifikována na hodnoty dosahující například až 100 mPa.s tím, že se k roztoku přidá zhutňovadlo mísitelné s TCM.

Jsou dosažitelné i vyšší viskozity, i když se zde upřednostňuje zachování tekutosti roztoku, která je dostatečná k tomu, aby roztok měl charakter očních kapek a aby tvorbě kapek nebránila příliš vysoká viskozita roztoku.

Příklad 10

Oční kapky připravené způsobem podle příkladu 2 se podrobí farmakokinetickým testům zaměřeným na studium oční biodostupnosti léčiva. Oční kapky se aplikují do spojivky, rohovky a do očních slz králíků, přičemž uvedená kompozice je při tomto testu srovnána se dvěma dalšími přípravky na bázi azithromycinu. Hladina azithromycinu se měří několikrát denně po dobu šesti dnů po podání jediné výchozí dávky.

Jsou testovány tři formulace. První se týká orální dávky azithromycinu činící 20 mg/kg a podané polknutím tablety. Druhá formulace se týká oční dávky vodné suspenze azithromycinu obsahující 1 % hmotnosti a podané lokálně

vkápnutím jedné kapky suspenze na povrch oka králíka. Třetí formulace se týká olejového roztoku připraveného podle příkladu 2, který je podán stejným způsobem jako uvedená suspenze.

Výsledky pro spojivku ukazují, že první formulace, tj. orální dávka azithromycinu, neumožňuje dosáhnout vyšší spojivkové koncentrace azithromycinu než $0,1 \mu\text{g/g}$, zatímco dvě ostatní formulace vedou k významným hladinám, které 24 hodin po podání činí $0,55 \mu\text{g/g}$ v případě vodné formulace a $0,60 \mu\text{g/g}$ v případě olejové formulace podle vynálezu. Výhodnost posledně uvedené formulace spočívá zejména v prodloužení přítomnosti průměrné minimální hladiny azithromycinu. Tato hladina ve skutečnosti činí $0,25 \mu\text{g/g}$ (minimální hladina potřebná pro likvidaci zárodků) pouze jeden den v případě formulace ve formě vodné suspenze, zatímco v případě olejového roztoku (oční kapky připravené podle příkladu 2) zůstává hladina vyšší než $0,25 \mu\text{g/g}$ po dobu tří dnů.

Pokud jde o rohovku, je přítomnost účinné látky detekovatelná až po 72 hodinách a dosáhne hodnoty $0,25 \mu\text{g/g}$ až po šesti dnech. Vodná suspenze vede k hladině asi $3 \mu\text{g/g}$ den po vkapání a tato hladina se snižuje až dosáhne hodnoty $0,6 \mu\text{g/g}$ šest dní po vkapání. V tomto ohledu se olejový roztok ukázal být lepší; koncentrace azithromycinu dosahuje $3,8 \mu\text{g/g}$ 24 hodin po vkapání a zůstává vyšší než $1 \mu\text{g/g}$ i po šesti dnech.

Kromě toho, že azithromycin vykazuje výrazný rohovkový tropismus, je formulace očních kapek připravená podle příkladu 2 obzvláště vhodná pro optimální dodávku účinné látky do této oční zóny. V případě rohovky se ukazuje

topické použití azithromycinu účinnější pro rychlou dodávku účinné látky na místo účinku.

Pokud jde o testy týkající se slz, jsou hladiny azithromycinu ještě mikrobiologicky významné jeden den po vkapání. Hladiny účinné látky v slzách činí 1,9 $\mu\text{g/g}$ pro vodnou suspenzi a 2,0 $\mu\text{g/g}$ pro olejový roztok. Tato hladina je nedostatečná v případě orální dávky, kdy v tomto případě nebyla přítomnost azithromycinu vůbec detekována.

Příklad 11

Formulace připravené podle příkladů 1 až 4 byly podrobeny oční farmakokinetické studii u člověka.

Tyto testy spočívají v tom, že se na oční povrch pacienta kápne jedna kapka testovaných očních kapek v určitý okamžik nebo v několika určitých okamžicích, načež se různých časových intervalech odeberou vzorky slz z ošetřených očí.

Odebrané vzorky se analyzují vysokotlakovou kapalinovou chromatografií spřaženou s hmotnostním spektrometrem s cílem stanovit obsah azithromycinu v odebraných vzorcích slz. Takto získané výsledky odpovídají koncentraci azithromycinu v slzách v každém z okamžiků odebrání vzorku. Aby se dosáhlo požadovaného terapeutického účinku, ověří se, zda koncentrace azithromycinu v slzách je alespoň rovná 0,5 $\mu\text{g/g}$. Tato hodnota odpovídá minimální inhibiční koncentraci popsané pro atithromycin, která představuje minimální koncentraci nezbytnou pro dosažení terapeutické

účinnosti v oblasti oka pro množinu zárodků citlivých na azithromycin. Takto musí být koncentrace azithromycinu a doba remanence kompozice ve vzájemné relaci dostatečně vysoké, aby byla do cílových očních tkání dodána dávka antibiotika, která je vyšší nebo rovna uvedené minimální inhibiční koncentraci (CIM).

Lakrymální kinetika po podání jedné kapky očních kapek

Pro každou koncentraci se měří lakrymální koncentrace azithromycinu v časových intervalech 0,5, 1, 2, 4, 8 a 24 hodin po podání jedné kapky formulace na povrch oka.

V případě očních kapek obsahujících 0,5 % azithromycinu je koncentrace azithromycinu v slzách nižší než 0,85 $\mu\text{g/g}$, což je hodnota odpovídající prahové kvantifikační hodnotě metody stanovení, což platí pro všechny odebrané vzorky, včetně vzorků odebraných velmi brzo, tj. jednu hodinu po podání.

Pokud jde o oční kapky obsahující 1,5 % hmotnosti azithromycinu, získají se koncentrace, které jsou uvedeny v následující tabulce:

Doba (h)	[Azithromycin] / slzy ($\mu\text{g/g}$)
0,5	8,85
1	4,53
2	2,45
4	1,68
8	0,87
24	0,91

Z uvedené tabulky je zřejmé, že se azithromycin nachází v slzách v koncentraci, která je výrazně vyšší než $0,5 \mu\text{g/g}$, ještě 24 hodin po podání jediné kapky očních kapek obsahujících 1,5 % azithromycinu.

Uspokojivé výsledky lze rovněž pozorovat pro oční kapky obsahující 1 % hmotnosti azithromycinu, přičemž koncentrace azithromycinu asi 1 až 1,5 % hmotnosti se takto jeví jako vhodné pro dodání terapeuticky účinné dávky u člověka.

Lakrymální kinetika po opakovaném podávání očních kapek

Tato studie spočívá v tom, že se azithromycin stanovuje v slzách jako v předcházejícím případě, avšak po podání

několika kapek očních kapek v pravidelných časových intervalech.

Použitou formulací je formulace obsahující 1,5 % hmotnosti azithromycinu. První kapka formulace se podá v čase 0 a potom každá další kapka v následujících časových intervalech: 12 hodin, 24 hodin, 48 hodin a 72 hodin. Odběry vzorků slz se odeberou v intervalech: 72 hodin, 96 hodin, 120 hodin a 144 hodin po prvním podání.

Získají se koncentrace azithromycinu uvedené v následující tabulce:

Doba (h)	[Azithromycin] / Slzy ($\mu\text{g/g}$)
72	2,53*
96	2,98
120	5,61
144	2,14

*) hodnota získaná před podáním kapky v čase 72 hodin po podání první kapky

Po pěti následných aplikacích 1,5% roztoku azithromycinu podle příkladu 1 provedených v rozpětí 3 dnů (tj. 72 hodin) lze pozorovat vysokou koncentraci azithromycinu v slzách ještě 6 dnů (tj. 144 hodin) po prvním podání.

Předcházející popisná část názorně vysvětluje, zejména pomocí bezprostředně předcházejících detailních příkladů provedení vynálezu, že vynález je realizován způsobem, který nemohl být odborníkem v daném oboru předvídan pro dosažení cílů, které si přihlašovatel stanovil. Zejména z předcházejících výsledků jasně vyplývá, že omezený počet vkapání kompozice obsahující 1 nebo 1,5 % hmotnosti azithromycinu podle vynálezu umožňuje dosáhnout lakrymálních koncentrací, které jsou výrazně vyšší než minimální inhibiční koncentrace, po relativně dlouhou časovou periodu a že v důsledku u člověka dosažených farmakokinetických profilů je uvedená kompozice podle vynálezu obzvláště vhodná pro léčení bakteriálních očních infekcí v režimu podání tvořeném nízkým počtem dávek.

Skutečnost, že je pro dosažení prolongované dodávky terapeuticky účinné dávky antibiotika do očních tkání zapotřebí pouze malý počet vkapání, nabízí četné výhody, zejména pohodlí pacienta při léčení a omezení rizika, že by se u pacienta mohla vyvinout senzibilizace na některou ze složek kompozice. Jinými slovy, čímž je kratší doba léčení a čímž menší je počet vkapání, tím většího omezení rizika podráždění oka se dosáhne. Topické podání má výhodu spočívající v tom, že je potenciálně účinné v antimikrobiální úrovni a to na rozdíl od použití orální formy. Kromě toho olejová formulace umožňuje dosáhnout lakrymální, spojivkové a rohovkové koncentrace, které jsou vyšší než koncentrace dosažitelné pomocí vodných suspenzí.

Tyto výhody antibiotické účinnosti při léčení očních nemocí se sdružují s výhodami, které jsou spíše spojeny s fyzikální formou roztoku odlišnou od známých suspenzí nebo s výrobními podmínkami, zejména pokud jde o snadnou

sterilizaci. Kromě toho je třeba uvést, že vynález umožňuje použití účinných sloučenin skupiny makrolidů ve formě bází a nikoliv ve formě solí, což není možné v případě vodného roztoku, ke kterému by bylo potřeba přidat pufr pro nastavení hodnoty pH.

Konečně použití triglyceridů mastných kyselin podle vynálezu je obzvláště výhodné v rámci lokální aplikace na oční tkáň, nebož umožňuje dosáhnout významné doby remanence na povrchu oka při udržení minimálního rizika zánětlivé reakce vzhledem k dobře definovanému chemickému složení triglyceridů mastných kyselin a jejich schopnosti rozpustit soubor účinných látek bez potřeby přidání dodatečných činidel.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Farmaceutická kompozice pro léčení očních infekcí lokální aplikací, v y z n a č e n á t í m, že má formu očních kapek obsahujících jako terapeuticky účinnou látku antibiotickou sloučeninu ze skupiny makrolidů, zvolenou zejména z azalidů, v roztoku v olejovém nosiči.
2. Farmaceutická kompozice podle nároku 1, v y z n a č e - n á t í m, že uvedeným olejovým nosičem je mazací olej rostlinného původu, který je fyziologicky kompatibilní a v podstatě tvořený triglyceridy mastných kyselin.
3. Farmaceutická kompozice podle nároku 1 nebo 2, v y - z n a č e n á t í m, že uvedený olejový nosič je v podstatě tvořen triglyceridy karboxylových kyselin se středně dlouhým, přímým, nasyceným uhlovodíkovým řetězcem, v podstatě triglyceridy mastných kyselin, jejichž molekula obsahuje 5 až 12 uhlíkových atomů, výhodně 8 až 10 uhlíkových atomů, a jakými jsou kyselina kaprylová nebo/a kyselina kaprová.
4. Farmaceutická kompozice podle některého z předcházejících nároků, v y z n a č e n á t í m, že uvedený olejový nosič má viskozitu alespoň 10 mPa.s a nejvýše 100 mPa.s při teplotě místnosti, přičemž uvedená viskozita se zejména pohybuje v rozmezí od 10 do 50 mPa.s a zejména v rozmezí od 20 do 40 mPa.s, přičemž uvedený

olejový nosič má hustotu blízkou 1, zejména hustotu v rozmezí od 0,9 do 1.

5. Farmaceutická kompozice podle některého z předcházejících nároků, v y z n a č e n á t í m, že uvedený olejový nosič má index lomu v rozmezí od 1 do 2, výhodně v rozmezí od 1,3 do 1,5, zejména rovný asi 1,45.

6. Farmaceutická kompozice podle některého z předcházejících nároků, v y z n a č e n á t í m, že je obsažena v jednodávkových zásobnících.

7. Farmaceutická kompozice podle některého z nároků 1 až 6, v y z n a č e n á t í m, že uvedenou terapeuticky účinnou látkou je azithromycin v koncentraci výhodně rovné 0,7 až 2 % hmotnosti, výhodně v koncentraci 1 až 1,5 % hmotnosti.

8. Způsob přípravy farmaceutické kompozice ve formě očních kapek vhodné pro lokální aplikaci v očním lékařství, v y z n a č e n ý t í m, že se antibiotická sloučenina ze skupiny makrolidů a zejména azalid, jakým je azithromycin, uvede do roztoku v olejovém nosiči výhodně rostlinného původu nebo/a tvořeného triglyceridy, zejména triglyceridy mastných kyselin se středně dlouhým přímým řetězcem.

9. Způsob podle nároku 8, v y z n a č e n ý t í m, že uvedená farmaceutická kompozice se sterilizuje filtrací přes filtrační membránu s velikostí pórů nejvýše rovnou 0,2 μm , výhodně při teplotě místnosti, případně za mírného zahřívání na teplotu vždy nižší než 80 °C.

10. Farmaceutická kompozice ve formě očních kapek pro léčení očních infekcí lokální aplikací, v y z n a č e n á t í m, že jako terapeuticky účinnou látku obsahuje azithromycin v roztoku v olejovém nosiči v koncentraci v rozmezí od 1 do 1,5 % hmotnosti, vztaženo na celkovou hmotnost kompozice, přičemž olejový nosič je v podstatě tvořen triglyceridy karboxylových kyselin se středně dlouhým, přímým, nasyceným uhlovodíkovým řetězcem, zejména kyselin, jakými jsou kyselina kaprylová nebo/a kyselina kaprová.

11. Použití azithromycinu ve formě báze uvedeného do roztoku v olejovém nosiči za vzniku očních kapek pro léčení očních infekcí lokální aplikací do oka.

Zastupuje: