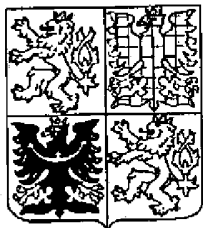


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 22.04.94
(32) 28.04.93
(31) 93/247516
(33) NZ
(40) 13.03.96

(21) 2769-95

(13) A3

6(51)

A 61 K 47/10
A 61 K 47/44
A 61 K 38/13

- (71) Sherman Bernard Charles, Willowdale, CA;
(72) Sherman Bernard Charles, Willowdale, CA;
(54) Zlepšené farmaceutické komposice obsahující alkohol a hydrofobní lék
(57) Farmaceutické komposice mající zlepšené fyzikální a absorpční vlastnosti, kde hydrofobní lék např. cyklosporin je rozpuštěn v soustavě rozpouštědel obsahující alespoň jeden alkohol, mající teplotu varu nad 100°C a rozpustnost ve vodě nižší než 10 g na 100 g při 20°C, a povrchově aktivní látku.

070856	č.j.
09.XI.95	DOŠLO
URAD RŮMYSLOVÉHO LASTNICTVÍ	pril.

Zlepšené farmaceutické komposice obsahující alkohol a hydrofobní lék

Oblast techniky

Tento vynález je zaměřen na farmaceutické komposice, které usnadňují in vivo absorpci hydrofobních léků, včetně ale nikoliv omezeně polypeptidových a proteinových léků.

Dosavadní stav techniky

Hydrofobní povaha některých léků je činí nerozpustné nebo špatně rozpustné ve vodném prostředí. To snižuje absorpci léku do systémového oběhu po požití komposice obsahující lék, nebo absorpci léku do cílové tkáně po místní aplikaci.

Předchozí pokusy řešit tento problém zahrnovaly vytvoření roztoku, ať kapalného nebo pevného, obsahujícího lék, čímž se lék rozptýlí na částice molekulové velikosti v rozpouštědle. Pokud je rozpouštědlo rozpustné ve vodě, po požití komposice se rozpouštědlo rozpustí a uvolní lék jako samostatné molekuly, které jsou snadněji dostupné pro absorpci, než by byly větší částice.

Problémy, které se dříve vyskytly při tomto přístupu zahrnují:

1) nízká rozpustnost léku ve farmaceuticky přijatelném rozpouštědle může vyžadovat větší množství rozpouštědla. To omezuje množství léku, které může být obsaženo v tabletě nebo kapsli přijatelné velikosti pro polykání.

2) komposice nemusí být dostatečně stálá při skladování

a v důsledku toho se lék sráží a účinek se zmenšuje, a

3) po požití komposice, když se rozpouštědlo v komposici rozpustí v gastrointestinálních tekutinách, lék se může srážet a aglomerovat na větší částice, které se špatně absorbují.

Mezi léky, které jsou hydrofobní a vedou ke vzniku takových problémů, patří nepolární polypeptidy včetně cyklosporinů, jak jsou definovány v Merck Index, 11. vydání. Jedním takovým cyklosporinem je cyklosporin A, také známý jako cyklosporin a dále uváděný jako "cyklosporin", o němž je známo, že je terapeuticky aktivní jako imunosupresant.

US patent 4,388,307 popisuje kompozici obsahující cyklosporin v emulsním předkondenzátu, který není rozpustný ve vodě, ale po smíchání s gastrointestinálními tekutinami tvoří emulzi. Výhoda takových komposic je v tom, že cyklosporin se absorbuje v podstatně větším měřítku než z jiných komposic známých dříve.

Avšak takové komposice stále mají jisté nevýhody.

Ačkoliv absorpce je lepší než u některých komposic, je stále menší než maximálně možná a je proměnlivá.

Dále je koncentrace cyklosporinu v takových komposicích omezena na asi 10 % hmotnostních. Tedy kapsle obsahující 100 mg cyklosporinu váží asi 1 gram. Velikost kapslí je tedy omezena na asi 100 mg, při větším obsahu by kapsle byly příliš velké pro polykání.

Jiní se pokoušeli řešit problém komposic vývojem roztoků cyklosporinu (buď kapalných nebo pevných), které jsou

úplně rozpustné ve vodě a tvoří čirý roztok po dispergování ve vodném médiu, jako jsou gastrointestinální tekutiny.

Evropská patentová přihláška 88305138.5 popisuje použití povrchově aktivní látku nebo solubilizující činidlo, jako je alfacyklodextrin nebo jeho derivát.

Jiné publikace a patentové přihlášky popisují komposice obsahující cyklosporin spolu s povrchově aktivními látkami, které také tvoří čiré roztoky po přidání do vodného media.

Avšak takové komposice byly obecně nepraktické, neboť množství povrchově aktivní látky potřebné k tomu, aby se cyklosporin stal úplně rozpustný ve vodě byly nepříjemně velké. Typické terapeutické dávky takových komposic by vyžadovaly toxické množství povrchově aktivních látek.

Jiní zabezpečili komposice, ve kterých se povrchově aktivní látky používají v množství menších než dostatečných k úplné solubilizaci cyklosporinu ve vodě. Japonský patent číslo 1038029 popisuje přípravu prášků rozpuštěním cyklosporinu a povrchově aktivních látek v organických rozpouštědlech a odpařením rozpouštědel. Avšak popsané komposice nejen neúplně solubulizuje cyklosporin, ale organická rozpouštědla jsou drahá a nesnadněji se při výrobě používají než voda.

GB patentová přihláška číslo 8920597.5 popisuje "mikroemulsní předkondenzáty, o nichž se tvrdí, že jsou vylepšené vzhledem ke komposicím popsaným v US patentu číslo 4,388,307. Popisuje se, že komposice, která vedle aktivního léku obsahuje hydrofilní fázi, lipofilní fázi a povrchově aktivní látku, se bude, když se přidá do vody, dispergovat na emulzi

s menšími kapičkami než dřívější komposice, což vede k lepší absorpci.

Avšak tyto formulace mají řadu omezení včetně:

- 1) potřeby použít mnoho aktivních složek,
- 2) koncentrace aktivního léku, kterou lze dosáhnout, je omezena v praxi asi na 15 %,
- 3) složky, které se musí použít a jejich požadovaná množstvím mohou vést k obavám o toxicitu neaktivních složek a
- 4) absorpce, kterou lze dosáhnout s praktickými formulacemi, je stále menší než optimální.

Emulsní předkondenzáty popsané jak v US patentu číslo 4,388,307, tak v GB patentové přihlášce číslo 8920597.5 mají společný rys, že mají hydrofilní fázi, kterou je primární rozpouštědlo pro aktivní lék. V US patentu číslo 4,388,307 je hydrofilním rozpouštědlem ethanol, v britské patentové přihlášce číslo 8920597.5 jsou použita jiná hydrofilní rozpouštědla, jako je glykofurol 75, transcutool a propylenglykol.

Použití hydrofilních rozpouštědel v emulsních předkondenzátech je příčinou některých omezení těchto komposic popsaných ve stavu technik.

Například když se emulsní předkondenzáty dispergují ve vodě, část hydrofilního rozpouštědla může být vytažena z emulgované fáze do roztoku ve vodě. Toto srážení snižuje léku dostupného pro absorpci.

Použití hydrofilní fáze dále také vyžaduje použití hyd-

rofobní či lipofilní fáze v emulsním předkondenzátu, aby se umožnil vznik emulze, což zvyšuje celkové množství neaktivních složek, a to zase vyžaduje zvýšené množství povrchově aktivních látek v emulsních předkondenzátech.

Mimo to, ethanol a jiná dříve použitá hydrofilní rozpouštědla jsou relativně těkavá a mohou se vypařit z komposice při skladování, což vede k srážení léku. Komposice tedy mohou mít nevyhovující stabilitu při skladování, pokud nejsou speciálně baleny, aby se zabránilo odpařování.

Výrazem "lék", jak je použit zde a v doprovodných nárocích, se má rozumět jakákoliv farmakologicky aktivní sloučenina užitečná pro léčení nebo prevenci nemocí u lidí nebo zvířat, včetně ale nikoliv omezeně nepolárních peptidů.

Výrazem "komposice", jak je použit zde a v doprovodných nárocích; se má rozumět jako jakákoliv komposice obsahující vedle neaktivních složek, které jsou farmaceuticky přijatelné, protože nejsou příliš toxické v požadovaném množství, například, když se zamýšlí orální použití, jsou přijatelná pro orální použití, a když se zamýšlí topické podávání, jsou přijatelná pro topické podávání.

Podstata vynálezu

Tento vynález je zaměřen na farmaceutické komposice, které umožňují zlepšenou absorpci léku a současně umožňují, aby byl lék byl v komposici obsažen v relativně vysokých koncentracích.

Zejména je tento vynález zaměřen na takové komposice ve formě emulzí nebo emulsních předkondenzátů, emulsní předkon-

denzát je definován jako komposice, která se po přidání do vody snadno disperguje a tvoří emulzi.

Cílem tohoto vynálezu je eliminace potřeby použití hydrofilního rozpouštědla jako primárního rozpouštědla, aby se obešly potíže spojené s použitím hydrofilních rozpouštědel, jak je popsáno výše.

Pro účely tohoto popisu se rozumí, že výraz "rozpouštědlová soustava" znamená materiál, ve kterém je lék rozpouštěn. Rozpouštědlová soustava může být jediné rozpouštědlo nebo kombinace či směs látek zahrnující rozpouštědla, povrchově aktivní látky, ředidla či látky s jinými úkoly.

Základním rysem tohoto vynálezu je použití jako jediného rozpouštědla nebo hlavního rozpouštědla v rozpouštědlové soustavě alkoholu, který má teplotu varu nad 100°C a rozpustnost ve vodě nižší než 10 g na 100 g při 20°C . Takové alkoholy jsou méně hydrofilní než ethanol či jiná rozpouštědla, která byla dříve použita jako hydrofilní rozpouštědla v emulsních předkondenzátech. Takové alkoholy budou obecně mít 4 nebo více uhlíkových atomů na molekulu.

Vzhledem k použití alkoholů jako rozpouštědla se rozumí, že vynález je použitelný pro léky, které mají adekvátní rozpustnost v alkoholech. Mezi takové léky patří cyklosporin.

Alkoholy, které lze použít v rozsahu tohoto vynálezu, mohou zahrnovat každý farmaceuticky přijatelný alkohol, který má teplotu varu nad 100°C a rozpustnost ve vodě nižší než 10 g na 100 g při 20°C . S výhodou bude mít alkohol tep-

lotu varu nad 150°C a rozpustnost ve vodě nižší než 5 g na 100 g při 20°C . S výhodou bude mít alkohol 6 uhlíkových atomů na molekulu. Použití alkoholů s více než 16 uhlíkovými atomy je obecně nepraktické, protože mají obyčejně teploty tání nad 40°C . Vhodné alkoholy zahrnují, ale nejsou na ně omezeny 1-hexyl, 1-oktyl, 2-oktyl, 1-decyl, 1-dodecyl, 1-tetradecyl, benzyl a fenetyl alkoholy.

Obecně platí, že když se počet uhlíkových atomů v molekule zvyšuje, alkoholy se stávají méně hydrofilní a více hydrofobní. Například ethylalkohol (mající 2 uhlíkové atomy) je nekonečně rozpustný ve vodě při 20°C , zatím co 1-butylalkohol (mající 4 uhlíkové atomy) má rozpustnost 7.9 g na 100 g vody, 1-hexylalkohol (mající 6 uhlíkových atomů) má rozpustnost jen 0.6 g na 100 g, 1-oktylalkohol (mající 8 uhlíkových atomů) má rozpustnost jen 0.05 g na 100 g a 1-decylalkohol (mající 10 uhlíkových atomů) je podstatně nerozpustný.

Mimo to, že jsou méně méně hydrofilní a více hydrofobní alkoholy mající více uhlíkových atomů v molekule mají obecně vyšší teploty varu a jsou méně těkavé při běžné teplotě, takže použití alkoholů majících více uhlíkových atomů v molekule může eliminovat problém těkavosti hydrofilních rozpouštědel, který se vyskytoval v dřívějších kompozicích.

Při některých aplikacích tohoto vynálezu může být užitečné použít kombinaci dvou či více alkoholů místo jednoho. Jeden alkohol lze vybrat jako lepší rozpouštědlo pro lék a jiný lze vybrat jako lepší pro dispersi ve vodě. Kombinace

dvou může být lepší než oba jednotlivě pro umožnění vyšší koncentrace léku nebo vhodné usnadnění disperse.

Jiným rysem tohoto vynálezu je to, že rozpouštědlová soustava, ve které se lék rozpouští, mimo to, že obsahuje alespoň jeden alkohol vyhovující uvedeným požadavkům, bude obsahovat povrchově aktivní látku, která slouží k tomu, aby udělala kompozici dispergovatelnou ve vodě, aby se vytvořila emulze.

Příklady vhodných povrchově aktivních látek jsou:

i) reakční produkty přírodních či rostlinných olejů a ethylenglykolu, například polyoxyethylenglykolované přírodní či rostlinné oleje, například polyoxyethylenglykolovaný ricinový olej. Zejména vhodné jsou produkty uvedené v United States Pharmacopoeia a National Formulary, jako Polyoxyl 35 Castor Oil, Polyoxyl 40 Hydrogenated Castor Oil, dostupné pod obchodními názvy Cremaphor EL a Cremaphor RH40. Také vhodné pro použití v této kategorii jsou tenzidy dostupné pod obchodním názvem Nikkol, například Nikkol HCO-60. Nikkol HCO-60 je reakční produkt hydrogenovaného ricinového oleje a ethylenoxidu.

ii) polyoxyethylen-sorbitan-estery mastných kyselin, například mono a tri- lauryl, palmityl, stearyl a oleyl estery, například produkty typu známého jako polysorbáty a komerčně dostupné pod obchodním názvem Tween,

iii) polyoxyethylen estery mastných kyselin, například estery stearové kyseliny typu známého a komerčně dostupného pod obchodním názvem Myrj, jakož i polyoxyethylen estery

mastných kyselin typu známého a komerčně dostupného pod obchodním názvem Cetiol HE,

iv) polyoxyethylen-polypropylen kopolymery, například typu známého a komerčně dostupného pod obchodními názvy Pluronic a Emkalyx,

v) polyoxyethylen-polypropylen blokové kopolymery například typu známého a komerčně dostupného pod obchodním názvem Polyoxamer,

vi) dioktyljantaran, dioktylsulfojantaran sodný, di-(2-ethylhexyljantaran nebo laurylsulfát sodný,

vii) fosfolipidy, zejména lethiciny,

viii) propylenglykol mono- a di- estery mastných kyselin, jako je propylenglykol dikaprylát, propylenglykol dilaurát, propylenglykol hydroxystearát, propylenglykol isosteearát, propylenglykol laurát, propylenglykol ricinstearát, propylenglykol stearát, atd..

ix) žlučové soli, například soli alkalických kovů, jako je taurocholát sodný,

x) transesterifikační produkty přírodních triglyceridů rostlinných olejů a polyalkylen polyoly, například typu známého a komerčně dostupného pod obchodním názvem Labrafil MI1944CS.

xi) mono-, di- mono-/di- glyceridy, zejména esterifikační produkty kaprylové nebo kaprové kyseliny s glycerolem,

xii) sorbitan- estery mastných kyselin, například typu známého a komerčně dostupného pod obchodním názvem Span,

xiii) pentaerytritol estery mastných kyselin, například

pentaerytrit dioleát, -distearát, -monolaurát, polyglykol ether a monostearát, jakož i pentaerytrit estery mastných kyselin,

xiv) monoglyceridy, například glycerol monooleát, glycerol palmitát, glycerol monostearát, například jak jsou známé a komerčně dostupné pod obchodními názvy Myvatex, Myvaplex a Myverol, a acetylované, například mono- a di-acetylované monoglyceridy, například jak jsou známé a komerčně dostupné pod obchodním názvem Myvacet,

xv) glycerol triacetát nebo (1,2,3)-triacetin a

xvi) steroly a jejich deriváty, například cholesterol a jejich deriváty, zejména fytosteroly, například produkty sitosterol, kampesterol nebo stigmasterol, a jejich ethylenoxidové adukty, například steroly ze soji a jejich deriváty, jak jsou známé a komerčně dostupné pod obchodním názvem Generol.

Vhodné povrchově aktivní látky nebudou omezeny na látky vyjmenované shora, ale rozumí se, že zahrnují každou sloučeninu, která způsobí, že kompozice bude snadněji dispergovatelná ve vodě.

Když je povrchově aktivní látka také účinná jako rozpouštědlo pro lék, může se zavést nejen jako povrchově aktivní látka, ale jako další nosič nebo korozpouštědlo, aby se snížilo potřebné množství alkoholu.

Rozumí se, že ne všechny povrchově aktivní látky budou působit stejně dobře se všemi alkoholy při usnadnění disperse. Ani všechny alkoholy nebudou pracovat stejně dobře jako

vhodná rozpouštědla pro všechny léky. Stanovení vhodných kombinací alkoholů a povrchově aktivních látek pro danou aplikaci v rozsahu tohoto vynálezu bude v mezích schopností odborníků na tvorbu receptur.

Komposice v souladu s tímto vynálezem mohou obsahovat vedle léku a jednoho či více alkoholů a jedné či více povrchově aktivních látky další ingredience.

Například rozpouštědlová soustava, ve které je lék rozpuštěn, může obsahovat vedle jednoho či více alkoholů a jedné či více povrchově aktivní látky jednu či více ingrediencí, které jsou také spolu rozpuštěny s alkoholem a povrchově aktivní látkou a zahrnuty jako korozpouštědla nebo ředidla.

Komposice v souladu s tímto vynálezem mohou také obsahovat například zahušťovadlo (například látku zvyšující viskozitu). Vhodná zahušťovadla mohou být všechny činidla známá a používaná v oboru, včetně například farmaceuticky přijatelných polymerních materiálů a anorganických zahušťovadel. Avšak když se zamýšlí orální použití, použití zahušťovadel, jak bylo uvedeno, nebude zpravidla nutné. Použití zahušťovadel je na druhé straně indikováno například, když se zamýšlí topické podávání.

Komposice v souladu s tímto vynálezem mohou také obsahovat jednu či více ingrediencí, jako jsou ředidla, antioxi-danty, pochutiny a podobně.

Komposice v souladu s tímto vynálezem mohou být kapalné při teplotě okolí, nebo mohou být připraveny jako pevné látky, například použitím alkoholů nebo povrchově aktivních

látek s teplotou tání nad teplotou okolí. Ingredience se mohou smíchat při teplotách nad teplotou tání a pak mohou ochladit, aby vznikla pevné látka. Pevné látky se mohou drtit na práškové granule pro další zpracování, například plnění kapslí nebo výrobu tablet.

Kapsle nebo tablety se mohou dále zpracovat pokrytím povlakem.

Zvláště když se zamýšlí orální použití, komposice v souladu s tímto vynálezem mohou také obsahovat konečné dávkové formy pro podání jako emulsní předkondenzáty. Například emulsní předkondenzát lze přímo použít jako kapalinu pro orální použití, parenterální použití nebo topickou aplikaci, nebo se může zapouzdřit do želatinových kapslí pro orální požití.

Avšak tento vynález také zabezpečuje farmaceutické komposice, ve kterých emulsní předkondenzát je dále zpracován na emulzi. Tedy když se zamýšlí orální použití, emulze získané například zředěním emulsního předkondenzátu dostatkem vody nebo jiného vodného media (například slazeného nebo ochuceného nápoje) se mohou použít jako formulace k pití. Podobně, když se zamýšlí topické podávání, emulsní předkondenzát, zahušťovadlo a voda dají vodní emulzi ve formě gelu, pasty, krému či podobně.

Mělo by se poznamenat, že velikost kapiček emulze vzniklé, když se emulsní předkondenzát podle tohoto vynálezu disperguje ve vodě, bude záviset na identitě a kvantitě použitých ingrediencí.

Obecně platí, že pro danou kompozici se bude velikost kapiček snižovat se zvyšováním množství povrchově aktivní látky. Obecně menší velikost kapiček emulze umožní absorpci, takže je obvykle výhodné použít více povrchově aktivní látky, aby se dosáhlo zmenšení velikosti kapiček. Avšak zvýšené množství povrchově aktivní látky může znamenat zvýšenou toxicitu z povrchově aktivní látky, zvýšenou cenu a zvýšenou velikost dávkové formy. Mimo to, jestliže se použilo dost povrchově aktivní látky, aby se dosáhla absorpce blízká maximálně dosažitelné, lze dosáhnout jen málo přidáním další povrchově aktivní látky.

Tedy se rozumí, že množství povrchově aktivní látky se musí vybrat jako dostatečné, aby se dosáhla absorpce maximální nebo téměř maximální bez použití více povrchově aktivní látky než je potřeba, aby se zamezilo nadbytečné toxicitě ceně a velikosti dávkové formy.

Kompozice v souladu s tímto vynálezem, ať jako emulsní předkondenzáty či jako emulze, se mohou použít pro podávání jakýmkoliv vhodným způsobem a formou, například orálně jako kapaliny či granule nebo v jednotkových dávkových formách, například ve formě tvrdých či měkkých želatinových kapslí, parenterálně nebo topicky, například pro aplikaci na kůži, například ve formě krému, pasty, mazání, gelu, masti, horkého zábalu, náplasti, zásypu, prášku, topicky použitelného spreje či podobně nebo pro oftalmologické použití ve formě očních kapek, krému nebo gelové formulace. Lze použít i lehce tekutých forem, například pro intralesionální injekce pro

léčení psoriasis, nebo je lze podávat rektálně. Komposice v souladu s tímto vynálezem jsou však primárně zamýšleny pro topické použití, včetně aplikací na kůži a oči.

Relativní proporce léku a jiných složek v komposicích podle tohoto vynálezu bude ovšem značně kolísat podle zvláštního typu dané komposice, například podle toho, zda je to emulsní předkondenzát či emulze, cestě podání a podobně. Relativní proporce budou také kolísat podle identity zvláštní funkce ingrediencí v komposici, například v případě složky povrchově aktivní látky v emulsním předkondenzátu podle toho, zda je povrchově aktivní látka použita pouze jako povrchově aktivní látka nebo současně jako povrchově aktivní látka i korozpouštědlo.

Relativní proporce se budou měnit podle zvláštních ingrediencí, které se použijí a na žádaných fyzikálních charakteristikách komposice produktu, například v případě komposice pro topické použití, zda to má být volně tekoucí kapalina či pasta. Stanovení funkčních proporcí v každém zvláštním případě bude obecně v mezích schopností odborníků. Všechny naznačené proporce a relativní hmotnostní poměry zde popsane se podle toho mají rozumět jako příklady a nikoliv jako omezující vynález v jeho nejširším aspektu.

Komposice pro topické použití vhodně obsahují jeden či více nosičů či ředidel a nebo jiných ingrediencí (například zahušťovadla, emulgátory, stabilizátory, zvlhčovadla, barviva a podobně.

Výběr přísad pro přípravu takových formulací bude ovšem

určen typem žádané formulace, jakož i zvláštních podmínek, které se mají ošetřovat, oblasti, která se má ošetřovat, a žádaného účinku. Některé podmínky se budou vhodněji ošetřovat hydrofobními komposicemi, to je komposicemi na bázi tuku, například komposicemi podle tohoto vynálezu obsahujícími jako nosičové médium petrolátovou mast nebo krém. Naopak komposice určené ošetřování jiných podmínek se budou vhodněji ošetřovat hydrofilními komposicemi, to je komposicemi podle tohoto vynálezu ve formě emulze či gelu typu olej ve vodě.

Zvlášť preferované komposice jsou komposice, ve kterých emulsní předkondenzát je dispergován ve farmaceuticky přijatelném nosiči či ředidle. Tyto komposice mohou mít, jak bylo řečeno, formu bezvodé nebo podstatně bezvodé emulze, to je obsahovat méně než 10 %, preferovaně méně než 5 % a nejpreferovaněji méně než 1 % vody.

Vhodné nosičové složky zahrnují například:

pevné uhlovodíky, například petrolátové gely, to je bílý petrolátum, ceresin a pevné parafiny, jakož i vosky včetně živočišných, rostlinných a syntetických vosků, jako jsou například spermacetový, karnaubský a včelí vosk,

kapalné uhlovodíky, například kapalné parafiny a estery mastných kyselin, jako je isopropylmyristát a cetylpalmitát,

netěkavé silikony, včetně silikonových olejů a past, a silikon-polyalkylen-oxidové kopolymery, například jak jsou známe a komerčně dostupné pod obchodními názvem Piroethicon.

Takové nosičové složky budou vhodně přítomné v komposi-

cích v množství až do asi 80 %, například od asi 5 do asi 70 %, výhodně od asi 25 do asi 60 % hmotnostních počítáno na celkovou hmotnost komposice.

Při použití vhodných individuálních nosičových ingrediencí nebo jejich směsí se mohou získat emulze v kapalně nebo polotuhé formě v závislosti na žádaných požadavcích pro topické použití.

Komposice pro topické použití mohou dále obsahovat jedno či více činidel upravujících konsistenci, například mikrokryсталické vosky, rostlinné oleje, jako jsou olivový olej, kukuřičný olej, a jádrový olej, a deriváty rostlinných olejů, včetně hydrogenovaných rostlinných olejů a částečných glyceridů rostlinných olejů, například v množství od asi 0.1 do asi 10 %, výhodně od asi 1 do asi 5 % hmotnostních počítáno na celkovou hmotnost komposice.

Takové komposice budou také vhodně obsahovat antioxi-dant, antibakteriální činidlo, stabilizátor a zlepšovač prů-niku pokožkou.

Mimo výše uvedeného tento vynález zabezpečuje způsob výroby farmaceutické komposice, jak byla definována shora. Tento způsob zahrnuje spojení jejích individuálních složek do těsné směsi a když je to žádoucí, kom-poundování získané komposice do jednotkové dávkové formy, například plněním ře-čené komposice do tvrdých či měkkých želatinových kapslí, nebo dispergováním komposice v nosiči, který může obsahovat vodu.

Preferované alkoholy k použití jako hlavní rozpouštědlo

pro lék jsou alkoholy teplotu varu nad 150°C a teplotou tání pod 40°C s rozpustností ve vodě nižší než 5 g na 100 g při 20°C . Zvláště preferované alkoholy jsou 1-oktyl, 2-oktyl, 1-decyl, 1-dodecyl, 1-tetradecyl, benzyl a fenetyl alkoholy.

Když se mají použít dva či více alkoholů, v preferované kombinaci je jeden vybrán z 1-oktyl, 2-oktyl, 1-decyl, 1-dodecyl, 1-tetradecyl a druhý je vybrán z benzyl a fenetyl alkoholů.

Preferované povrchově aktivní látky jsou reakční produkty přírodních olejů a ethylenglykolu, například polyoxyethylenglykolované přírodní či hydrogenované rostlinné oleje.

Zvláště preferované povrchově aktivní látky jsou polyoxyethylenglykolované hydrogenované ricinové oleje, včetně těch, které jsou uvedené v United States Pharmacopoeia a National Formulary, jako Polyoxyl a Polyoxyl 40 Hydrogenated Castor Oil.

Vynález bude úplněji pochopen podle následujících příkladů, které jsou ilustrativní, avšak neomezují komposice podle tohoto vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Do zkumavky se dalo:

cyklosporin 1.04 g,

1-oktylalkohol 2.5 g a

Polyoxyl 40 Hydrogenated Castor Oil 2.0 g.

Mícháním postupně vznikl čirý roztok.

Příklad 2

Do zkumavky se dalo:

cyklosporin 1.04 g,

1-oktylalkohol 2.5 g a

Polyoxyl 35 Castor Oil 1.0 g.

Mícháním postupně vznikl čirý roztok.

Příklad 3

Do zkumavky se dalo po zahřátí 1-dodecylalkoholu nad 25 °C:

cyklosporin 1.04 g,

1-dodecylalkohol 2.5 g a

Polyoxyl 35 Castor Oil 1.0 g.

Mícháním postupně vznikl čirý roztok.

Příklad 4

Do zkumavky se dalo:

cyklosporin 1.04 g,

1-oktylalkohol 1.0 g

benzylalkohol 0.25 g a

Polyoxyl 35 Castor Oil 1.0 g.

Mícháním postupně vznikl čirý roztok.

Příklad 5

Do zkumavky se dalo:

cyklosporin 1.04 g,

1-decylalkohol 1.0 g

benzylalkohol 0.25 g a

Polyoxyl 35 Castor Oil 1.0 g.

Mícháním postupně vznikl čirý roztok.

Příklad 6

Do zkumavky se dalo po zahřátí 1-dodecylalkoholu nad 25 °C:

cyklosporin 5.20 g,

1-dodecylalkohol 5.00 g

benzylalkohol 1.20 g a

Polyoxyl 35 Castor Oil 5.0 g.

Mícháním postupně vznikl čirý roztok.

Příklad 7

Do zkumavky se dalo po zahřátí 1-dodecylalkoholu nad 25 °C:

cyklosporin 1.04 g,

1-dodecylalkohol 1.00 g

fenetylalkohol 0.25 g a

Polyoxyl 35 Castor Oil 1.0 g.

Mícháním postupně vznikl čirý roztok.

V případě všech příkladů 1 až 7 vzniklý roztok se snadno dispergoval ve vodě, aby se vytvořila emulze, bez srážení cyklosporinu.

Roztok z příkladu 6 se plnil do tvrdých želatinových kapslí. Absorpce se srovnávala u lidských dobrovolníků s kapslemi Sandimmune (registrovaná ochranná známka), které jsou vedoucí značkou na světovém trhu a vyrábějí se podle US patentu 4,388,307. To se provádělo prováděním srovnávací studie biodostupnosti, ve které se kapsle požíly lidskými dobrovolníky, odebraly se vzorky krve a měřily se hladiny

cyklosporinu. Bylo zjištěno, že rozsah absorpce komposice příkladu 6 byl podstatně větší než z kapslí Sandimmune (registrovaná ochranná známka).

Roztoky z příkladů 1 až 7 jsou přímo použitelné jako kapky orální požití, nebo kapalina pro oftalmologické či topické použití.

Alternativně se mohou dále zpracovat různými způsoby dříve popsánymi včetně, například plnění do želatinových kapslí nebo tablet pro orální požití, nebo emulzí a jiných forem pro orální nebo topické použití.

Lze je například zpracovat do krému, masti či gelu a podobně v kombinaci s dalšími aditivy, například zahušťovadly, parafiny, atd., jak bylo dříve popsáno.

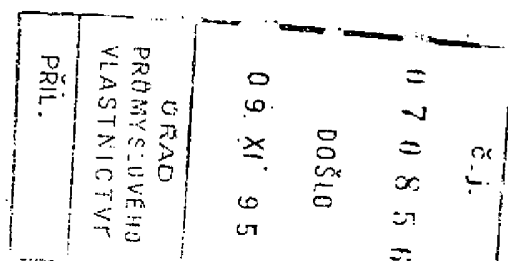
Uvedené příklady používají jako lék cyklosporin. Avšak podobné komposice lze připravit s jinými léky, které jsou rozpustné v alkoholech nebo v rozpouštědlových soustavách obsahujících alkoholy a povrchově aktivní látky.

Průmyslová aplikovatelnost

Z předcházejícího popisu bude zřejmé, že tento vynález poskytuje zlepšené farmaceutické komposice, které umožňují účinnější podávání a absorpci hydrofobních léků.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Farmaceutická komposice obsahující lék rozpuštěný v rozpouštědlové soustavě vyznačená tím, že řečená rozpouštědlová soustava obsahuje alespoň jeden alkohol, který má teplotu varu nad 100°C a rozpustnost ve vodě nižší než 10 g na 100 g při 20°C alespoň jednu povrchově aktivní látku.
2. Komposice podle nároku 1 vyznačená tím, že alkohol má teplotu varu nad 150°C a rozpustnost ve vodě nižší než 5 g na 100 g při 20°C .
3. Komposice podle nároku 1 nebo 2 vyznačená tím, že lék je hydrofobní.
4. Komposice podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3 vyznačená tím, že lék je nepolární peptid.
5. Farmaceutická komposice podle nároku 4 vyznačená tím, že peptid je monocyklický peptid.
6. Komposice podle kteréhokoliv z nároků 1 až 5 vyznačená tím, že lék je cyklosporin.
7. Komposice podle nároku 6 vyznačená tím, že lék je cyklosporin.



8. Komposice podle kteréhokoliv z nároků 1 až 7 vyznačená tím, že řečený alkohol má 6 až 16 uhlíkových atomů na molekulu.

9. Farmaceutická komposice podle nároku 8 vyznačená tím, že řečený alkohol má 7 až 14 uhlíkových atomů na molekulu.

10. Komposice podle nároku 9 vyznačená tím, že alkohol je vybrán z 1-oktyl, 2-oktyl, 1-decyl, 1-dodecyl, 1-tetradecyl, benzyl a fenetyl alkoholů.

11. Komposice podle nároku 10 vyznačená tím, že alkohol je vybrán z 1-decyl, 1-dodecyl a 1-tetradecyl alkoholů.

12. Komposice podle kteréhokoliv z nároků 1 až 10 vyznačená tím, že obsahuje dva či více takových alkoholů.

13. Komposice podle nároku 12 vyznačená tím, že jeden alkohol je vybrán z 1-oktyl, 2-oktyl, 1-decyl, 1-dodecyl, 1-tetradecyl a druhý je vybrán z benzyl a fenetyl alkoholů.

14. Komposice podle nároku 13 vyznačená tím, že jeden alkohol je vybrán z 1-decyl, 1-dodecyl, 1-tetradecyl a druhý je benzyl alkohol.

15. Komposice podle nároku 13 vyznačená tím, že jeden

alkohol je vybrán 1-decyl, 1-dodecyl, 1-tetradecyl a druhý je fenetyl alkohol.

16. Komposice podle kteréhokoliv z nároků 1 až 15 vyznačená tím, že množství takového alkoholu nebo alkoholů je alespoň 10 % hmotnostních rozpouštědlové soustavy.

17. Komposice podle nároku 16 vyznačená tím, že množství takového alkoholu nebo alkoholů je alespoň 20 % hmotnostních rozpouštědlové soustavy.

18. Komposice podle nároku 17 vyznačená tím, že množství takového alkoholu nebo alkoholů je alespoň 40 % hmotnostních rozpouštědlové soustavy.

19. Komposice podle nároku 18 vyznačená tím, že množství takového alkoholu nebo alkoholů je alespoň 60 % hmotnostních rozpouštědlové soustavy.

20. Komposice podle kteréhokoliv z nároků 1 až 19 vyznačená tím, že povrchově aktivní látka je polyoxyethylenglykolovaný přírodní či hydrogenovaný rostlinný olej.

21. Komposice podle nároku 20 vyznačená tím, že povrchově aktivní látka je polyoxyethylenglykolovaný přírodní či hydrogenovaný rostlinný olej.

22. Farmaceutická komposice podle kteréhokoliv z nároků 1 až 21 vyznačená tím, že je dispergovaná v nosiči.

23. Farmaceutická komposice podle nároku 22 vyznačená tím, že nosič obsahuje vodu.

24. Farmaceutická komposice podle kteréhokoliv z nároků 1 až 22 vyznačená tím, že když je dispergovaná v nosiči, ten tvoří emulzi.

25. Farmaceutická komposice podle kteréhokoliv z nároků 1 až 24 vyznačená tím, že je adaptovaná pro orální podávání.

26. Komposice podle kteréhokoliv z nároků 1 až 26 vyznačená tím, že je v kapalné formě.

27. Komposice podle kteréhokoliv z nároků 1 až 26 vyznačená tím, že je uzavřena v želatinové kapsli.

28. Farmaceutická komposice podle kteréhokoliv z nároků 1 až 25 vyznačená tím, že je vyrobena ve formě tablety.

29. Komposice podle nároků 1 až 24 vyznačená tím, že je adaptovaná pro oftalmologické použití.

30. Komposice podle nároku 29 vyznačená tím, že je ve formě prášku, kapaliny, krému, masti nebo spreje.

31. Komposice podle kteréhokoliv z nároků 1 až 20 vyznačená tím, že je adaptovaná pro parenterální použití.