P0300189

LIPID HORDOZÓ KÉSZÍTMÉNY

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Kivonat

A találmány bioaktív anyag szabályozott felszabadítására alkalmas lipid hordozó készítményre vonatkozik, amely legalább egy poláros lipidet, mégpedig foszfatidil-etanol-amint, vagy monhexazil--ceramidot, továbbá etanolt tartalmaz, amely hordozó készítmény vizes környezetben megmaradó kohézív szerkezet kialakítására képes. A találmány kiterjed a fenti lipid hordozóra és a hordozóban oldott vagy diszpergált bioaktív anyagot tartalmazó készítményre is.

2003 JÚL 7.

P0300189

LIPID HORDOZÓ KÉSZÍTMÉNY

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány biológiailag aktív anyagok in vivo nyújtott felszabadítására alkalmas új lipid hordozó készítményre vonatkozik.

Számos hatóanyag típusnál, mint a neuroleptikus, antidepresszív, antipszichotikus, antibiotikus, antimikrobiális, antidiabetikus vagy Parkinson-kór ellenes hatóanyagok, nagy problémát jelent az in vivo depó készítmények előállítása. Sokféle hormon és peptid, például növekedési hormon vagy inzulin esetében, továbbá citosztatikus hatóanyag esetében sem állnak rendelkezésre megfelelő depó készítmények.

Jelenleg sokféle, a szakirodalomban jól ismert hatóanyag szabályozott és különösen nyújtott felszabadítására alkalmas bejuttató rendszer van a piacon. Számos példa van polimer rendszereken alapuló depórendszerekre, amelyekből a hatóanyag — nem biodegradálható mátrixból — diffúzióval vagy a mátrix biodegradálódása útján szabadul fel vagy — vízoldható polimerek esetében — a polimer biológiai nedvekben történő oldódása útján szabadul fel. A nem biodegradálható polimerek a testben nem mennek át jelentős változáson. Ezeket gyakran használják inplantátumokban, amelyeket gyakran sebészeti úton kell eltávolítani. A biodegradálható polimerek a beültetés helyén irritációt okozhatnak. Ugyanez a helyzet vízoldható polimerek esetében a testben történő oldódás vagy degradáció folyamán. A polimer rendszerek azon általános hátránya amellett, hogy irritációt okozhatnak, ezek bekeverési kapacitása sok esetben csekély, és ezért alkalmazásuk a nagyon hatásos hatóanyagokra korlátozódik. A gyakorlatban problémát jelent, hogy sokféle polimerre van szükség a különböző hatóanyagok bekeveréséhez

és az ezek bekeverési koncentrációjával és felszabadulási feltételeivel kapcsolatos követelmények kielégítéséhez.

Az olajos lipid rendszereket, mint a triglicerid-olajokkal, az úgynevezett fixált olajokkal (USP XXIII) alkotott oldatok vagy szuszpenziók, szintén használják hatóanyagok nyújtott felszabadítására. Ezen rendszerek hátránya, hogy csak korlátozott számú vegyület keverhető össze például olyan hatóanyagokkal, amelyek zsírsavas acilcsoportokkal prodrugokká vannak észterezve, és amelyekből az ilyen vegyületek felszabadulási sebessége nem befolyásolható. Ebből következik, hogy ezen rendszerek parenterális depórendszerként való használhatóssága korlátozott. Más nem diszpergált lipid hordozók, azaz olajos hordozók alkalmazása gyógyászati termékekben nagyon korlátozott. Az ilyen rendszerek orális beadásra történő alkalmazása a lipidrendszerek önemulgeáló tulajdonságán és a hatóanyagnak a gyomor-bélrendszerben azonnali felszabadulásán alapul.

Az olajokon és olajos hordozókon kívül szóbajövő egyéb rendszerek a diszperziók, például a lipid emulziók vagy liposzómák, amelyekből intravénás beadás után a hatóanyag nyújtott felszabadulása csak korlátozottan megy végbe. Azonban az intramuszkulárisan vagy szubkután injektált liposzómák szakirodalmában leírtak nyújtott felszabadulást biztosító rendszereket, azonban felismerték, hogy ezek kapszulázási kapacitása csekély és tárolási stabilitása gyenge.

A diszperziókkal kapcsolatos hátrányok elkerülése céljából számos termodinamikailag stabil lipidrendszert fejlesztettek ki. Azonban ezek víz és amfifil lipidek kölcsönhatásán alapultak, amelyek stabil folyékony kristályos fázist képeztek. Azonban ezeket a rendszereket gyógyszerészeti alkalmazásra csak nagyon korlátozottan találták használhatónak.

A WO 84/02076 számú nemzetközi közzétételi iratban (Fluidcarbon International) amfifil anyagokat tartalmazó szabályozott felszabadulású készítményeket ismertettek, amely amfifil anyagok vízzel vagy vizes rendszerekkel történő érintkezéskor köbös folyékony kristályos fázist képesek képezni alkalmasak, mint a monogliceridek, a tojássárga foszfolipidek, és a galaktolipidek.

A WO 95/34287 számú nemzetközi közzétételi iratban (GS Development AB) biológiailag aktív anyagok lassú felszabadítására alkalmas, diacil-glicerinen, foszfolipiden és egy poláros folyadékon alapuló készítményeket írtak le, amelyek együtt jól meghatározott micelláris vagy folyadékkristályos rendszereket alkotnak.

A WO 92/05771 számú nemzetközi közzétételi iratban (Kabi Pharmacia AB) mátrixot alkotó lipidrészecskéket ismertettek, amelyek olyan bioaktív anyagok hordozójaként használhatók, amelyekből vizes rendszerekkel való kölcsönhatáskor spontán lipidrészecskék képződnek. Ez a mátrix legalább két lipid komponenst tartalmaz, az egyik poláros és amfifil, a másik nem poláros. A lipid komponensek egyikének kettősréteg-képzőnek is kellene lennie. Ez a rendszer vízben önmagától diszpergálódik, így a bekevert bioaktív vegyület gyorsabb felszabadulását biztosítja.

A 4 610 868 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás (The Liposome Company, Inc) lipidmátrix-hordozókra, azaz LMC-kre vonatkozik, amely bioaktív anyagok in vivo vagy in vitro nyújtott felszabadulását biztosítják. Az LMC-ket körülbelül 500 nm és körülbelül 100 000 nm közötti átmérőjű glubuláris szerkezetekként írták le, amelyek egy hidrofób vegyületet és egy amfipatikus vegyületet tartalmaznak. Ezeket a globuláris szerkezeteket bonyolult eljárással állították elő, amely a lipidkeverék szerves oldószerben törté-

nő oldását, a szerves oldat vizes fázisba történő keverését és a szerves oldószer elpárologtatását foglalta magában.

Az 5 912 271 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás (Astra AB) egy vagy több helyi érzéstelenítőszert, egy poláros lipidet, egy triacil-glicerint és adott esetben vizet tartalmazó helyileg beadható új gyógyszerkészítményre vonatkozik, ahol a poláris lipid előnyösen szfingolipid vagy galaktolipid, mint a tejből és tojássárgájából származó szfingolipidek, amelyeket a példákban használtak.

A WO 95/20945 számú nemzetközi közzétételi iratban (Karlshams Lipidteknik AB) egy folytonos lipid fázist és egy poláros lipidet tartalmazó lipofil hordozókészitményre vonatkozik, amely galaktolipid legalább 50 %-ban digalaktozil-diacilglicerineket tartalmaz egy nem poláros lipiddel és adott esetben egy poláros oldószerrel kombinálva.

Tehát továbbra is fenn áll az igény olyan gyógyászati hordozó rendszer iránt, amellyel a polimer rendszerek vagy a vizet tartalmazó lipidrendszerek hátrányai kiküszöbölhetők, de sokféle különböző kémiai és fizikai tulajdonságú gyógyszer hatóanyag nyújtott felszabadulását teszi lehetővé megfelelő bekeverési kapacitással kombinálva.

A mellékelt ábrák közül az 1. ábrán a találmányunk szerinti hordozórendszerből brómtimol-kékkel, mint jelzőanyaggal kapott kioldódási profilok láthatók,

a 2. ábrán a találmányunk szerinti hordozórendszerből safranin-O-val, mint jelzőanyaggal kapott kioldódási profilok láthatók.

Arra a meglepő felismerésre jutottunk, hogy az alábbiakban bemutatásra kerülő lipid hordozó készítmény olyan tulajdonsággal rendelkezik, amelynek alapján kohézív szerkezetét a belekevert vegyületekkel együtt képes megőrizni vizes környezetben, ezért a belekevert biológiailag aktív anyag szabályozott felszabadítására, például

nyújtott felszabadítására használható. A találmányunk szerinti lipid hordozó lipidjei lipid komponenseken alapulnak, amelyek a humán sejtek és membránok jelentős komponensei vagy a humán étrendben jelentős mennyiségben jelen vannak. Ez azt jelenti, hogy az említett lipidek a humán szövetekkel biokompatibilisek és a megfelelő endogén lipidekkel azonos úton metabolizálnak.

Találmányunk biaktív anyagok szabályozott felszabadítására alkalmas lipid hordozó készítményre vonatkozik, amely legalább egy triglicerid-olajat és legalább egy poláros lipidet, mégpedig foszfatidil-etanol-amint, vagy monohexazil-ceramidot, tovább etanolt tartalmaz, amely hordozó készítmény vizes környezetben is megmaradó kohézív szerkezet képzésére alkalmas.

Találmányunk egyik előnyös kiviteli alakjában a poláris lipid acilcsoportjai, amelyek azonosak vagy különbözőek lehetnek, előnyösen 12-28 szénatomos telítetlen vagy telített zsírsavakból vagy hidroxi-zsírsavakból származnak.

A foszfatidil-etanol-amin bármelyik növényi olaj lecitinanyagából kinyerhető, mint a szójalecitin, repcemaglecitin, napraforgólecitin, gabonalecitin, gyapotmaglecitin, de állati forrásokból is származhat, mint a tojássárgája, a tej (vagy más tejtermék), állati szervek vagy anyagok (agy, lép, máj, vese, eritrociták) vagy bármilyen más a szakember számára nyilvánvaló forrásból, de gyakorlati szempontok miatt előnyösen szójalecitinből vagy tojássárgájából állítjuk elő. A foszfatidil-etanol-amin, azaz a PE kémiai szerkezete a (I) általános képlettel irható le, a képletben R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül adott esetben helyettesített zsírsavmaradék.

Találmányunk egy előnyös kiviteli alakja szerint a foszfatidil--etanol-amin tojás-PE, vagy dioleil-PE.

A monohexozil-ceramidot, azaz CMH-t néha monoglikozil-ceramidnak vagy cerebroszidnak is nevezik, ez lehet szintetikus eredetű vagy tejből (vagy más tejtermékből), állati szervekből vagy anyagokból (agy, lép, máj, vese, eritrociták) vagy növényi forrásokból állítható elő. Gyakorlati megfontolásból a monohexozilceramidot előnyösen tejből vagy más tejtermékből állítjuk elő. A tejsavó koncentrátumból származó CMH-ban az amid nitrogénjéhez kapcsolódó zsírsav acillláncának nagy része 22:0, 23:0 és 24:0 összetételű. A növényi forrásból származó CMH-ban az amid-nitrogénhez kapcsolódó zsírsav acillláncainak nagyrésze 2-hidroxi-zsírsav. A monohexozil--ceramid, a CMH kémiai szerkezete a (II) általános képlettel írható le, a képletben R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül adott esetben helyettesített zsírsavmaradék.

A nem poláros triglicerid-olaj, vagy más szóval triacilglicerin, a találmányunk szerinti lipid hordozó készítményben előnyösen olyan triglicerid-olaj, amelyben az acilcsoprotok 8-22 szénatomos telítetlen vagy telített zsírsavakból vagy hidroxi-zsírsavakból származnak. A triglicerid-olaj a természetes növényi olajok közül választható, ilyenek például a szójababolaj, szezámolaj, pálmaolaj (frakcionált pálmaolajok), pórsáfrányolaj, primulaolaj, napraforgóolaj, repcemagolaj, lenmegolaj, gabonaolaj, gyapotmagolaj, mogyoróolaj, olívaolaj, ricinusolaj (vagy frakcionált ricinusolaj, például triricineolin), azonban nem korlátozódik ezekre, továbbá a félig szintetikus olajok, mint a közepes lánchosszúságú triglicerid-olaj (amelyet frakcionált kókuszolajnak is neveznek), acetilezett monogliceridolajok, azonban nem korlátozódik ezekre, vagy az állati eredetű olajok, ilyenek például a vajolaj, halolaj, azonban nem korlátozódik ezekre, vagy ezen három csoporthoz tartozó olajok bármilyen keveréke. Rendszerint a triglicerid-olajat előnyösen szójababolaj, szezámmagolaj, közepes

lánchosszúságú triglicerid-olaj, ricinusolaj vagy ezek keveréke közül választjuk.

A találmányunk szerinti lipid hordozó rendszer nyújtott felszabadulást biztosító függ a lipid összetételétől, és ez a lipid komponensek arányának megválasztásával szabályozható. Ezen arányok megválasztásával optimalizálható az adott bioaktív anyag bekeverhetősége vagy a keverék viszkozitása. Szubkután, intramuszkuláris vagy intradermális injekcióban beadható vagy orális, okuláris, dentális vagy dermális beadásra alkalmas lipid hordozó készítmény előállítása céljából a lipid alkotórészeket az alábbi arányban használjuk: nem poláros lipidek 60-98 %, poláros lipidek 0,1-40 % és etanol 0,1-30 %. Injektálható készítmény előállításához előnyösen szobahőmérsékleten folyékony trigliceridet használunk.

Találmányunk tehát kiterjed az olyan lipid hordozóra is, amely 60-98 tömeg% trigliceridet tartalmaz, 0,1-40 tömeg% legalább egy poláros lipiddel, mégpedig foszfatidil-etanol-aminnal vagy monohexozil-ceramiddal, továbbá 0,1-30 tömeg% etanollal kombinálva.

A lipid hordozó speciális tulajdonságaitól függően állítjuk be a poláros lipid tartalmat. A lipid hordozó teljesítménye vizes környezetben függ a választott trigliceridtől, az etanoltartalomtól, és az adott esetben jelenlévő adalékanyagtól. Egy nagy etanoltartalmú lipid hordozó készítményben a poláros lipidtartalomnak is magasnak kell lennie, hogy a hordozó kohézív maradjon a vizes oldatban.

Találmányunk különösen olyan lipid hordozóra vonatkozik, amelyben a foszfatidil-etanol-amin-, azaz PE-tartalom a teljes hordozó készítmény tömegére vonatkoztatva 5-40 %, előnyösen 10-25 %.

Találmányunk egy másik előnyös kiviteli alakja olyan lipid hordozóra vonatkozik, amelyben a monohexozil-ceramid-, azaz CMH-tartalom a teljes hordozó készítmény tömegére vonatkoztatva

0,1-25 tömeg%, előnyösen 0,3-10 tömeg%. Az a tény, hogy a PE-hez viszonyítva a CMH tartalom általában kisebb, annak tudható be, hogy a CMH hatékonyabban biztosítja a lipid hordozó kohézív szerkezetét vizes oldatban.

Egy vagy több adalékanyag, például glicerin, poletilén-glikolok, propilén-glikol, zsíralkoholok, szterolok, monogliceridek, tetraglikol, propilén-karbonát vagy polietilén-oxid és polipropilén-oxid kopolimerek vagy ezek keveréke is keverhető a hordozóba, a teljes hordozó készítmény teljes tömegére vonatkoztatva körülbelül 30 tömeg% mennyiségben. Ezek az adalékanyagok az oldódási tulajdonságok javítására és a hordozó fizikai tulajdonságainak megváltoztatására alkalmasak. A fizikai tulajdonságok, mint a polaritás és a viszkozitás megváltoztatásával a hordozó felszabadulási profilja módosítható. Bármilyen más további adalékanyag is használható, amely a hordozóba keverhető és nem befolyásolja negatívan a hatóanyagot vagy annak felszabadulását.

A találmányunk szerinti különböző lipid készítmények közös tulajdonsága a hordozó készítmény koherens megjelenése, amikor különböző vizes közeggel kerül érintkezésbe. Ezt sokféle vizes fázisnál megfigyeltük, mint a desztillált víz, 0,1 mol/l sósavoldat (pH 1), 0,1 mol/l nátrium-hidroxid-oldat (pH 13), pufferoldat, amely az emberi vér és a szövetközi folyadék sókoncentrációját és kémhatását utánozza (20 mmol/l Hepes, 150 mmol/l nátrium-klorid, 0,01 tömeg% nátrium-azid pH 7,4), a humán gyomorsav sókoncentrációját, kémhatását és pepszin koncentrációját utánzó oldatok (2,0 nátrium-klorid, 3,2 g pepszin, 80 ml 1 mól/l koncentrációjú sósavoldat, 1000 ml-re feltöltve desztillált vízzel) vagy savas sóoldat (70 mmol/l nátrium-klorid pH 1,0). Az a tény, hogy a találmányunk szerinti hordozó készítmény megőrzi kohézív, gyakran gélszerű megjelenését és

szerkezetét, amikor a fent ismertetettekhez hasonló különböző vizes fázisokba önjük vagy helyezzük, lehetővé teszi szabályozott felszabadulású hordozó készítményként történő alkalmazását számos különböző esetekben.

Találmányunk kiterjed egy fent ismertetett lipid hordozó alkalmazására injekcióban beadható depó készítmény vagy egy bioaktív anyag szabályozott in vivo felszabadítására alkalmas készítmény előállítására. A beadást előnyösen szubkután, intramuszkuláris vagy intradermális injekcióban végezzük.

A találmányunk szerinti parenterális depó készítményekként történő alkalmazás a fentiek alapján kézenfekvő, de más alkalmazások is kézenfekvőek a szakember számára. A hordozó használható például hatóanyagok orális beadására. A vizes oldatban a humán gyomornedveket utánzó koherens megjelenés miatt előnyösen olyan alkalmazások jöhetnek számításba, amelynél a hordozó a hatóanyagot megvédi a gasztrikus környezetben. A találmányunk szerinti lipid hordozó egy további lehetséges alkalmazása orális készítményekben a hatóanyag ízének elfedése. Találmányunk egy speciális kiviteli alakja a találmányunk szerinti lipid hordozó alkalmazására vonatkozik bioaktív anyag szabályozott in vivo felszabadítására alkalmas orális készítmény előállítására.

A szakember számára kézenfekvőek és szintén alkalmazhatók lassú felszabadulású okuláris és dentális készítmények, továbbá egyéb helyi készítmények is, mint a dermálisan alkalmazott gélek és kenőcsök, a nyálkahártyán keresztül helyileg beadott készítmények, valamint egyéb alkalmazások, ahol a gyógyszerkészítményekben olajokat használunk. Találmányunk kiterjed a lipid hordozó fent ismertetett alkalmazására bioaktív anyag szabályozott in vivo felsza-

badítására alkalmas okuláris, dentális és dermális készítmények előállítására is.

A gyógyszeriparban általánosan elterjedtek a depókészítmények. Találmányunk kiterjed egy bioaktiv anyag szabályozott felszabadítására alkalmas gyógyszerkészítményre is, amely a következőket tartalmazza: a) lipid hordozó, amely legalább egy triglicerid-olajat tartalmaz legalább egy poláros lipiddel, mégpedig foszfatidil-etanol-aminnal vagy monohexozil-ceramiddal, továbbá etanollal kombinálva, amely hordozó olyan kohézív szerkezet kialakítására képes, amely vizes közegben megmarad és b) bioaktív anyag, amely az említett hordozóban oldva vagy diszpergálva van.

A találmányunk szerinti gyógyszerkészítmény különös jellemzője, hogy a lipid hordozó a bioaktív anyag mellett a hordozó teljes tömegére számítva 60-98 tömeg% trigliceridet tartalmaz 0,1-40 tömeg% legalább egy foszfatidil-etanol-aminnal vagy monohexozil-ceramiddal, továbbá 0,1-30 tömeg% etanollal kombinálva.

A találmányunk szerinti gyógyszerkészítmény ezen túlmenően egy vagy több adalékanyagot tartalmazhat, ezek glicerin, polietilénglikolok, propilén-glikol, zsíralkoholok, szterolok, monogliceridek, tetraglikol, propilén-karbonát vagy polietilén-oxid és polipropilén-oxid kopolimerei vagy ezek keverékei.

A találmányunk szerinti hordozó alkalmazása egyáltalán nem korlátozódik a hordozónak a bioaktiv anyagot oldó képességére. A hordozó félig szilárd állagának következtében, amely előállítható, a hordozóban szilárd kristályos és amorf szerkezetek homogénen eloszlathatók és szuszpendálhatók és ezek ülepedése tároláskor megelőzhető.

A bioaktív anyag olyan biológiailag hatásos anyagként határozható meg, amely humán vagy állatorvosi gyógyászatban, kozmetikumokban, élelmiszerben és mezőgazdaságban alkalmazható.

Találmányuk különösen olyan gyógyszerkészítményekre vonatkozik, amelyben a bioaktív anyag neuroleptikum, antidepresszáns, antipszichotikum, antibiotikum, mikróba ellenes szer, tumorellenes szer vagy Parkinson-kór ellenes szer, hormon, ásványianyag vagy vitamin.

Az alábbi példákban a különböző foszfatidil-etanol-amin és szfingolipid anyagok lipid hordozó készítményekben történő alkalmazását, továbbá annak szükségességét szemléltetjük, hogy a hordozóba etanolt kell adagolni a koherens szerkezet kialakításához. A gyógyszerkészítményeket is bemutatjuk.

A példákban a következő anyagokat használjuk: etanol 99,5 % (Kemetyl AB, Svédország);

pH 7,4 kémhatású pufferoldat, amely a következőket tartalmazza: 20 mmol/l Hepes, 150 mmol/l nátrium-klorid, 0,01 tömeg% nátrium-azid;

MCT-olaj (közepes lánchosszúságú triglicerid-olaj, Croda Oleochemicals, Anglia), amelyet a példákban hordozó készítményként használunk.

Foszfatidil-etanol-amint tartalmazó hordozó készítményekre vonatkozó példák.

Az MCT-olaj/PE/etanol hordozó készítményekben a relatív arányokat, azaz az RP-t minden készítményben tömeg%-ban adunk meg. A példákban a következő PE készítményeket használjuk:

Dipalmitoil-PE (CHEMI S. p. A. Olaszország);

Disztearoil-PE (CHEMI S. p. A. Olaszország);

Dioleoil-PE (CHEMI S. p. A. Olaszország);

A tojás-PE-t tojássárgájából állítjuk elő kromatográfiás frakcionálással 95 %-os tisztaságban (Scotia LipidTeknik AB, Svédország).

1. Összehasonlító példa

Dipalmitoil-PE

Egy lezárt 10 ml-es üvegampullában 1,7372 g MCT-olajat összekeverünk 0,1990 g DPPE-vel és 0,0620 g etanollal. A keveréket 80 °C-on 10 percig keverjük, nem válik homogénné. Amikor visszahűtjük szobahőmérsékletre, látható DPPE aggregátumokat tartalmazó tejszerű olajos fázis képződik. RP: 86,9/10,0/3,1.

2. Összehasonlító példa

Disztearoil-PE

Egy lezárt 10 ml-es üvegampullában 1,6357 g MCT-olajat összekeverünk 0,2944 g DSPE-vel és 0,0418 g etanollal. A keveréket 80 °C-on 10 percig keverjük, nem válik homogénné. Amikor visszahűtjük szobahőmérsékletre, látható DSPE aggregátumokat tartalmazó tejszerű olajos fázis képződik. RP: 83,0/14,9/2,1.

3. Példa

Dioleoil-PE

Egy lezárt 10 ml-es üvegampullában 1,6180 g MCT-olajat összekeverünk 0,1862g DOPE-vel és 0,0545 g etanollal. A keveréket 80 °C-on 10 percig keverjük, nem válik homogénné. Amikor visszahűtjük szobahőmérsékletre, látható DOPE aggregátumokat tartalmazó tejszerű olajos fázis képződik. RP: 87,1/10,0/2,9.

4. Példa

Tojás-PE

Egy lezárt 10 ml-es üvegampullában 2,5633 g MCT-olajat összekeverünk 0,4632 g tojás-PE-vel és 0,0656 g etanollal. A keveréket 80 °C-on 10 percig keverjük, átlátszó homogén olajos fázis képződik. Amikor visszahűtjük szobahőmérsékletre, makroszkóposan

homogén, félig szilárd állapotú zavaros olajos fázis képződik. Amikor pufferoldatba helyezzük, az olajos fázis koherens marad. RP: 82,9/15,0/2,1.

5. Összehasonlító példa

Tojás-PE etanol nélkül

Egy lezárt 10 ml-es üvegampullában 2,6177 g MCT-olajat összekeverünk 0,4620 g tojás-PE-vel. A keveréket 80 °C-on 10 percig keverjük, homogén olajos fázis képződik. Amikor szobahőmérsékletre visszahűtjük, kétfázisú rendszer képződik. Az egyik fázis félig szilárd állapotú és a másik fázis folyékony olaj. RP: 85,0/15,0/0.

Meglepő módon makroszkopikusan, azaz szabad szemmel nem észleljük a hordozó homogén megjelenését és koherens tulajdonságát vizes oldatba helyezve az összes vizsgált foszfatidil-etanol-amin (PE) anyagnál. Ezt eddig csak a tojás-PE-t és a szintetikus dioleol-PE-t tartalmazó keverékeknél észleltük.

Szfingolipid anyagokat tartalmazó hordozó készítményekre vonatkozó példák.

Az alábbi példákban a hordozóba kevert monohexozil-ceramid, azaz CMH más szfingolipid anyagokhoz viszonyítottan egyedülálló tulajdonságát mutatjuk be.

Az MCT-olaj/szfingolipidek/etanol hordozó komponensek relatív aránya, azaz az RP minden készítmény esetén tömeg%-ban van megadva. A következő szfingolipid vegyületeket használjuk a példákban:

CMH (monohexozil-ceramid) savókoncentrátumból kromatográfiás frakcionálással > 98 %-os tisztaságban előállítva (Scotia LipidTeknik AB);

CDH (dihexozil-ceramid) savókoncentrátumból kromatográfiás frakcionálással > 98 %-os tisztaságban előállítva (Scotia LipidTeknik AB);

m-SL, tej-szfingolipidek, amelyek a következőket tartalmazzák: körülbelül 70 % szfingomielin, 10 % CMH, és 10 % CDH, savókoncentrátumból kromatográfiás frakcionálással előállítva (Scotia LipidTeknik AB);

szfingomielin, savókoncentrátummal előállítva kromatográfiás frakcionálással > 99 %-os tisztaságban (Scotia LipidTeknik AB).

6. Példa

CMH

Egy lezárt 10 ml-es üvegampullában 1,8496 g MCT-olajat összekeverünk 0,0600 g CMH-val és 0,1045 g etanollal. A keveréket 80 °C-on 10 percig keverjük, így homogén olajos fázis képződik. Amikor visszahűtjük szobahőmérsékletre, makroszkóposan homogén, félig szilárd állapotú zavaros olajos fázis képződik. Amikor pufferoldatba helyezzük, az olajos fázis koherens marad. RP: 91,8/3,0/5,2.

7. Összehasonlító példa

CMH etanol nélkül

Egy lezárt 10 ml-es üvegampullában 1,9579 g MCT-olajat összekeverünk 0,0604 g CMH-val. A keveréket 80 °C-on 10 percig keverjük, így homogén olajos fázis képződik. Amikor visszahűtjük szobahőmérsékletre kétfázisú rendszer képződik. Az egyik fázis félig szilárd állapotú, a másik fázis folyékony olaj. RP: 97,0/3,0/0.

8. Összehasonlító példa

CDH

Egy lezárt 10 ml-es üvegampullában 1,8025 g MCT-olajat összekeverünk 0,0589 g CDH-val és 0,0985. A keveréket 80 °C-on

10 percig keverjük, így homogén olajos fázis képződik. Amikor visszahűtjük szobahőmérsékletre, kétfázisú rendszer képződik. Az egyik fázis félig szilárd állapotú, a másik fázis folyékony olaj. RP: 92,0/3,0/5,0.

9. Összehasonlító példa

m-SL

Egy lezárt 10 ml-es üvegampullában 2,0280 g MCT-olajat összekeverünk 0,0662 g tej-szfingolipidekkel és 0,1185 g etanollal. A keveréket 80 °C-on 10 percig keverjük, így tiszta homogén olajos fázis képződik. Amikor visszahűtjük szobahőmérsékletre, az MCT-olajban üledékként inhomogén olajos tej-szfingolipid fázis képződik. RP: 91,7/3,0/5,4.

10. Összahasonlító példa

Szfingomielin

Egy lezárt 10 ml-es üvegampullában 2,0606 g MCT-olajat összekeverünk 0,0671 g szfingomielinnel és 0,1098 etanollal. A keveréket 80 °C-on 10 percig keverjük, így tiszta homogén olajos fázis képződik. Amikor visszahűtjük szobahőmérsékletre az MCT-olajban inhomogén tejszerű olajos szfingomielin fázis üledék képződik. RP: 92,1/3,0/4,9.

Monohexazil-ceramidot és különböző adalékanyagokat tartalmazó hordozókészítményekre vonatkozó példák.

A következő példákban bemutatjuk egy adalékanyag bekeverését a találmányunk szerinti hordozóba. Egy lezárható 10 ml-es üvegampullába különböző adalékanyagokat mérünk be különböző triglicerid olajok, CMH és etanol keverékéhez. A CMH megegyezik a 6. példa szerintivel. A triglicerid-olaj/CMH/etanol/adalékanyag hordozókomponensek relatív arányát, azaz az RP-t minden készítmény

esetében tömeg%-ban adjuk meg. Az alábbi példákban a következő olajokat és adalékanyagokat használjuk:

Ricinus olaj (Apoteksbolaget, Svédország);

Extrahált ricinus olaj (triricineolin), RRR ricinus olajból (Karlshamns AB, Svédország) előállítva (Scotie LipidTeknik AB);

Szezámmagolaj (Croda Oleochemicals, Anglia);

Glicerin 99,8 % (Apoteksbolaget, Svédország);

Polietilén-glikol 400 szintézishez (KEBO Lab AB, Svédország);

Polietilén-glikol 1000 szintézishez (KEBO Lab AB, Svédország);

Polietilén-glikol 3000 szintézishez (KEBO Lab AB, Svédország);

Propilén-glikol, tisztasága > 99,5 % (KEBO Lab AB, Svédország);

Sztearil-alkohol, tisztasága > 96 % (KEBO Lab AB, Svédország);

Koleszterin (Genzyme, Anglia);

Monoglicerid, frakcionált Akoline MCM-ből (Karlshamns AB, Svédország) előállítva (Scotia LipidTeknik AB);

Tetraglikol (Sigma-Aldrich AB, Svédország);

Propilén-karbonát tisztasága 99 % (Sigma-Aldrich AB, Svédország);

Lutrol F68 (Poloxamer 188) (BASF, Németország).

11. Példa

Glicerin

1,8907 g MCT-olajat összekeverünk 0,0735 g CMH-val, 0,1274 g etanollal és 0,3931 g glicerinnel. RP: 76,1/3,0/5,1/15,8.

12. Példa

Glicerin

1,7984 g triricineolint összekeverünk 0,0697 g CMH-val, 0,1254 g etanollal és 0,4413 g glicerinnel. RP: 73,9/2,9/5,2/18,1.

13. Példa

PEG 400

2,3015 g triricineolint összekeverünk 0,0893 g CMH-val, 0,2979 g etanollal és 0,2981 g polietilén-glikol 400-zal. RP: 77,1/3,0/10,0/10,0.

14. Példa

PEG 1000

1,5480 g triricineolint összekeverünk 0,0599 g CMH-val, 0,1992 g etanollal és 0,1975 g polietilén-glikol 1000-rel. RP: 77,2/3,0/9,9/9,9.

15. Példa

PEG 3000

1,4735 g triricineolint összekeverünk 0,0534 g CMH-val, 0,0955 g etanollal és 0,1834 g polietilén-glikol 3000-rel. RP: 81,6/3,0/5,3/10,2.

16. Példa

Propilén-glikol

1,5014 g triricineolint összekeverünk 0,0542 g CMH-val, 0,0906 g etanollal és 0,1756 g propilénnel. RP: 82,4/3,0/5,0/9,6.

17. Példa

Sztearil-alkohol

1,6449 g triricineolint összekeverünk 0,0593 g CMH-val, 0,1068 g etanollal és 0,1965 g sztearil-alkohollal. RP: 81,9/3,0/5,3/9,8.

18. Példa

Sztearil-alkohol

1,6752 g szezámolajat összekeverünk 0,0613g CMH-val, 0,0995 g etanollal és 0,2038 g sztearil-alkohollal. RP: 82,1/3,0/4,9/10,0.

19. Példa

Koleszterin

2,6898 g MCT-olajat összekeverünk 0,1194 g CMH-val, 0,1467 g etanollal és 0,0309 g koleszterinnel. RP: 90,1/4,0/4,9/1,0.

20. Példa

Koleszterin

2,4572 g MCT-olajat összekeverünk 0,2315 g CMH-val, 0,1480 g etanollal és 0,0587 g koleszterinnel. RP: 84,9/8,0/5,1/2,0.

21. Példa

Monoglicerid

1,7013 g triricineolint összekeverünk 0,0615 g CMH-val, 0,2067 g etanollal és 0,1076 g monogliceriddel. RP: 81,9/3,0/10,0/5,2.

22. Példa

Tetraglikol

1,5517 g triricineolint összekeverünk 0,0600 g CMH-val, 0,1948 g etanollal és 0,1988 g tetraglikollal. RP: 77,4/3,0/9,7/9,9.

23. Példa

Polipropilén-karbonát

1,5410 g triricineolint összekeverünk 0,0591 g CMH-val, 0,2003 g etanollal és 0,2067 g polipropilén-karbonáttal. RP: 76,8/2,9/10,0/10,3.

24. Péda

Lutrol F68

1,6665 g ricinusolajat összekeverünk 0,0552 g CMH-val, 0,0920 g etanollal és 0,1246 g Lutrol F68-cal. RP: 86,0/2,8/4,7/6,4.

A keverékeket 75-85 °C-on 10 percig keverjük, így homogén olajos fázis képződik. Amikor a keverékeket szobahőmérsékletre

visszahűtjük, minden esetben makroszkopikusan homogén félig szilárd állapotú zavaros olajos fázis képződik. Amikor pufferoldatba helyezzük, az összes olajos fázis koherens marad. A CMH-t, triglicerid-olajat, etanolt és adott esetben egy adalékanyagot tartalmazó hordozó makroszkóposan homogén megjelenését és ugyanennek koherens tulajdonságát vizes oldatokba helyezve nem észleljük a vizsgált egyéb szfingolipid anyagoknál.

Gyógyszerkészítmény példák

A gyógyszerkészítményekre vonatkozó alábbi példákban az alábbi anyagokat használjuk a fent említetteken túlmenően:

Szójababolaj (Karlshamns AB, Svédország);

MCT-olaj (közepes lánchosszúságú triglicerid-olaj) (Karlshamns AB, Svédország);

Ricinusolaj (Karlshamns AB, Svédország);

Betametazon-dipropionát (USP XXIII, ellátó: Jucker Pharma, Svédország);

Ciklosporin A (USP XXIII, ellátó: Medial AG, Svájc);

Medroxiprogeszteron-acetát (Batch ACL 973131 PL5, Apoteket Draken, Stockholm, Svédország);

Bacteriochlorin (SQN 400 sarzs szám CAR/99/00086, Scotia Pharmaceuticals, Stirling, Skócia);

Marhainzulin (Sigma-Aldrich AB, Svédország);

B12 vitamin tisztaság 99 % (Sigma-Aldrich AB, Svédország).

25. Példa

Betametazon

A CMH/Szójababolaj/etanol/betametazon-dipropionát relatív aránya 3,0/81,7/10,1/5,2 tömeg%-ban megadva.

Egy 10 ml-es lezárható üvegampullában 1,7164 g szójababolajat összekeverünk 0,0625 g CMH-val, 0,1088 g betametazon-

dipropionáttal és 0,2133 g etanollal. A keveréket 80 °C-on 15 percig keverjük, így tiszta homogén olajos fázis képződik. Amikor a készítményt visszahűtjük szobahőmérsékletre, a betametazon-dipropionát nem csapódik ki.

26. Példa

Ciklosporin

A CMH/szójababolaj/etanol/ciklosporin relatív aránya 3,0/81,6/10,3/5,2 tömeg%-ban megadva.

Egy 10 ml-es lezárt üvegampullában 1,6014 g szójababolajat összekeverünk 0,0582g CMH-val, 0,1012 g ciklosporinnal és 0,2013 g etanollal. A keveréket 80 °C-on 15 percig keverjük, így tiszta homogén olajos fázis képződik. Amikor a készítményt visszahűtjük szobahőmérsékletre, a ciklosporin nem csapódik ki.

27. Példa

Medroxiprogeszteron

A CMH/MCT-olaj/etanol/medroxiprogeszteron relatív aránya 3,0/82,4/10,4/4,2 tömeg%-ban megadva.

Egy 10 ml-es lezárt üvegampullában. 1,7644 g MCT-olajat összekeverünk 0,0645 g CMH-val, 0,0900 g medroxiprogeszteronnal és 0,2227 g etanollal A keveréket 80 °C-on 15 percig keverjük, így tiszta homogén olajos fázis képződik. Amikor a készítményt visszahűtjük szobahőmérsékletre, a medroxiprogeszteron nem csapódik ki.

28. Példa

SQN 400

A MCT-olaj/SQN 400/tojás-PE/etanol relatív aránya 51,1/6,0/28,7/14,2 tömeg%-ban megadva.

0,1058 g SQN 400-at 70 °C-on 15 perc alatt összekeverünk 0,0900 g MCT-olajjal. Szobahőmérsékleten összekeverünk 0,5045 g tojás-PE-t 0,250 g etanollal. A két keveréket együtt keverjük egy

10 ml-es lezárható üvegampullában. Ezt a keveréket 80 °C-on 15 percig keverjük, így tiszta homogén olajos fázis képződik. Amikor a készítményt visszahűtjük szobahőmérsékletre, az SQN 400 nem csapódik ki.

29. Példa

Kristályos inzulin

A triricineolin/CMH/etanol/inzulin relatív aránya 82,8/3,1/9,3/4,8 tömeg%-ban megadva.

Egy lezárt 10 ml-es ampullában 0,8520 triricineolint összekeverünk 0,0318 g CMH-val, 0,0962 etanollal és 0,0493 g marhainzulinnal. A keveréket 80 °C-on 10 percig keverjük, így homogén olajos fázis képződik. Amikor visszahűtjük szobahőmérsékletre, makroszkóposan homogén félig szilárd állapotú zavaros olajos fázis képződik. A mintát optikai mikroszkóppal (Olympus CHS) vizsgálva az inzulin kristályok egyenletesen eloszlanak a hordozóban. A keveréket az üvegampullában szobahőmérsékleten állni hagyjuk. Több mint 17 héttel később a keveréket megvizsgáljuk, a homogén zavaros gélszerű megjelenésű olajos fázis még mindig észlelhető, az alkotórészek ülepedésének vagy szétválásának nincs jele. Az optikai mikroszkóppal végzett vizsgálat ugyanolyan egyenletes eloszlást mutat, mint korábban.

30. Példa

Összeférhetőség kemény zselatin kapszulákkal

Ebben a példában egy gyógyszerkészítmény kemény zselatinkapszulával való összeférhetőségét vizsgáljuk. A fentieken túlmenően az alábbi anyagokat használjuk:

MCT-olaj (közepes lánchosszúságú triglicerid olaj) (Croda Oleochemicals, anglia);

Kemény zselatin kapszulák, átlátszó, Coni-Snap mérete 0 (Capsugel, Belgium).

Egy 10 ml-es lezárt üvegampullában 1,8495 g triricineolint összekeverünk 0,1022 g CMH-val és 0,1079 g etanollal, amely 0,1 tömeg% B12 vitamint tartalmaz. A keveréket 80 °C-on 10 percig keverjük, így rózsaszínű homogén olajos fázis képződik. Amikor visszahűtjük szobahőmérsékletre, félig szilárd állapotú homogén rózsaszínű zavaros olajos fázis képződik. A keveréket ezután kemény zselatinkapszulákba töltjük, amelyet lezárunk, és lezárt üvegampullába helyezzük 54 % relatív légnedvességen. A kapszulákat szobahőmérsékleten állni hagyjuk. Több mint 15 hét elteltével a kapszulákat újra megvizsgáljuk, kompatibilitási problémát nem észlelünk.

Nyújtott felszabadulásra vonatkozó példák

Első vizsgálatok

Az alábbi példákban a találmányunk szerinti lipidrendszerek nyújtott felszabadulásra való alkalmazhatóságát mutatjuk be, ahol a bekeveredés és a felszabadulás jelzőanyagaként metilén-kéket és brómtimol-kéket használunk. Nem poláros lipidként szójababolajat (Karlshamns AB, Svédország), MCT-olajat (közepes lánchosszúságú triglicerid-olaj, Karlshamns AB, Svédország) vagy ricinusolajat (Karlshamns AB, Svédország), poláros lipidként CMH-t (savókoncentrátumból származó monohexozil-ceramid, Scotia LipidTeknik AB, Svédország) vagy PE-t (tojássárgájából származó foszfatidil-etanol-amin, Scotia LipidTeknik AB, Svédország) alkalmasak.

A következő jelzőanyagokat használjuk:

Metilén-kék „mikroszkópos megfestésre" alkalmas minőség (KEBO Lab AB, Svédország);

Brómtimol-kék „indikátor" minőség (KEBO Lab AB, Svédország).

1. Példa (A)

Egy 10 ml-es lezárt üvegampullában 1,9708 g szójababolajat összekeverünk 0,0644 g CMH-val és 0,1029 g etanollal, amely 0,1 vegyes% metilén-kéket tartalmaz. A keveréket 80 °C-on 10 percig keverjük, így kék színű homogén olajos fázis képződik.

2. Példa (B)

Egy 10 ml-es lezárt üvegampullában 1,5441 g szójababolajat összekeverünk 0,4118 g PE-vel és 0,1004 g etanollal, amely 0,1 vegyes% metilén-kéket tartalmaz. A keveréket 80 °C-on 5 percig keverjük, így kék színű homogén olajos fázis képződik.

3. Példa (C)

Egy 10 ml-es lezárt üvegampullában 2,1246 g szójababolajat összekeverünk 0,1124 g etanollal, amely 0,1 vegyes% metilén-kéket tartalmaz. A keveréket 80 °C-on 5 percig keverjük, így kék színű homogén olajos fázis képződik.

4. Példa (D)

Egy 10 ml-es lezárt üvegampullában 2,1846 g MCT-olajat összekeverünk 0,1138 g etanollal, amely 0,1 vegyes% metilén-kéket tartalmaz. A keveréket szobahőmérsékleten 10 percig keverjük, így kék színű homogén olajos fázis képződik.

5. Példa (E)

Egy 10 ml-es lezárt üvegampullában 1,8601 g frakcionált ricinusolajat összekeverünk 0,0600 g CMH-val és 0,0966 etanollal, amely 0,1 vegyes% metilén-kéket tartalmaz. A keveréket 80 °C-on 20 percig keverjük, így szürke színű homogén olajos fázis képződik.

6. Példa (F)

Egy 10 ml-es lezárt üvegampullában 1,8668 g MCT-olajat összekeverünk 0,0607 g CMH-val és 0,1075 g etanollal, amely

0,1 vegyes% metilén-kéket tartalmaz. A keveréket 80 °C-on 10 percig keverjük, így kék színű homogén olajos fázis képződik.

7. Példa (G)

Egy 10 ml-es lezárt üvegampullában 2,8418 g szójababolajat összekeverünk 0,0090 g CMH-val és 0,1445 g etanollal, amely 0,1 vegyes% metilén-kéket tartalmaz. A keveréket 80 °C-on 10 percig keverjük, így kék színű homogén olajos fázis képződik.

8. Példa (H referenciaoldat)

15 ml pufferoldatban oldunk 0,024 g etanolt, amely 0,1 vegyes% metilén-kéket tartalmaz, és ezt referenciaoldatként használjuk, amelyhez hasonlítjuk a metilén-kék felszabadulását az A-G keverékekben.

9. Példa (I)

Egy 10 ml-es lezárt üvegampullában 2,0302 g szójababolajat összekeverünk 0,0661 g CMH-val és 0,1214 g etanollal, amely 0,1 vegyes% brómtimol-kéket tartalmaz. A keveréket 80 °C-on 10 percig keverjük, így sárga színű homogén olajos fázis képződik.

10. Példa (J)

Egy 10 ml-es lezárt üvegampullában 1,4468 g szójababolajat összekeverünk 0,3835 g PE-vel és 0,0944 g etanollal, amely 0,1 vegyes% brómtimol-kéket tartalmaz. A keveréket 80 °C-on 5 percig keverjük, így sárga színű homogén olajos fázis képződik.

11. Példa (K)

Egy 10 ml-es lezárt üvegampullában 2,1227 g szójababolajat összekeverünk 0,1115 g etanollal, amely 0,1 vegyes% brómtimol-kéket tartalmaz. A keveréket 80 °C-on 5 percig keverjük, így sárga színű homogén olajos fázis képződik.

12. Példa (L)

Egy 10 ml-es lezárt üvegampullában 2,1242 g MCT-olajat összekeverünk 0,1107 g etanollal, amely 0,1 vegyes% brómtimol--kéket tartalmaz. A keveréket 80 °C-on 5 percig keverjük, így sárga színű homogén olajos fázis képződik.

13. Példa (M)

Egy 10 ml-es lezárt üvegampullában 1,7859 g frakcionált ricinusolajat összekeverünk 0,0583 g CMH-val és 0,0990 g etanollal, amely 0,1 vegyes% brómtimol-kéket tartalmaz. A keveréket 80 °C-on 20 percig keverjük, így homogén sárga színű olajos fázis képződik.

14. Példa (N)

Egy 10 ml-es lezárt üvegampullában 2,0176 g MCT-olajat összekeverünk 0,0611 g CMH-val és 0,1014 g etanollal, amely 0,1 vegyes% brómtimol-kéket tartalmaz,. A keveréket 80 °C-on 10 percig keverjük, így homogén sárga színű olajos fázis képződik.

15. Példa (O)

Egy 10 ml-es lezárt üvegampullában 2,7904 g szójababolajat összekeverünk 0,0088 g CMH-val és 0,1544 g etanollal, amely 0,1 vegyes% brómtimol-kéket tartalmaz,. A keveréket 80 °C-on 10 percig keverjük, így homogén sárga színű olajos fázis képződik.

16. Példa (P, referencia oldat)

15 ml pufferoldatban oldunk 0,028 g etanolt, amely 0,1 vegyes% brómtimol-kéket tartalmaz, és ezt referenciaoldatként használjuk, amelyhez hasonlítjuk a brómtimol-kék felszabadulását az I-O keverékekben.

Felszabadulási vizsgálatok

15 ml pufferoldatot tartalmazó 25 ml-es üveg főzőpohárba 37 °C-on bemérünk 1 ml A-H keveréket vagy I-O keveréket. A főzőpohár tartalmát mágneses keverővel keverjük a felszabadulási idő-

tartam alatt, és 1 ml-es mintát veszünk a 664 nm hullámhosszon (A-H minta), illetve a 617 nm (I-P minta) végzett abszorbancia méréshez, amelyet 0,5 óra, 1 óra, 2 óra, 3 óra, 4 óra és 20 óra elteltével végzünk. Mindegyik minta térfogatát azonnal azonos térfogatú pufferoldattal helyettesítjük.

Ezen felszabadítási vizsgálatok eredményét az 1. táblázatban (jelzőanyagként metilén-kéket használunk) és a 2. táblázatban (jelzőanyagként brómtimol-kéket használunk) mutatjuk be.

1. Táblázat

Metilén-kékkel végzett felszabadulási vizsgálat

Idő (óra) Keverék	0.5	1	2	3	4	20	Referencia H
A	0.000	0.000	0.000	0.000	0.001	.016	0.441
B	0.020	0.013	0.014	0.020	0.025	0.038	
C	0.057	0.059	0.076	0.079	0.080	0.150	
D	0.071	0.077	0.088	0.096	0.103	0.157	
E	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	
F	0.005	0.006	0.010	0.012	0.012	0.29	
G	0.000	0.000	0.002	0.003	0.002	0.012	

A: CMH/szójababolaj/etanol, amely 0,1 % metilén-kéket tartalmaz 3,0/92,2/4,8 tömeg%

B: PE/szójababolaj/etanol, amely 0,1 % metilén-kéket tartalmaz 20,0/75,1/4,9 tömeg%

C: szójababolaj/etanol, amely 0,1 % metilén-kéket tartalmaz 95,0/5,0 tömeg%

D: MCT-olaj/etanol, amely 0,1 % metilén-kéket tartalmaz 95,0/5,0 tömeg%

E: CMH/ricinusolaj/etanol, amely 0,1 % metilén-kéket tartalmaz 3,0/92,2/4,8 tömeg%

F: CMH/MCT-olaj/etanol, amely 0,1 % metilén-kéket tartalmaz 3,0/91,7/5,3 tömeg%

G: CMH/szójababolaj/etanol, amely 0,1 % metilén-kéket tartalmaz 0,30/94,88/4,82 tömeg%

2. Táblázat

Brómtimol-kékkel végzett felszabadulási vizsgálat

Idő (óra) / Keverék	0.5	1	2	3	4	20	Referencia P
I	0.000	0.004	0.004	0.003	0.001	0.006	0.113
J	0.002	0.003	0.001	0.000	0.002	0.002	
K	0.021	0.029	0.046	0.062	0.052	0.070	
L	0.040	0.053	0.061	0.060	0.052	0.064	
M	0.004	0.008	0.011	0.012	0.012	0.025	
N	0.008	0.012	0.016	0.024	0.026	0.042	
O	0.010	0.011	0.021	0.025	0.031	0.058	

I: CMH/szójababolaj/etanol, amely 0,1 % brómtimol-kéket tartalmaz 3,0/91,5/5,5 tömeg%

J: PE/szójababolaj/etanol, amely 0,1 % brómtimol-kéket tartalmaz 19,9/75,1/4,9 tömeg%

K: szójababolaj/etanol, amely 0,1 % brómtimol-kéket tartalmaz 95,0/5,0 tömeg%

L: MCT-olaj/etanol, amely 0,1 % brómtimol-kéket tartalmaz 95,0/5,0 tömeg%

M: CMH/ricinusolaj/etanol, amely 0,1 % brómtimol-kéket tartalmaz 3,0/91,9/5,1 tömeg%

N: CMH/MCT-olaj/etanol, amely 0,1 % brómtimol-kéket tartalmaz 2,8/92,5/4,7 tömeg%

O: CMH/szójababolaj/etanol, amely 0,1 % brómtimol-kéket tartalmaz 0,30/94,47/5,23 tömeg%

A fenti vizsgálatokból az következik, hogy a triglicerid-olajat egy poláros lipiddel összekeverve a jelzőanyag nyújtott felszabadulásának időtartama meglepő módon jelentősen megnő. Az 1. táblázatban a C keverék és a 2. táblázatban a K keverék nem tartalmaz poláros lipidet. A jelzőanyagoknak az ezekből a rendszerekből 20 óra elteltével történő felszabadulását összehasonlítjuk a poláros lipideket tartalmazó hordózókéval. Az eredményeket az alábbi 3. táblázatban foglaljuk össze, amelyeket rendre a C és K keverékből történő felszabadulás %-ában kifejezve adunk meg.

3. Táblázat

A C és K keverékből történő felszabadulás %-ában kifejezett felszabadulás 20 óra után

C	A (C + 3% CMH)	B (C + 20% PE)	G (C + 0.3% CMH)
100	11	25	8
K	I (K + 3% CMH)	J (K + 20% PE)	O (K + 0.3% CMH)
100	9	3	83

További vizsgálatok

A CMH-rendszerrel további vizsgálatokat végzünk a rendszer hatásosságának bizonyítása céljából. Annak bemutatására, hogy a rendszer viselkedése hogyan szabályozható a triglicerid-olaj megváltoztatásával, a poláros lipid mennyiségét és annak a rendszerre gyakorolt hatását, a bekevert jelzőanyaggal kísérleti tervezést, faktoriális tervezést végzünk. Triglicerid-olajként szezámmagolajat, MCT-olajat (közepes lánchosszúságú triglicerid-olaj) és extrahált ricinusolajat használunk, három különböző poláros lipid CMH (monohexozil-ceramid) koncentrációnál, amelyek a következők: 0,5 tömeg%, 1,6 tömeg% és 5,0 tömeg%. Az etanol mennyisége mindegyik mintában 10 tömeg%, a többi olaj. A jelzőanyagok brómtiol-kék, amely enyhén oldódik vízben, és safranin O, amely vízoldható. A kísérletek száma 18.

A következő anyagokat használjuk:

Szezémmagolaj (Croda Oleochemicals, Anglia);

MCT-olaj (közepes lánchosszúságú triglicerid-olaj, Croda Oleomchemicals, Anglia);

Extrahált ricinusolaj (triricineolin), RRR ricinusolajból (Karlshamns AB, Svédország) gyártva (Scotia LipidTeknik AB);

CMH (monohexozil-ceramid) savókoncentrátumból előállítva kromatográfiás frakcionálással, tisztasága >98 % (Scotia LipidTeknik AB, Svédország);

Brómtimol-blue (azaz BTB), „indikátor" minőség (Kebo Lab AB, Svédország);

Safranin O, azaz SafO, alap vörös 2 ([477-73-6], Labora Chemicals, Svédország);

Specta/Por® Membrán MWCO 6000-8000 lemért záróval ellátva (KEBO Lab AB, Svédország).

A kioldáshoz használt berendezés

Szokásos USP kioldó fürdőt kisebb térfogatok használatának megfelelően módosítjuk.

Az eredeti edény fedőjét úgy módosítjuk, hogy belehelyezhető legyen egy 50 ml térfogatú gömblombik. Az eredeti lapátokat lekicsinyítjük ezen új edényeknek megfelelően, amelyeket a vízzel töltött eredeti edénybe lógatunk. A vízfürdő hőmérsékletét 38,5 °C-ra állítjuk be, amely az 50 ml-es edény belsejében 37,2-37,3 °C hőmérsékletnek felel meg.

A készítmények előállítása

Egy 10 ml lezárt üvegampullában minden készítmény esetén az olajat CMH-val és 0,3 tömeg% brómtimol-kéket tartalmazó etanollal, BTB-vel vagy 0,1 tömeg% safranin O-val, azaz SafO-val összekeverjük. A keverékeket 80 °C-on 10 percig keverjük, így sárga színű (BTB) vagy bórvörös ((SafO) homogén olajos fázis képződik. Az olajos fázisokat 2 ml térfogatú fecskendőkbe visszük át, mielőtt szobahőmérsékletre hűtjük. A készítmények összetételét alább, a felszabadulási vizsgálatokból származó eredményeknél ismertetjük, a 4. táblázatban.

4. Táblázat
A készítmények összetétele

Készítmény	CMH (tömeg%)	Olaj tömeg%	Etanol (tömeg%)	Jelzőanyag
Q	1.6	MCT, 88.4	10.0	BTB
R	1.6	RRR, 88.4	10.0	BTB
S	1.6	Sesame, 88.4	10.0	BTB
T	5.0	Sesame, 85.0	10.0	BTB
U	1.6	RRR, 88.4	10.0	SafO
V	5.0	RRR, 85.0	10.0	SafO
W	1.6	MCT, 88.4	10.0	SafO
X	1.6	Sesame, 88.4	10.0	SafO

Felszabadulási vizsgálatok

Az 50 ml térfogatú belső edényekbe 25 ml kioldóközeget mérünk be, és a vizsgálatok megkezdése előtt megfelelő hőmérsékletre hagyjuk melegedni, ami körülbelül 37,3 °C. 80 fordulat/perc sebességgel keverjük. A Spectra/Por® membránt felhasználás előtt legalább 30 percig desztillált vízben áztatjuk. Egy darab Spektra/Por® membránban lemérünk körülbelül 0,4 g lipidkeveréket. A membrán mindkét végét lemért záróval lezárjuk. A készítményt a membránjával együtt belehelyezzük a közegbe. Meghatározott időtartam elteltével mintát veszünk. Az UV spektrofotométerben vakpróbaként a kioldó közeget használjuk. Mintavételre perisztaltikus pumpát használunk, amely az UV spektrofotométer áramlási küvetta rendszeréhez csatlakozik. 521 nm-nél (SafO) és 617 nm-nél (BTB) megmérjük az abszorbanciát. Az áramlási küvettát megtöltjük a mintával, és megmérjük az abszorbanciát, ezután a szivattyút ellentétes irányban működtetjük, és a mintát visszajuttatjuk a belső edénybe. Ezután a küvetta rendszert a kioldóközeggel, azaz a pufferoldattal alaposan átöblítjük.

A felszabadulási vizsgálatokból származó eredmények

A 4. táblázatban ismertetett vizsgálatokból származó kioldódási profilokat az 1. és a 2. ábrán mutatjuk be.

A kiválasztott mintákon látható, hogyan változnak a kioldódási profilok az olajtól, a CMH mennyiségétől és a jelzőanyagtól függően. Az összes MLR (többszörös lineáris regresszió) kísérletből származó kioldódási görbe értékeléskor azt látjuk, hogy az olaj, a CMH mennyisége és a jelzőanyag megválasztása jelentős hatást gyakorol a kapott kioldódási profilra.

A vizsgálatok eredményeinek értékelése

– A lipid hordozó hatóanyag-felvevőképessége jól látható a 25-30. kísérletekben, amelyekben 6 szerkezetileg nagyon különböző hatóanyagot keverünk be sikeresen körülbelül 4-6 tömeg% mennyiségben. Mindegyik esetben a kapott készítmény injektálható;

– a vizsgálatok határozottan megerősítik azt a meglepő megfigyelést, hogy amikor a nem poláros lipidet a poláros lipiddel kombináljuk a jelzőanyagnak a lipid hordozóból történő nyújtott felszabadulása erős javulást mutat;

– az 1. vizsgálat azt is világosan mutatja, hogy a poláros lipidet és a nem poláros lipidet egy lipid hordozóban tartalmazó készítmény az adott bekevert anyag felszabadulási sebességének meghatározó faktora; a 3. táblázatból az is nyilvánvaló, hogy a felszabadulási sebesség a lipid hordozó összetételével változik; a poláros lipidként használt PE eltérő felszabadulási sebességet eredményez, mint a CMH; a CMH különböző koncentrációban különböző felszabadulási sebességet eredményez, ami az jelenti, hogy a sebesség az összetétel alapján előre kiszámítható; a további vizsgálatok azt mutatják, hogy a lipid hordozó összetétele az adott bekevert anyag felszabadulási profiljának meghatározó faktora;

– a vizsgálatokból az is nyilvánvaló, hogy két jelzőanyag ugyanazon lipid hordozóból különböző sebességgel szabadul fel, továbbá, hogy ezt a két jelzőanyagot tartja vissza leghatásosabban a két különböző lipid hordozó. A BTB-vel és SafO-val végzett további kísérletekben a két vizsgálati rendszerből származó eredmények azt mutatják, hogy a rendszer összetétele a bekevert anyagnak és a rendszer kívánt tulajdonságának megfelelően módosítható.

A kísérletekből, a megfigyelésekből és a fenti összefoglaló értékelésből nyilvánvaló, hogy találmányunk szerinti megoldás különö-

sen alkalmas a bekevert biológiai hatású vegyületek nyújtott felszabadulását biztosító gyógyszerkészítményekben történő alkalmazására. A hordozóban lévő lipidek összetétele és aránya úgy állítható be, amellyel elősegíthető a különböző biológiai hatású vegyületek bekeverése és ezeknek a hordozóból szabályozott sebességgel történő felszabadulása.

Szabadalmi igénypontok

1. Lipid hordozó készítmény bioaktív anyag szabályozott felszabadítására, amely legalább egy triglicerid olajat és legalább egy poláros lipidet, mégpedig foszfatidil-etanol-amint vagy monohexozil-ceramidot, továbbá etanolt tartalmaz, amely hordozó készítmény vizes környezetben megmaradó kohézív szerkezet képzésére alkalmas.

2. Az 1. igénypont szerinti lipid hordozó készítmény, amelyben a poláros lipid acilcsoportjai azonosak vagy különbözőek lehetnek és 12-28 szénatomos telítetlen vagy telített zsírsavakból vagy hidroxizsírsavakból származnak.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti lipid hordozó készítmény, amelyben a foszfatidil-etanol-aminként tojás-PE-t vagy dioleil-PE-t tartalmaz.

4. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti lipid hordozó készítmény, amelyben a monohexozil-ceramid tejből van kinyerve.

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti lipid hordozó készítmény, amely a triglicerid olajként szójababolajat, szezámolajat, közepes lánchosszúságú triglicerid-olajat, ricinusolajat vagy ezek keverékét tartalmazza.

6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti lipid hordozó készítmény, amely 60-98 tömeg% trigliceridet tartalmaz 0,1-40 tömeg%-ban legalább egy poláros lipiddel, mégpedig foszfatidil-etanol-aminnal vagy monohexozil-ceramiddal és 0,1-30 tömeg% etanollal összekeverve.

7. A 6. igénypont szerinti lipid hordozó készítmény, amelynek foszfatidil-etanol-amin-tartalma a teljes hordozókészítmény tömegére vonatkoztatva 5-40 tömeg%, előnyösen 10-25 tömeg%.

8. A 6. igénypont szerinti lipid hordozó készítmény, amelynek monohexozil-ceramid tartalma a teljes hordozó készítmény tömegére vonatkoztatva 0,1-25 tömeg%, előnyösen 0,3-10 tömeg%.

9. Az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti lipid hordozó készítmény, amely egy vagy több adalékanyagot, mégpedig glicerint, polietilén-glikolt, propilén-glikolt, zsíralkoholt, szterolt, monogliceridet, tetraglikolt, propilén-karbonátot vagy polietilén-oxid és polipropilén-oxid kopolimereket, vagy ezek keverékét is tartalmazza a teljes hordozó készítmény tömegére vonatkoztatva legfeljebb 30 tömeg% mennyiségben.

10. Az 1-9. igénypontok bármelyike szerinti lipid hordozó készítmény alkalmazása egy biológiailag aktív anyag szabályozott in vivo felszabadítására alkalmas, injekcióban beadható depó készítmény előállítására.

11. Az 1-9. igénypontok bármelyike szerinti lipid hordozó készítmény alkalmazása biológiailag aktív anyag szabályozott in vivo felszabadítására alkalmas orális készítmény előállítására.

12. Az 1-9. igénypontok bármelyike szerinti lipid hordozó készítmény alkalmazása biológiailag aktív anyag szabályozott in vivo felszabadítására alkalmas okuláris, dentális vagy dermális készítmény előállítására.

13. Gyógyszerkészítmény biológiailag aktív anyag szabályozott felszabadítására, amely készítmény az alábbiakat tartalmazza: a) lipid hordozó, amely legalább egy triglicerid-olajat tartalmaz legalább egy poláros lipiddel, mégpedig foszfatidil-etanol-aminnal vagy monohexozil-ceramiddal, továbbá etanollal összekeverve, amely hordozónak vizes közegben megmaradó kohézív szerkezete van és b) ezen hordozóban oldott vagy diszpergált biológiailag aktív anyag.

14. A 13. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amelyben a biológialag aktív anyag mellett a lipid hordozó a hordozó teljes tömegére számítva 60-98 tömeg% trigliceridet tartalmaz 0,1-40 tömeg%-ban legalább egy foszfatidil-etanol-aminnal és/vagy monohexozil-ceramiddal, továbbá 0,1-30 tömeg% etanollal összekeverve.

15. A 13. vagy 14. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amely egy vagy több adalékanyagot, mégpedig glicerint, poletilén-glikolt, propilén-glikolt, zsíralkoholt, szterolt, monigliceridet, tetraglikolt, propilén-karbonátot vagy polietilén-oxid és polipropilén-oxid kopolimert vagy ezek keverékét is tartalmazza.

16. A 13-15. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerkészítmény, amelyben a biológiailag aktív anyag neuroleptikus, antidepresszáns, antipszchotikus, antibiotikus, antimikrobiális, tumorellenes vagy Parkinson-kór ellenes hatóanyag, hormon, ásványi anyag és/vagy vitamin.

A meghatalmazott:

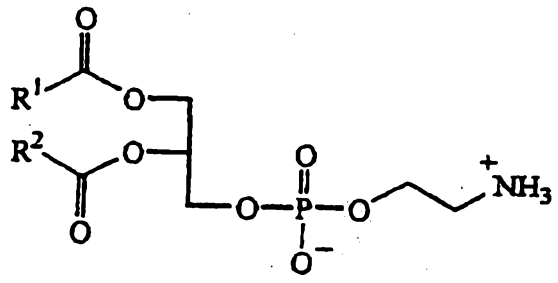
DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
47.

Dr. Fehérvári Flóra
szabadalmi ügyvivő

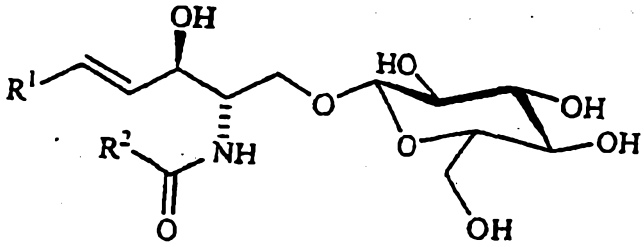
2003 JÚL -7.

P0300189

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

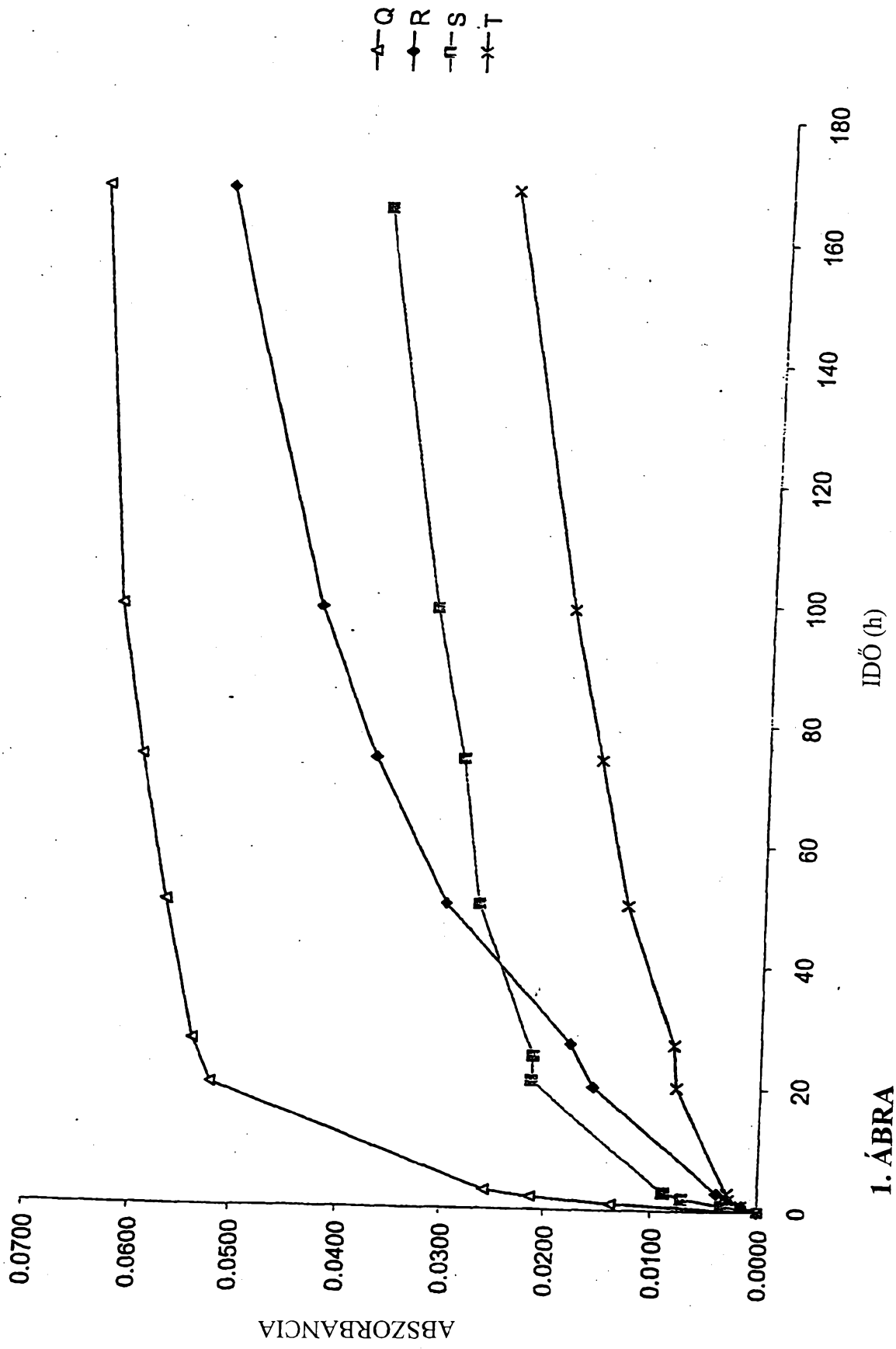


(I)



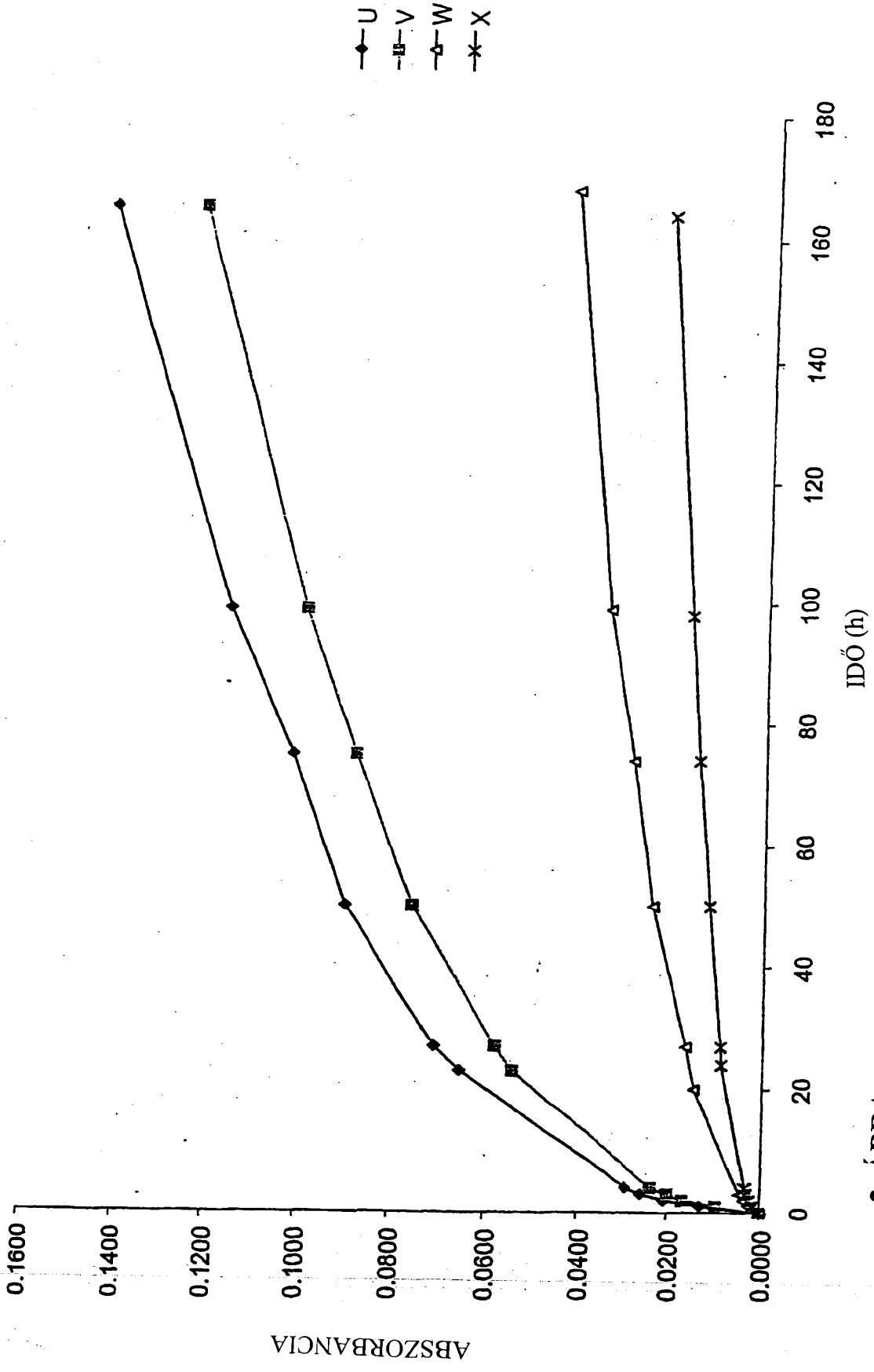
(II)

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



1. ÁBRA

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



2. ÁBRA