(11) Číslo dokumentu :

ČESKÁ A SLOVENSKÁ FEDERATIVNÍ REPUBLIKA
(19)

PATENTOVÝ SPIS

277271

(21) Číslo přihlášky : 5933-90
(22) Přihlášeno : 29.11.90
(30) Prioritní data :

(40) Zveřejněno : 17.06.92
(47) Uděleno : 26.10.92
(24) Oznámeno udělení ve Věstníku : 16.12.92

(13) Druh dokumentu : B6
(51) Int. Cl.[5] :
A 61 K 9/06
A 61 K 31/19

FEDERÁLNÍ ÚŘAD PRO VYNÁLEZY

(73) Majitel patentu : Léčiva, s.p., Praha, CS;
Výzkumný ústav pro farmacii a biochemii, Praha, CS

(72) Původce vynálezu : Vltavský Zdeněk RNDr.PhMr., Praha, CS;
Mairych Michal ing., Praha, CS;
Graichmann Tadeáš RNDr.CSc., Praha, CS

(54) Název vynálezu : Emulzně-gelový přípravek pro externí aplikaci diclofenacu

(57) Anotace :

Řešení se týká emulzně-gelového přípravku typu olej/voda pro externí aplikaci diclofenacu, tj. soli o-/2,6-dichloranilino /fenyloctové kyseliny, klinicky užívaného antiflogistika a antireumatika, který obsahuje 0,9 až 1,1 % hmot.diclofenacu sodného, 18 až 22 % hmot. tekutého parafinu, 4,5 až 5,5 % hmot. tuhého parafinu, 2,8 až 3,2 % hmot. silikonového oleje, 1,4 až 1,6 % hmot. cetylstearylalkoholu, 2,8 až 3,2 % hmot. fytosterolu, 2,8 až 3,2 % hmot. alkylpolyglykoletheru s hodnotou hydrofilné -lipofilní rovnováhy 12 až 18, dále 1,4 až 1,6 % hmot. kopolymeru polyetherpolysiloxanu, 1,4 až 1,6 % hmot. směsi mono- až triglyceridů C_{12} až C_{18} -alkankyselin a 4,5 až 5,5 % hmot. propylenglykolu, přičemž zbytek do 100 % hmot. tvoří voda.

Oblast techniky

Vynález se týká emulzně-gelového přípravku pro externí aplikaci diclofenacu, tj. soli o-/2,6-dichloranilino/fenyloctové kyseliny, například s diethylaminem nebo se sodíkem, známého a klinicky užívaného antiflogistika a antirevmatika.

Dosavadní stav techniky

V souvislosti se zvyšujícím se výskytem bolestivých zánětlivých onemocnění, zejména revmatických, zvyšují se i snahy o nalezení nových vhodných účinných látek, jak o tom svědčí řada prací v odborné i patentové literatuře. Z klinicky zavedených léčiv v této indikační oblasti lze například uvést lonazolac-calcium, indometacin, diclofenac aj. Tato léčiva jsou aplikována v různých lékových formách, jako jsou tablety, dražé, tobolky, injekce, čípky nebo masti.

U diclofenacu ve formě soli s diethylaminem se soustředila pozornost i na možnost účelné externí aplikace, protože praxe ukázala, že perorální podávání není někdy pro nesnášenlivost možné /Riess se sp., Arzneim. Forsch. 36/II/, č.7, 1092 až 1096 /1986/; DE 33 36 047/. Bylo však zjištěno, že i klinicky zavedené přípravy pro externí aplikaci, které obsahují okolo 1 % hmot. diclofenac-diethylaminu, jsou někdy omezeně použitelné, a to zejména v případech zjištěné individuální nesnášenlivosti u osob obzvláště citlivých. Pro takové případy bylo by tedy žádoucí mít pro externí aplikaci možnost volby, respektive výběru jiné formy preparátu diclofenacu.

Nasnadě byla náhrada soli s diethylaminem solí sodnou. Ta ovšem nebyla dosud v lékových formách diclofenacu pro externí aplikaci použita. Protože ale sodná sůl diclofenacu má jiné fyzikálně-chemické vlastnosti než sůl s diethylaminem, ukázalo se, že dosud obvyklý základ není pro novou formu použitelný a že tedy je zapotřebí tuto záležitost nově řešit.

Podstata vynálezu

Uvedený problém řeší emulzně-gelový přípravek typu olej/voda pro externí aplikaci diclofenacu, tj. soli o-/2,6-dichloranilino/fenyloctové kyseliny, který podle vynálezu obsahuje 0,9 až 1,1 % hmot. diclofenacu sodného 18 až 22 % hmot. tekutého parafinu, 4,5 až 5,5 % hmot. tuhého parafinu, 2,8 až 3,2 % hmot. silikonového oleje, 1,4 až 1,6 % hmot. cetylstearylalkoholu, 2,8 až 3,2 % hmot. fytosterolu, 2,8 až 3,2 % hmot. alkylpolyglykoletheru s hodnotou hydrofilně-lipofilní rovnováhy 12 až 18, dále 1,4 až 1,6 % hmot. kopolymeru polyetherpolysiloxanu, 1,4 až 1,6 % hmot. směsi mono- až triglyceridů C_{12} až C_{18} -alkankyselin a 4,5 až 5,5 % hmot. propylenglykolu, přičemž zbytek do 100 % hmot. tvoří voda a popřípadě další přísady jako například antimikrobní látky konzervačního činidla nebo parfém. Účelně obsahuje masťový základ podle vynálezu vodu destilovanou nebo demineralizovanou a sterilizovanou.

Při výzkumu nového vhodného masťového základu pro externí aplikaci diclofenacu byla především studována odolnost substance sodné soli za různých podmínek. Bylo zjištěno, že ve vodném prostředí snáší var a slabě kyselou reakci, ale oxidace, denní a ultrafialové světlo ji poškozují, kyselá a alkalická hydrolýza ji rozkládají. Před těmito vlivy je tedy žádoucí látku chránit.

Uvedené skutečnosti bylo nutno mít na zřeteli při sestavování vhodného masťového základu pro externí aplikaci diclofenacu. Dalším hlediskem byla pokud možno rychlá a dostatečná resorpce účinné látky z tohoto základu. Bylo proto účelné vybírat složky takových vlastností, jimiž by se urychlila a zvýšila účinnost konečného přípravku. Postupně byly studovány různé emulgátory, jednotlivě i jejich směsi, látky zvyšující penetraci a stabilitu, přičemž samozřejmě bylo přihlíženo k tomu, jak jsou komerčně dostupné, fyziologicky přijatelné, netoxické a technologicky dobře zpracovatelné.

V průběhu vývojových prací v souvislosti s vynálezem byly připraveny skupiny vzorků, které byly podrobeny stabilitním zkouškám, reologickému hodnocení, testu liberace účinné látky in vitro a na zvířatech, stanovení hladiny v krvi dobrovolníků a zkouškám liberace diclofenacu značeného ^{99}Tc a klinickému hodnocení.

Studie fyzikálně-chemických vlastností přípravku, jehož složení se ukázalo jako optimální, potvrdily vhodnou konzistenci, dobrou roztíratelnost a velmi dobrou penetraci.

Pro srovnání byly také uskutečněny zkoušky liberace in vitro při obměňování různých emulgátorů a látek zvyšujících penetraci. Při srovnání receptury s přísadou 5 % hmot. propylenglykolu se stejnou recepturou, obsahující navíc 5 % hmot. laurokapramu, bylo zjištěno, že propylenglykol liberaci zvyšuje, zatímco přídavek laurokapramu již další zvýšení liberace neovlivnil.

Byly také provedeny zkoušky stability přípravku se základem podle vynálezu /ČSN 86 2002; metodické pokyny č. 1/13, 1973/, a to po dobu tří měsíců, při teplotách 5, 25 a 35 °C, při 25/30 °C, relativní vlhkosti 95 % a střídavých teplotách -20 °C/-25 °C. Výsledky byly plně vyhovující.

Prokázané příznivé výsledky jsou dány souhrnem vlastností a vyváženým množstvím jednotlivých složek a jejich novou kombinací. Jde vesměs o známé látky, vyráběné pod různými obchodními názvy, běžně používané při průmyslové výrobě farmaceutických nebo kosmetických přípravků. Například kopolymer polyetherpolysiloxanu, neionogenní emulgátor, je čirá bezbarvá tekutina mísitelná s vodou, ethanolem a propylenglykolem, dispergovatelná s tekutým parafinem a glycerinem, nemísitelná s isopropylmyristátem. Tento emulgátor poskytuje stabilní emulze typu voda/olej. Je používán především v kosmetice. Chrání pokožku a přitom dobře penetruje jejími jednotlivými vrstvami. Další významnou složkou je fytesterol získaný ze sojového oleje, což je směs sterolů podoby žluté voskovité hmoty, obsahující 56 až 61 % hmot. kampesterolu a 4 až 7 % hmot. stigmasterolu. Funguje jako pomocný i primární emulgá-

tor a jako regulátor konsistence a viskozity. Má hydroxylové číslo 110 až 147 a t. t. 135 až 141 °C. Přestože má hydrofobní charakter, působí stabilizačně na emulze typu olej/voda. V základu podle vynálezu byla také nově použita antimikrobiální látka, která představuje synergistický komplex imidazolinylmočoviny, dehydracetkyseliny a esterů kyseliny p-hydroxybenzoové v glykolu. Je to slabě žlutá tekutá látka, se silně antimikrobiálními účinky již v koncentraci 0,1 až 0,3 % hmot.

V následujících příkladech provedení jsou pro názornost uvedeny receptury emulzně-gelového masťového základu typu olej/voda pro externí aplikaci diclofenacu podle vynálezu, a to včetně přípravy, jež možnosti složení pouze ilustrují, ale nijak neomezují.

Hmotnostní množství jsou uvedena v gramech.

Příklad 1

Složení:	Karboxyvinylpolymer	0,60
	Triethanolamin	0,72
	Parafin tekutý	20,00
	Parafin tuhý	5,00
	Cetylstearylalkohol	1,50
	Kopolymer polyetherpolysiloxanu	1,50
	Silikonový olej	3,00
	Fytosterol	3,00
	Alkylpolyglykolether (HLB 12 - 18)	3,00
	Směs mono- až triglyceridů C_{12} až C_{18} -alkankyselin	1,50
	Propylenglykol	5,00
	Diclofenac-natrium	1,00
	Komplex imidazolidinylmočoviny, dehydracetkyseliny a esterů kyseliny p-hydroxybenzeoové	0,30
	kopolymer polyetherpolysiloxanu	1,5
	voda demineralizovaná sterilizovaná	53,88

Pracovní postup: karboxyvinylpolymer /90 % hmot. celkového množství/ se nechá 8 h nabobtnávat ve vodě. Tuková fáze /směs parafinu tekutého a tuhého, cetylstearylalkoholu, silikonového oleje a fytosterolu/ se sterilizuje 1 h při teplotě 120 °C. Po ochlazení na teplotu 85 °C se přidají emulgátory (kopolymer polyetherpolysiloxanu, alkylpolyglykolether, směs glyceridů/ a roztaví se. Při teplotě 80 °C se vodná a tuková fáze spojí, přidá se triethanolamin, předem smíchaný se zbytkem /10 % hmot./ vody. Mícháním vznikne emulzní krém, do kterého se při teplotě 35 °C přidá roztok diclofenacu sodného v propylenglykolu. Nakonec se za stálého míchání přikape roztok antimikrobiální látky a mícháním po dobu 1 h se homogenizace dokončí. Hotový přípravek se plní do tub.

Příklad 2

Složení je stejné jako v příkladu 1, avšak místo 0,72 g triethanolaminu se použije 0,15 g hydroxidu sodného a místo komplexu imidazolidinyl močoviny, dehydracetkyseliny a esterů kyseliny p-hydroxybenzoové je demineralizovaná sterilizovaná voda. Pracovní postup jako v příkladu 1.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Emulzně-gelový přípravek pro externí aplikaci diclofenacu, tj. soli o-/2,6-dichloranilino/fenyloctové kyseliny, vyznačující se tím, že obsahuje 0,9 až 1,1 % hmot. diclofenacu sodného, 18 až 22 % hmot. tekutého parafinu, 4,5 až 5,5 % hmot. tuhého parafinu, 2,8 až 3,2 % hmot. silikonového oleje, 1,4 až 1,6 % hmot. cetylstearylalkoholu, 2,8 až 3,2 % hmot. fytosterolu, 2,8 až 3,2 % hmot. alkylpolyglykoletheru s hodnotou hydrofilně -lipofilní rovnováhy 12 až 18, dále 1,4 až 1,6 % hmot. kopolymeru polyetherpolysiloxanu, 1,4 až 1,6 % hmot. směsi mono- až triglyceridů C_{12} až C_{18} - alkankyselin a 4,5 až 5,5 % hmot. propylenglykolu, přičemž zbytek do 100 % hmot. tvoří voda.

2. Emulzně-gelový přípravek podle bodu 1, vyznačující se tím, že obsahuje vodu destilovanou nebo demineralizovanou a sterilizovanou.

3. Emulzně-gelový přípravek podle bodů 1 a 2, vyznačující se tím, že obsahuje 0,05 až 0,5 % hmot. přísad tvořených konzervačními činidly a/nebo stabilizátory a/nebo parfémy.

Konec dokumentu