



(19) **HU**

MAGYAR KÖZTÁRSASÁG
Magyar Szabadalmi Hivatal

(11) Lajstromszám: **226 556**

(13) **B1**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 01 01580**

(22) A bejelentés napja: **1999. 04. 16.**

(40) A közzététel napja: **2002. 03. 28.**

(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlöny és Védjegyértesítőben: **2009. 03. 30.**

(51) Int. Cl.: **A61K 9/10** (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 47/24 (2006.01)

(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:

PCT/EP 99/02551

(87) A nemzetközi közzétételi szám: **WO 9956725**

(30) Elsőbbségi adatok:

98000329 1998. 04. 30. BE

(72) Feltalálók:

Fanara, Domenico, Wanze (BE);

Vranckx, Henry, Brüsszel (BE);

Deleers, Michel, Linkebeek (BE)

(73) Jogosult:

UCB S. A., Brüsszel (BE)

(74) Képviselő:

dr. Kiss Ildikó, DANUBIA Szabadalmi és

Védjegy Iroda Kft., Budapest

(54)

Gélesedő gyógyászati készítmények

(57) Kivonat

A találmány tárgyát folyékony gyógyászati készítmények képezik, amelyek legalább egy hatóanyag szabályozott felszabadulását biztosítják, és

a) legalább egy hatóanyag terápiásan hatékony mennyiségét,

b) 3–55 tömeg% foszfolipidet,

c) 16–72 tömeg% gyógyászati lag elfogadható oldószer és

d) 4–52 tömeg% zsírsavat tartalmaznak, ezek a készítmények vizes fázis jelenlétében azonnal gélesednek.

A találmány tárgyát képezi továbbá eljárás a fenti készítmények előállítására, valamint azok alkalmazása a humán- vagy állatgyógyászatban.

HU 226 556 B1

A találmány legalább egy hatóanyag nyújtott felszabadulását biztosító gyógyászati készítményekre, az ilyen készítmények előállítására szolgáló eljárásra, valamint ezek szubkután és/vagy intramuszkuláris adagolásra alkalmas, a hatóanyag szabályozott felszabadulását biztosító készítmény előállítására történő alkalmazására vonatkozik.

A parenterális adagolás két fő extravaszkuláris módja a szubkután és az intramuszkuláris adagolási mód. Az intravénás injekcióval összehasonlítva, az adagolásnak e két módja a hatóanyag ugyanazon vízes oldata esetén enyhén késleltetett és enyhén nyújtott hatást biztosít. A gyógyászati termék biológiai hozzáférhetősége is általában gyengébb a lassabb abszorpció miatt, vagy a gyógyászati termék kötődése vagy lebomlása miatt az injekció helyén vagy a szövetekben. Így a TRH (tirotropin felszabadító hormon, egy tripeptid) biológiai hozzáférhetősége egérben 6,75% szubkután adagolás után, és 31,4% intramuszkuláris adagolás után [Redding T. W. és Schally A. V., *Life Sci.*, 12, 23 (1970)].

A biológiai hozzáférhetőség javítására és megbízható nyújtott hatóanyag-leadású készítmények előállítására különféle kísérleti formákat fejlesztettek ki.

Így egy 5000 daltonnál kisebb móltömegű peptid, a P-18 liposzómába történő zárása esetén azt találták, hogy intramuszkuláris injektálás után a peptid 7 napon keresztül az injektálás helyén marad [Crommelin D. J. A. és Storm G., *Int. Pharm. J.*, 1, 179 (1987)].

A hatóanyag nyújtott leadásának biztosítására szolgáló másik módszer az, hogy a hatóanyagot implantátumba építik be. Ezeket az implantátumokat biológiailag lebontható vagy biológiailag nem lebontható polimerekből lehet előállítani. A fenti forma hátránya annak szubkután bevezetésével kapcsolatos, mivel azt bemszűréssel vagy egy trokár segítségével kell beültetni. Ezenkívül abban az esetben, amikor nem biológiailag lebontható polimert alkalmaznak, az implantátumot bemszűréssel kell kivenni az összes hatóanyag polimer mátrixból történő kidiffundálása után. A fenti rendszereket széles körben kifejlesztették hormonok, például LHRH (luteinizáló hormont felszabadító hormon) és annak szintetikus analógjai adagolására. Tehát a PLA-GA (tejsav és glikolsav kopolimer) implantátum formájában embernek adagolt gozerelinnel lehetővé vált a vér tesztoszteronszintje szignifikáns és tartós csökkenésének kialakítása [Vogelzang N. J., Chodak G. W., Soloway M. S., Block N. L., Schellhammer P. F., Smith J. A., Caplan R. J. és Kennealey G. T., *Urology*, 46, 220 (1995)].

Egyéb polimer hordozók is alkalmazhatók: mikro- vagy nanorészecskék. Ebben az esetben csak biológiailag lebontható polimereket alkalmaznak. Az implantátumokkal szemben ezek a részecskék egy szokásos fecskendő segítségével injektálhatók, azonban hátrányuk az, hogy probléma esetén nem lehet azokat a testből kivenni. Nagyon szignifikáns és tartós csökkenést figyeltek meg a tesztoszteronszintben nafarelint tartalmazó PLA-GA mikrorészecskék adagolása után is.

A fenti különféle adagolórendszerek hátránya a nagyon bonyolult és komplex előállítás, amelyhez specifikus berendezések szükségesek.

Találmányunk egy olyan új gyógyászati készítményre vonatkozik, amely rendkívül egyszerű előállítási eljárással állítható elő, és amely lehetővé teszi egy hatóanyag nyújtott felszabadulását. Ezek a készítmények azonnal képesek gélesedni vízes fázis jelenlétében. Ezért feltételezhető, hogy szubkután és intramuszkuláris módon történő adagolásukkal a gyógyászati termékek nyújtott és programozott felszabadulását teszik lehetővé. A nyálkamembránokkal történő érintkezés után a bőr alatt vagy az izomban gél alakul ki, és a gyógyászati termék a gélből diffundál és szabadul fel.

A szakirodalomból már ismertek olyan lipidkompozíciók, amelyek vízzel való érintkezés után fázisátalakuláson mennek keresztül.

Az EP A 550960 számú szabadalmi leírásban topikálisan alkalmazható készítményeket ismertetnek, amelyek izzadásgátlásra alkalmazhatók, és egy izzadásgátló szert tartalmaznak, amely legalább egy amfifil anyagot tartalmaz, ez az izzadásgátló szer vízzel érintkezve oldhatatlan folyadékkristályos fázist képes kialakítani, amelynek periodicitása nagyobb, mint 1. Közelebbről, a 14. példában egy olyan kompozíciót írnak le, amely fordított hexagonális kristályos fázist képes kialakítani a verejtékkel való érintkezés után, és amely 34–50% olajsavból és 50–66% lecitinből (foszfatidil-kolin) áll.

A WO 94/10978 számon publikált nemzetközi szabadalmi bejelentésben emulgeálható kompozíciót ismertetnek, amelyet élelmiszerekben, kozmetikumokban, toalettszerekben vagy gyógyszerekben szokásosan alkalmazott szintetikus emulgeátorok helyettesítésére szánnak. Ezek a kompozíciók legalább egy membránlipidet (foszfolipid), legalább egy természetes amfifilt, amely nem primer emulgeátor (12–22 szénatomszámú zsírsav vagy zsíralkohol, vagy egy zsírsav és egy zsíralkohol kombinációja) és adott esetben egy hidrofíl közeget (alifás alkohol, például propilén-glikol) tartalmaznak. Ezek a készítmények olajokkal vagy olajos anyagokkal képesek krémet („olaj a vízben” emulziót) képezni, és liposzómákkal keverve képesek stabil emulziót vagy krémet kialakítani.

Még közelebbről a 4. példában egy 15 tömeg% hidrogénezett szójabablecitint (foszfolipid), 15 tömeg% zsírsavat, 45 tömeg% zsíralkoholt és 25% alkoholt (10% etanol és 15% glicerín) tartalmazó kompozíciót ismertetnek. Ez a kompozíció lágy, viaszos anyag formájában van.

A szakirodalomban ismertetnek olyan cseppfolyós gyógyászati készítményeket is periodontitisz kezelésére, amelyek többé-kevésbé viszkózus emulziók vagy szuszpenziók formájában vannak, és amelyeket általában fecskendő segítségével adagolnak a periodontális tasakba.

A WO 95/34287 számú nemzetközi szabadalmi leírásban biológiailag lebontható lipidkompozíciókat ismertetnek, amelyek L2 kristályos fázis formájában vannak, és amelyek a hatóanyagok szabályozott felszaba-

dulását teszik lehetővé, és amelyek a hatóanyagon kívül legalább egy telítetlen 16–22 szénatomos zsírsavból származó diacil-glicerint vagy 14–22 szénatomos telített zsírsavból származó diacil-glicerint, glicerofoszfátidok és szfingofoszfátidok közül választott legalább egy foszfolipidet és adott esetben víz, glicerín, etilén-glikol és propilén-glikol közül választott legalább egy poláros folyadékot tartalmaznak. Ezekre a készítményekre jellemző, hogy vízzel való érintkezés után köbös folyadékkristályos fázisba alakulnak át, amely lehetővé teszi a hatóanyag betöltését arra a helyre, ahol a hatását ki kell fejtenie. A fenti dokumentumban említik egyéb alkalmazások között az ilyen készítmények alkalmazását periodontitisz kezelésére. Azonban a fenti kompozíciók hatékonyságát a periodontitisz kezelésében a dokumentum nem mutatja be.

Az EP 429 224 számú szabadalmi leírásban gél formájú kompozíciókat ismertetnek, amelyek 1–99 tömeg% monooleint és 1–90 tömeg% hatóanyagot tartalmaznak, ezeket a periodontális üregbe helyezik. A környező víz jelenlétében ezek a kompozíciók viszkózusabbá válnak, és a hatóanyagot a hatás helyéhez közel tartják. A hatóanyag lassan szabadul fel, szabályozott módon.

Az US 5230895 számú szabadalmi dokumentumban oldat vagy kenőcs formájában levő készítmények alkalmazását ismertetik, amelyek a periodontális tasakba helyezve képesek gélle alakulni. Ezek a készítmények biológiailag lebonthatók, és lehetővé teszik a hatóanyag szabályozott felszabadulását a hatás helyén. A készítmények gliceridek és egy hatóanyag elegyét tartalmazzák, amely úgy van megválasztva, hogy a periodontális tasak környezetében képes gélle alakulni. A fenti szabadalmi dokumentumban illusztrált készítmények legalább 70% Myverol™ 18-92-t tartalmaznak, amely napraforgó-monogliceridek elegye, és az elegy monoglicerid-tartalma legalább 90%.

Az US 5143934 számú szabadalmi dokumentumban olyan készítményeket ismertetnek, amelyek egy hatóanyag adagolását szabályozott felszabadulással teszik lehetővé a periodontális tasakban, ezek a készítmények legalább egy monogliceridet és legalább egy növényi olajat tartalmaznak olyan arányban, amely a periodontális tasakban jelen lévő vízzel érintkezésbe kerülve folyadékkristályos fázis kialakulásához elegendő. Ezek a készítmények szobahőmérsékleten szilárdak, azonban olvadáspontjuk testhőmérsékletnél alacsonyabb hőmérsékleten van.

A találmány olyan folyékony gyógyászati készítményekre vonatkozik, amelyek legalább egy hatóanyag szabályozott felszabadulását teszik lehetővé, és amelyek

- a) legalább egy hatóanyag terápiásan hatékony mennyiségét,
- b) 3–55 tömeg% foszfolipidet,
- c) 16–72 tömeg% gyógyászati lag elfogadható oldószer és
- d) 4–52 tömeg% zsírsavat tartalmaznak, ezek a készítmények vizes fázis jelenlétében azonnal gélesednek.

A találmány további tárgya eljárás a fenti készítmények előállítására.

A találmány harmadik vonatkozásban a fenti készítmények alkalmazására vonatkozik egy vagy több hatóanyag szabályozott felszabadulásának biztosítására szubkután és/vagy intramuszkuláris injektálással.

A találmány szerinti készítmények legalább egy hatóanyag terápiásan hatékony mennyiségét tartalmazzák. A hatóanyag lehet lipidoldékony vagy vízdoldékony. Példaként említhetjük az antibiotikumokat, különösen az anaerob baktériumok ellen hatékony antibiotikumokat, ilyen például a doxiciklin vagy minociklin, és ezek gyógyászati lag elfogadható sóit, a fertőzés elleni szereket, például metronidazolt, klór-hexidint, benzalkónium-kloridot, p-klór-m-krezolt, 1,2-diklór-benzilalkoholt, hexamidint vagy klorofent, és ezek gyógyászati lag elfogadható sóit, a lokális anesztetikumokat, például lidokaint, prokaint, tetrakaint, artikaint, bupivakaint, mepivakaint vagy prilokaint, és ezek gyógyászati lag elfogadható sóit, a szteroid és egyéb gyulladás-gátló szereket, például hidrokortizont, kortizont, prednizont, prednizolont, metilprednizolont, triamcinolont, betametazont vagy dexametazont, és ezek gyógyászati lag elfogadható sóit, valamint az aceklofenakot, diklofenakot, ibuprofent és piroxikámot, és ezek gyógyászati lag elfogadható sóit, a gombaellenes szereket, például grizeofulvint, amfotericin B-t, natamicint vagy nisztatint, és ezek gyógyászati lag elfogadható sóit, valamint a peptid hatóanyagokat, például kalcitonint, szomatostatint, inzulint, csontnövekedési hormont és egyéb növekedési vagy regenerációs faktorokat.

A találmány szerinti készítmények 3–55 tömeg% foszfolipidet tartalmaznak. A találmány értelmében alkalmazható foszfolipidek a poliolkok és zsírsavak foszfor-észterei. Ezek különféle forrásokból származhatnak, mind természetes, mind szintetikus úton nyerhetők. A foszfolipidek hidrogénezettek vagy nem hidrogénezettek lehetnek. Példaként említhetjük a foszfátidil-kolint, hidrogénezett foszfátidil-kolint, foszfátidil-glicerín-sókat, dikaproil-foszfatidil-kolint vagy disztearoil-foszfatidil-glicerín-sókat. Ezek a foszfolipidek elegyként is alkalmazhatók. A találmány szerinti készítményben lévő foszfolipid előnyösen a foszfátidil-kolin.

Ha a foszfolipidet foszfátidil-kolin, foszfátidil-glicerín-sók, dikaproil-foszfatidil-kolin vagy disztearoil-foszfatidil-glicerín-sók közül választjuk, a találmány szerinti előnyös készítmények 15–55 tömeg% foszfolipidet tartalmaznak. Ha a foszfolipid egy hidrogénezett foszfátidil-kolin, a találmány szerinti készítmények foszfolipid-tartalma 3–11%, előnyösen 3–10 tömeg%.

A találmány szerinti készítmények egy vagy több gyógyászati lag elfogadható oldószer tartalmaznak. Gyógyászati lag elfogadható oldószer alatt itt olyan oldószer, például propilén-glikolt, polietilén-glikolokat, ásványi olajokat, például cseppfolyós paraffin vagy szilikonolajokat, vagy bármely egyéb oldószer értünk, amelyben az alkalmazott foszfolipid oldódik. Különféle gyógyászati lag elfogadható oldószerek elegyei is alkalmazhatók. Előnyösen propilén-glikolt alkalmazunk. Az alkalmazott oldószer gyógyászati lag elfogadható, ami

azt jelenti, hogy az oldószer nem vált ki fertőzésben, gyulladásban vagy egyéb elfogadhatatlan jelenségben megnyilvánuló biológiai választ.

A találmány szerinti készítmények 4–52% mennyiségben legalább egy zsírsavat is tartalmaznak. A találmány értelmében alkalmazható zsírsavak telített vagy telítetlen szerves karbonsavak, amelyek 4–22 szénatomot tartalmaznak, előnyösen 8–18 szénatomosak. Példaként említjük az olajsavat, kaprilsavat, kaprinsavat, kapronsavat, mirisztinsavat, vajsavat stb. A zsírsavak elegyei is alkalmazhatók. A találmány értelmében előnyös zsírsav az olajsav.

A találmány szerinti készítmények adott esetben legfeljebb 15 tömeg% mennyiségben vizet is tartalmazhatnak. Megjegyezzük, hogy a találmány szerinti készítményekben jelen lévő víz mennyiségét úgy választjuk meg, hogy a készítmény a szándékolt alkalmazáshoz a kívánt konzisztenciával rendelkezzen.

Azt is felismertük, hogy a kereskedelmi forgalomból hozzáférhető elegyek formájában lévő foszfolipidok is alkalmasak a találmány szerinti készítményekben történő alkalmazásra. A fenti kereskedelmi forgalomból hozzáférhető kompozíciókra példaként említhetjük a Phosal 50 PGTM-t (55,8% foszfatidil-kolin, 1,9% szójabab-zsírsavak, 2,9% napraforgó-monogliceridek, 1,9% etanol, 37,3% propilénlglikol és 0,2% aszkorbil-palmitát) és a Phosal 53 MCTTM-t (60,8% foszfatidil-kolin, 2% olajsav, 3% napraforgó-monogliceridek, 5% etanol, 29% trigliceridek és 0,2% aszkorbil-palmitát), amelyeket a Nattermann Phospholipid GmbH forgalmaz.

A találmány szerinti készítmények az alábbi komponenseket is tartalmazhatják adott esetben: legfeljebb 5 tömeg% mennyiségben monogliceridet vagy digliceridet vagy mono- és digliceridek elegyét és/vagy legfeljebb 15 tömeg% trigliceridet.

A találmány szerinti készítmények tartalmazhatnak egy vagy több tartósítószer (például etanolt), egy vagy több antioxidáns (például aszkorbil-palmitátot) és egy vagy több komplexálószer [például EDTA-t (etilén-diamin-tetraacetátot)] is.

A találmány szerinti készítmények legalább egy hatóanyag szabályozott felszabadulását biztosítják. Szabályozott felszabadulás alatt egy olyan hatóanyag-felszabadulási profil értünk, amely a célul kitűzött kezeléshez kívánatos. A hatóanyag felszabadulása tehát többé-kevésbé késleltetett vagy lassított lehet az alkalmazott hatóanyagtól és a kívánt terápiás hatástól függően. Megjegyezzük, hogy a hatóanyag felszabadulása könnyen szabályozható a találmány szerinti készítmények komponensei részarányának egyszerű változtatásával. A készítmények tehát nagyon alkalmasak különféle terápiás alkalmazásokra, amelyekben a hatóanyag szabályozott felszabadulására van szükség egy pontosan meghatározott biológiai helyen.

A találmány szerinti készítmények emulziók, szuszpenziók vagy olajos készítmények formájában vannak. Ezek tulajdonsága, hogy azonnal gélesednek vizes fázis jelenlétében. Közelebbről, amikor a találmány szerinti készítményt egy vizes fázis feleslegének tesszük

ki, folyékony állapotból gélállapotba megy át, amely a környező vizes fázissal nem elegyedik.

A találmány további tárgya eljárás a találmány szerinti készítmények előállítására. A találmány szerinti készítményeket az alábbi lépésekből álló eljárással állítjuk elő:

- i) a foszfolipid(ek)et gyógyszerileg elfogadható oldószer(ek)ben oldjuk,
- ii) a foszfolipidoldathoz keverés közben hozzáadjuk a zsírsav(ak)at;
- iii) a ii) lépésben kapott elegybe beépítjük a hatóanyag(ka)t, és
- iv) kívánt esetben vizet adunk a iii) lépésben kapott készítményhez.

Ha a hatóanyag vízoldható, azt minimális mennyiségű vízben oldjuk a iii) lépésben történő beépítés előtt. Ha a hatóanyag nem vízoldható, a iii) lépésben foszfolipid, gyógyszerileg elfogadható oldószer és zsírsav elegyében építjük be. Az olyan anyagot, amely vízben is és lipidben is oldhatatlan vagy viszonylag oldhatatlan, kívánt esetben mikronizált formában is beépíthetjük a iii) lépésben.

A találmányt közelebbről az alábbi példákkal szemléltetjük a korlátozás szándéka nélkül. Ezekben a példákban az összes részarányokat tömegarányban adtuk meg. Az alábbi kereskedelmi hozzáférhető termékeket a Nattermann Phospholipid GmbH forgalmazza, és összetételük az alábbi (tömeg%-ban):

- Phospholipon 90TM: foszfatidil-kolin
- Phosal 50 PGTM: 55,8% foszfatidil-kolin, 1,9% szója-zsírsavak, 2,9% napraforgó-monogliceridek, 1,9% etanol, 37,3% propilénlglikol és 0,2% aszkorbil-palmitát;
- NAT 8449TM: 60% foszfatidil-kolin és 40% propilénlglikol;
- Phosal 53 MCTTM: 60,8% foszfatidil-kolin, 2% olajsav, 3% napraforgó-monogliceridek, 5% etanol, 29% trigliceridek és 0,2% aszkorbil-palmitát;
- Phospholipon G-NaTM: szójaból származó 3-(3-sn-foszfatidil)-glicerinnátrium-sója;
- Phospholipon CCTM: 1,2-dikaproil-sn-glicerol(3)foszfokolin;
- Phospholipon SG-NaTM: 1,2-disztearoil-sn-glicerol(3)foszfoglicerinnátrium-sója;
- Phospholipon 90 HTM: hidrogénezett szója-(3-sn-foszfatidil)-kolin.

1. példa

Ebben a példában szemléltetjük különféle találmány szerinti készítmények előállítását. Az alábbiakban ismertetett készítmények többé-kevésbé viszkózus emulziók, szuszpenziók vagy oldatok formájában vannak, amelyek azonnal gélesednek egy vizes fázis jelenlétében.

a) általános eljárás

Phosal 50 PGTM-t vagy NAT 8449TM-et és olajsavat keveréssel elegyítünk. A hatóanyagot az elegybe keveréssel visszük be. Homogenizálás után kívánt esetben vizet adunk a készítményhez, amellyel a készítményt viszkózusabbá tesszük.

b) általános eljárás

Phosal 50 PGTM-t vagy NAT 8449TM-et és olajsavat keveréssel elegyítünk. A hatóanyagot vízben oldjuk, és az így kapott oldatot keverés közben beviszük a Phosal 50 PGTM vagy NAT 8449TM/olajsav elegybe.

1.1. Metronidazol-benzoátot tartalmazó készítmény

Az 1. táblázatban megadott összetételű készítményeket az a) általános eljárás szerint állítottuk elő.

1. táblázat

Metronidazol tartalmazó A és B készítmények (rész)

Összetétel	A ₁	A ₂	A ₃	B ₁	B ₂
Phosal 50 PG TM	54,6	77,4	81,9	–	–
NAT 8449 TM	–	–	–	72,8	45,5
Olajsav	36,4	13,6	9,1	18,2	45,5
Metronidazol-benzoát	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Víz	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0

1.2. Klór-hexidin-diacetátot tartalmazó készítmény

A 2. táblázatban megadott összetételű készítményeket az a) általános eljárás szerint állítottuk elő.

2. táblázat

Klór-hexidint tartalmazó C és D készítmények (rész)

Összetétel	C ₁	C ₂	D ₁	D ₂
Phosal 50 PG TM	51,0	63,8	–	–
NAT 8449 TM	–	–	59,9	51,0
Olajsav	34,0	21,2	25,5	34,0
Klór-hexidin-diacetát	15,0	15,0	15,0	15,0

1.3. Doxiciklin-hiklátot tartalmazó készítmény

A 3. táblázatban megadott összetételű készítményeket a b) általános eljárás szerint állítottuk elő.

3. táblázat

Doxiciklint tartalmazó E és F készítmények (rész)

Összetétel	E ₁	E ₂	F ₁	F ₂
Phosal 50 PG TM	43,0	64,5	–	–
NAT 8449 TM	–	–	51,6	34,4
Olajsav	43,0	21,5	34,4	51,6

Összetétel	E ₁	E ₂	F ₁	F ₂
Doxiciklin-hiklát	5,0	5,0	5,0	5,0
Víz	9,0	9,0	9,0	9,0

1.4. Minociklin-hidrokloridot tartalmazó készítmény

A 4. táblázatban megadott összetételű készítményeket az a) általános eljárás szerint állítottuk elő.

4. táblázat

Minociklint tartalmazó G és H készítmények (rész)

Összetétel	G ₁	G ₂	H ₁	H ₂
Phosal 50 PG TM	45,5	77,4	–	–
NAT 8449 TM	–	–	68,3	45,5
Olajsav	45,5	13,6	22,7	45,5
Minociklin-hidroklorid	5,0	5,0	5,0	5,0
Víz	4,0	4,0	4,0	4,0

1.5. 1,2-Diklór-benzil-alkoholt tartalmazó készítmény

Az 5. táblázatban megadott összetételű készítményeket az a) általános eljárás szerint állítottuk elő.

5. táblázat

1,2-Diklór-benzil-alkoholt tartalmazó I és J készítmény (rész)

Összetétel	I	J
Phosal 50 PG TM	80	–
NAT 8449 TM	–	80
Olajsav	19	19
1,2-Diklór-benzil-alkohol	1	1

1.6. Hidrokortizon-szukcinátot tartalmazó készítmény

A 6. táblázatban megadott összetételű készítményeket a b) általános eljárás szerint állítottuk elő.

6. táblázat

Hidrokortizont tartalmazó K és L készítmény (rész)

Összetétel	K	L
Phosal 50 PG TM	80	–
NAT 8449 TM	–	67,0
Olajsav	15	28,0
Hidrokortizon-szukcinát	1	1
Víz	4	4

1.7. Lidokain-hidrokloridot tartalmazó készítmény

A 7. táblázatban megadott összetételű készítményeket a b) általános eljárás szerint állítottuk elő.

7. táblázat

Lidokaint tartalmazó M és N készítmény (rész)

Összetétel	M	N
Phosal 50 PG™	80	–
NAT 8449™	–	66
Olajsav	14	28
Lidokain-hidroklorid	2	2
Víz	4	4

1.8. Szomatosztatint tartalmazó készítmény

A készítményeket, amelyek összetételét a 8. táblázatban ismertetjük, az alábbi eljárásokkal állítottuk elő: Z₁ készítmény: a) eljárás; és Z₂–Z₅ készítmények: b) eljárás.

8. táblázat

Szomatosztatint tartalmazó Z₁–Z₅ készítmények (rész)

Összetétel	Z ₁	Z ₂	Z ₃	Z ₄	Z ₅
Phosal 50 PG™	85	62,25	74,70	62,25	74,70
PEG	–	–	8,30	–	8,30
Propilénglikol	–	20,75	–	20,75	–
Olajsav	14,95	13	13	13	13
Szomatosztatin	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Ecetsavas puffer	–	3,95	3,95	–	–
Ecetsavas puffer+7,5%-os nátrium-lauril-szulfát	–	–	–	3,95	3,95

2. példa

Hatóanyag-felszabadulás vizsgálata

Az 1. példa szerint előállított A₂ és B₁ készítményt az U.S. Pharmacopeia 23. kiadásában (USP 23) ismertetett standardek szerint vetettük alá a hatóanyag-felszabadulási vizsgálatnak, 1. számú berendezés alkalmazásával 37 °C-on, a keverők forgási sebessége 50 fordulat/perc.

A vizsgálat azt mutatta, hogy az A₂ készítményből a hatóanyag körülbelül 60%-a 6 óra alatt felszabadul, a felszabadulás ezután lassan folytatódik, amíg eléri a körülbelül 65%-ot 24 óra alatt. A B₁ készítmény esetében a hatóanyag körülbelül 45%-a 6 óra alatt szabadul fel, ezután a felszabadulás lassan folytatódik, és körülbelül 55%-ot ér el 24 óra alatt.

2.2. Az 1. példa szerint előállított Z₁–Z₅ készítményeket az U.S. Pharmacopeia 23. kiadásában (USP 23) ismertetett standardek szerint vetettük alá a hatóanyag-felszabadulási vizsgálatnak, 1. számú berendezés alkalmazásával 37 °C-on, a keverők forgási sebessége 50 fordulat/perc.

A vizsgálat szerint a Z₅ készítményből a hatóanyag körülbelül 23%-a 24 óra alatt szabadul fel, a fel-

szabadulás folytatódik, és körülbelül 31%-ot ér el 48 óra alatt; a Z₃ készítményből a hatóanyag körülbelül 18%-a szabadul fel 24 óra alatt; a Z₁ készítményből a hatóanyag körülbelül 14%-a szabadul fel 24 óra alatt; a Z₂ és Z₄ készítményből a hatóanyag körülbelül 7%-a szabadul fel 24 óra alatt. Ezek az eredmények azt mutatják, hogy a hatóanyag felszabadulását a készítmény összetételének módosításával lehet szabályozni.

3. példa

Ebben a példában azt mutatjuk be, hogy különféle gyógyászati lag elfogadható sók alkalmazhatók a találmány szerinti készítményekben.

3.1. O készítmény

30 tömegrész Phospholipon 90™-et 45 tömegrész forró polietilénglikol 400-ban oldunk. Lehűtés után olajsavat adunk hozzá keverés közben. Vizes oldattal történő érintkezés után a készítmény azonnal gélesedik.

Ez a példa azt mutatja, hogy a propilénglikol PEG 400-zal helyettesíthető.

3.2. P készítmény

40,9 rész NAT 8449™-et, 27,3 rész PEG 400-at és 22,8 tömegrész olajsavat keverés közben elegyítünk. Keverés közben hozzáadunk 9 tömegrész vizet, amely a készítményt viszkózusabbá teszi.

A fentiek szerint eljárva állítottuk elő a 9. táblázatban ismertetett összetételű készítményeket is.

9. táblázat

P készítmény (rész)

Összetétel	P ₁	P ₂	P ₃
NAT 8449™	34,1	40,9	61,4
PEG 400	34,1	27,3	6,8
Olajsav	22,8	22,8	22,8
Víz	9,0	9,0	9,0

4. példa

Ebben a példában azt mutatjuk be, hogy a találmány szerinti készítmények triglicerideket is tartalmazhatnak.

Q készítmény

61,2 rész Phosal 50 PG™-t, 20,4 rész Phosal 53 MCT™-t és 14,4 rész olajsavat keverés közben elegyítünk. Ezután az elegyhez keverés közben 4 rész vizet adunk.

Ez a készítmény azonnal gélesedik vizes fázissal történő érintkezés után.

5. példa

Ebben a példában bemutatjuk, hogy a találmány szerinti készítmények különféle típusú foszfolipideket tartalmazhatnak. Az alkalmazott foszfolipidek a követ-

kezők: szójaból származó 3-(3-sn-foszfátidil)-glicerinnátriumsója (Phospholipon G-Na™), 1,2-dikaproil-sn-glicero(3)foszfokolin (Phospholipon CC™), 1,2-disztearoil-sn-glicero(3)foszfoglicerinnátriumsója (Phospholipon SG-Na™) és hidrogénezett szója-(3-sn-foszfátidil)-kolin (Phospholipon 90H™).

A 10. táblázatban ismertetett R készítményeket keveréssel történő elegyítéssel kaptuk. Ez a négy készítmény vizes fázis jelenlétében azonnal gélesedik.

10. táblázat
R készítmények (rész)

Összetétel	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
Phospholipon G-Na™	30	–	–	–
Phospholipon CC™	–	30	–	–
Phospholipon SG-Na™	–	–	15	–
Phospholipon 90H™	–	–	–	3
PEG 400	45	45	60	72
Olajsav	25	25	25	25

6. példa

Ebben a példában bemutatjuk, hogy az olajsav egyéb zsírsavakkal vagy zsíralkoholokkal helyettesíthető a találmány szerinti készítményekben.

5

10

15

20

25

A 11. táblázatban ismertetett S készítményeket a különféle komponensek keveréssel történő elegyítésével kaptuk. Ez a négy készítmény vizes fázis jelenlétében azonnal gélesedik.

11. táblázat
S készítmények (rész)

Összetétel	S ₁	S ₂	S ₃	S ₄
Phosal 50 PG™	80	80	80	80
Kaprilsav	20	–	–	–
Kaprinsav	–	20	–	–
Olajsav	–	–	20	–
Oleil-alkohol	–	–	–	20

7. példa

Hatóanyag-felszabadulás sebességének meghatározása a komponensek függvényében

7.1. A 12. táblázatban ismertetett T készítményeket úgy állítottuk elő, hogy 10% Sicomet-FDC-kék festéket tartalmazó vizes oldatot a kívánt mennyiségben az egyéb komponensek elegyéhez adtuk keverés közben. A T₁–T₆ készítmények vizes fázis jelenlétében azonnal gélesednek; a gél folyékonyabb a T₇ készítmény esetében.

12. táblázat
T készítmények (rész)

Összetétel	Kontroll	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅	T ₆	T ₇
Phosal 50 PG™	–	81,6	68,3	68,3	68,3	68,3	68,3	40,8
Olajsav	–	14,4	22,7	18,2	13,7	18,2	9,0	14,4
Miglyol 810N™	–	–	–	4,5	9,0	–	13,7	–
Phosal 53 MCT™	–	–	–	–	–	4,5	–	40,8
Festékoldat	100	4,0	9,0	9,0	9,0	9,0	9,0	4,0

A hatóanyag-felszabadulási tesztet az alábbiak szerint végeztük. A T₁–T₇ készítmények és a kontrolloldat azonos mennyiségeit Petri-csészébe öntött, konstans vastagságú triptikáz szója agar réteg közepébe fűrt re-

45

zervoárba helyeztük. A festék diffúziójának sebességét a festékfolt átmérőjének mérésével határoztuk meg az idő függvényében. A kontrolloldattal és a T₁–T₇ oldatokkal kapott eredményeket a 13. táblázatban összegezzük.

13. táblázat
T₁–T₇ készítményekből a hatóanyag-felszabadulás sebessége

Idő (óra)	Folt átmérője (mm)						
	Kontroll	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅	T ₆ , T ₇
0	16,97	18,74	18,61	17,66	18,36	18,49	*
3	49,55	–	–	–	–	–	*
6	62,18	29,56	29,14	28,58	23,12	33,33	*
24	90,10	51,00	30,38	30,57	24,59	52,96	*

13. táblázat (folytatás)

Idő (óra)	Folt átmérője (mm)						
	Kontroll	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅	T ₆ , T ₇
36	96,29	57,45	34,02	33,67	31,23	54,55	*
72	108,52	60,45	39,29	34,58	31,82	68,67	*

* Nem észleltünk diffúziót.

Ez a példa azt mutatja, hogy egy hatóanyag felszabadulásának sebességét a készítmény komponenseinek megválasztásával szabályozhatjuk.

7.2. Hasonló módon állítottuk elő a 14. táblázatban megadott U készítményeket is.

14. táblázat
U készítmények (rész)

Összetétel	U ₁	U ₂	U ₃	U ₄
Phosal 50 PG™	72,0	81,6	86,4	91,2
Olajsav	24,0	14,4	9,6	4,8
Festékdlat	4,0	4,0	4,0	4,0

Az U₁–U₄ készítményeken is elvégeztük a 7.1. példában ismertetett felszabadulási tesztet; összehasonlításként egyidejűleg elvégeztük a T7 oldattal és 10% Si-comet-FDC-blue 1-et tartalmazó kontrolloldattal is a felszabadulási tesztet. Az eredményeket a 15. táblázatban közöljük.

15. táblázat
U₁–U₄ és T₇ készítményekből a hatóanyag-felszabadulás sebessége

Idő (óra)	Folt átmérője (mm)					
	Kontroll	U ₁	U ₂	U ₃	U ₄	T ₇
2	46	18	24	27	24	18
4	55	18	28	34	26	18
6	62	18	33	40	28	18
24	82	23	48	47	37	18

Az eredmények azt mutatják, hogy egy hatóanyag felszabadulásának sebessége szabályozható a készítmény komponenseinek megválasztásával.

8. példa

In vivo kísérletek

Kalcitonint tartalmazó készítmények szubkután és intramuszkuláris injektálása

A kalcitonin szérumszintcsökkenést okoz, amely aktivitásával egyenes arányban van. A kísérletekben 20 nemzetközi egység (NE) lazac-kalcitonint tartalmazó találmány szerinti készítmények szubkután vagy intramuszkuláris injektálása után meghatároztuk

a patkányban a szérumszint alakulását az idő függvényében.

8.1. Készítmények

A fenti kísérletekben alkalmazott lazac-kalcitonint tartalmazó készítmények összetételét a 16. táblázatban közöljük.

16. táblázat
X készítmények (rész)

Összetétel	X ₁	X ₂	X ₃
Phosal 50 PG™	–	40,8	81,6
Phosal 53 MCT™	–	40,8	–
Olajsav	–	14,4	14,4
Kalcitonin	10 000 NE	10 000 NE	10 000 NE
Ecetsav puffer pH=4,3	100	4,0	4,0

Az alkalmazott kalcitonin 5660 NE/mg aktivitású. Az X₁–X₃ készítményekben jelen lévő 10 000 NE 1,767 mg-nak felel meg.

8.2. Állatkísérletek

A vizsgálatokat 18 nem éheztetett, eszméleténél lévő hím Wistar-patkányból (IFFA CREDO tenyésztésből) álló két csoporton végeztük, az első csoportban a testtömeg 169,1 g–193,6 g (átlag: 183,0 g; standard hiba: 5,9 g), a második csoportban 170,2 g–189,1 g (átlag: 180,0 g, standard hiba: 5,2 g). Az egyes csoportokban lévő 18 állatot 6 állatból álló három sorozatra osztottuk fel.

Első csoport:

- 1. sorozat: minden egyes patkány 200 µl X₁ készítményt, azaz 20 NE kalcitonint kapott hasüregbe történő szubkután adagolással;
- 2. sorozat: minden egyes patkány 200 µl X₂ készítményt, azaz 20 NE kalcitonint kapott hasüregbe történő szubkután adagolással;
- 3. sorozat: minden egyes patkány 200 µl X₃ készítményt, azaz 20 NE kalcitonint kapott a hasüregbe történő szubkután adagolással.

Második csoport:

- 4. sorozat: minden egyes patkány 200 µl X₁ készítményt, azaz 20 NE kalcitonint kapott intramuszkulárisan combizomba adagolva;

- 5. sorozat: minden egyes patkány 200 μ l X_2 készítményt, azaz 20 NE kalcitonint kapott intramuszkulárisan combizomba adagolva;
- 6. sorozat: minden egyes patkány 200 μ l X_3 készítményt, azaz 20 NE kalcitonint kapott intramuszkulárisan combizomba adagolva.

A készítmények beadagolása után a patkányok alacsony kalciumtartalmú tápot és ionmentes vizet kaptak.

300 μ l vérmintákat vettünk a farokvénából az adagolás előtt ($t=0$) és az adagolás után az alábbi időpontokban: 30 perc, 1 óra, 2 óra, 4 óra, 8 óra, 24 óra, 32 óra és 48 óra. A mintákat szobahőmérsékleten 1 órán keresztül állni hagytuk, majd kétszer egymás után 6000 fordulat/perc sebességgel 10 percen keresztül centrifugáltuk. Az összegyűjtött szérumokat -20°C -on lefagyasztottuk a szérumkalcium-vizsgálat időpontjáig.

8.3. Szérumkalcium-vizsgálat

90 μ l szérummintát adtunk 2 ml 15 mmol/l koncentrációjú, 50 mmol/l sósavoldattal készült lantan-kloridoldathoz. Az így hígított minta kalciumkoncentrációját atomabszorpciós spektrométer (Varian Spectra A-40) alkalmazásával, 422,7 nm extinkciónál mértük. A standard görbét kiinduláskor 5 standard oldattal vettük fel:

- vakpróba, amely 140 mmol/l nátrium-kloridot, 5 mmol/l kálium-kloridot, 30 mmol/l sósavat és 1 mmol/l magnézium-acetátot tartalmaz;
- standard oldatok, amelyek a vakpróba mellett kalcium-karbonátot tartalmaznak 1,25/2,5/5/7,5 mmol/l koncentrációban.

A spektrofotométert minden egyes sorozat előbb kalibráltuk. A minták kalciumszintjét a standard görbéből számítottuk ki (Data Station Varian). A számított koncentrációkat ezután a kiindulási érték százalékában, azaz a kezelés előtt, a $t=0$ időpontban kapott érték százalékában fejeztük ki. Ezek a kiindulási értékek 3,34–2,26 mmol/l között változtak az állatoktól függően.

Az 1., 2. és 3. sorozattal (szubkután adagolás) kapott eredményeket a 17. táblázatban közöljük, ahol megadjuk az átlagos szérumkalciumszinteket a kiindulási koncentráció ($t=0$) százalékában kifejezve, és a fenti átlagok standard hibáit, amelyeket az X_1 , X_2 és X_3 készítményekre kaptunk.

17. táblázat

Szérumkalciumszintek $\pm$ standard hiba az idő függvényében az X_1 , X_2 és X_3 készítmények szubkután injektálása után

Idő (óra)	X_1	X_2	X_3
0	100	100	100
0,5	86,52 $\pm$ 2,90	91,11 $\pm$ 1,59	90,72 $\pm$ 2,17
1	80,33 $\pm$ 4,29	84,00 $\pm$ 2,05	86,59 $\pm$ 2,39
2	69,13 $\pm$ 1,79	74,43 $\pm$ 2,38	75,69 $\pm$ 1,62
4	59,26 $\pm$ 0,86	73,62 $\pm$ 4,41	69,19 $\pm$ 2,39
8	55,04 $\pm$ 1,12	82,30 $\pm$ 7,26	66,52 $\pm$ 1,13
24	97,14 $\pm$ 2,38	95,65 $\pm$ 3,93	73,38 $\pm$ 3,59

Idő (óra)	X_1	X_2	X_3
32	101,03 $\pm$ 2,99	93,85 $\pm$ 3,90	75,98 $\pm$ 2,40
48	97,32 $\pm$ 3,44	100,09 $\pm$ 1,75	87,13 $\pm$ 1,51

A 4., 5. és 6. sorozattal (intramuszkuláris adagolás) kapott eredményeket a 18. táblázatban közöljük, ahol megadjuk az átlagos szérumkalciumszinteket a kiindulási koncentráció ($t=0$) százalékában kifejezve, és a fenti átlagok standard hibáit, amelyeket az X_1 , X_2 és X_3 készítményekre kaptunk.

18. táblázat

Szérumkalciumszintek $\pm$ standard hiba az idő függvényében az X_1 , X_2 és X_3 készítmények intramuszkuláris injektálása után

Idő (óra)	X_1	X_2	X_3
0	100	100	100
0,5	86,51 $\pm$ 2,09	89,06 $\pm$ 1,39	88,27 $\pm$ 1,64
1	78,77 $\pm$ 1,80	79,31 $\pm$ 1,55	81,81 $\pm$ 1,86
2	73,89 $\pm$ 1,82	75,82 $\pm$ 2,52	75,95 $\pm$ 1,31
4	65,63 $\pm$ 1,32	68,58 $\pm$ 2,14	72,74 $\pm$ 1,57
8	62,93 $\pm$ 1,55	63,91 $\pm$ 1,45	66,01 $\pm$ 1,55
24	83,70 $\pm$ 3,25	78,66 $\pm$ 4,07	74,12 $\pm$ 2,38
32	94,50 $\pm$ 1,70	85,83 $\pm$ 4,41	78,12 $\pm$ 2,24
48	98,53 $\pm$ 2,76	105,33 $\pm$ 4,15	100,62 $\pm$ 1,34

Ezek az eredmények mutatják, hogy szubkután vagy intramuszkuláris adagolás után az X_2 és X_3 készítmények esetén a kalcitonin hatása több órával meghosszabbodik az X_1 referenciaoldat hatásához képest, ez a hatás nagyobb az X_3 készítmény esetén, mint az X_2 készítmény esetén.

Ezek a vizsgálatok azt is mutatják, hogy in vivo is lehetséges a hatóanyag biológiai aktivitását módosítani a készítmény összetételének módosításával. Ez világosan látszik a 19. táblázatból, ahol bemutatjuk az X_2 és X_3 készítmény relatív biológiai hozzáférhetőségét (az X_1 oldathoz viszonyítva) szubkután (sc.) és intramuszkuláris (im.) injektálás után.

19. táblázat

X_2 és X_3 készítmények relatív biológiai hozzáférhetősége (%)

Injektálás	X_2	X_3
Szubkután	63,89	172,56
Intramuszkuláris	110,41	128,72

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Folyékony gyógyászati készítmény legalább egy hatóanyag szabályozott felszabadulásának biztosítására, amely

- a) legalább egy hatóanyag terápiásan hatékony mennyiségét,
- b) 3–55 tömeg% foszfolipidet,
- c) 16–72 tömeg% gyógyászati lag elfogadható oldószert és
- d) 4–52 tömeg% zsírsavat tartalmaz,

a fenti készítmény vizes fázis jelenlétében azonnal gélisedő tulajdonságot mutat.

2. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amely antibiotikumok, fertőzés elleni szerek, lokális anasztetikumok, gyulladásgátló szerek, gombaellenes szerek és peptid hatóanyagok közül választott hatóanyagot tartalmaz.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amely foszfatidil-kolin, foszfatidil-glicerinsók, dikaproil-foszfatidil-kolin és disztearoil-foszfatidil-glicerinsók közül választott foszfolipidet tartalmaz egyedül vagy keverék formájában.

4. A 3. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amely 15–55 tömeg% foszfolipidet, előnyösen 15–51 tömeg% foszfolipidet tartalmaz.

5. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amely foszfolipidként hidrogénezett foszfatidil-kolint tartalmaz.

6. Az 5. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amely 3–11, előnyösen 3–10 tömeg% foszfolipidet tartalmaz.

7. Az 1–6. igénypontok bármelyike szerinti gyógyászati készítmény, amely propilénglikol, polietilénglikolok és ásványolajok, például cseppfolyós paraffin vagy szilikonolajok közül választott gyógyászati lag elfogadható oldószert tartalmaz egyedül vagy keverék formájában.

8. Az 1–7. igénypontok bármelyike szerinti gyógyászati készítmény, amely zsírsavként telített vagy telített-

len, 4–22 szénatomot, előnyösen 8–18 szénatomot tartalmazó szerves karbonsavakat tartalmaz.

9. A 8. igénypont szerinti készítmény, amely olajsav, kaprilsav, kaprinsav, kapronsav, mirisztinsav és vajsav közül választott zsírsavat tartalmaz egyedül vagy keverék formájában.

10. Az 1–9. igénypontok bármelyike szerinti gyógyászati készítmény, amely tartalmaz továbbá legfeljebb 5 tömeg% monogliceridet vagy digliceridet vagy mono- és digliceridek keverékét és/vagy legfeljebb 15 tömeg% trigliceridet.

11. Eljárás az 1–10. igénypontok bármelyike szerinti gyógyászati készítmény előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

- i) a foszfolipid(ek)et gyógyászati lag elfogadható oldószerekben oldjuk,
- ii) a foszfolipidoldathoz keverés közben hozzáadjuk a zsírsav(ak)at;
- iii) a ii) lépésben kapott keverékbe beépítjük a hatóanyag(ka)t, és
- iv) kívánt esetben vizet adunk a iii) lépésben kapott készítményhez.

12. A 11. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a hatóanyag(ka)t minimális mennyiségű vízben oldjuk a iii) lépésben történő beépítés előtt.

13. A 11. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a hatóanyag(ka)t a iii) lépésben adott esetben mikronizált formában építjük be.

14. Az 1–13. igénypontok bármelyike szerinti készítmény alkalmazása hatóanyagok szubkután és/vagy intramuszkuláris injektálásra alkalmas, egy vagy több hatóanyag szabályozott felszabadulását biztosító készítmény előállítására.