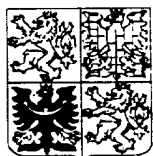


(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2677-96**

(22) Přihlášeno: **12. 09. 96**

(40) Zveřejněno: **15. 04. 98**
(Věstník č. 4/98)

(47) Uděleno: **25. 02. 98**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **15. 04. 98**
(Věstník č. 4/98)

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶:

A 61 K 9/00

A 61 K 9/10

A 61 K 47/08

(73) Majitel patentu:

GALENA a.s., Opava, CZ;

(72) Původce vynálezu:

Andrýsek Tomáš Mgr., Opava, CZ;

Stuchlík Milan RNDr., Opava, CZ;

Mařha Vladimír Ing. CSc., České

Budějovice, CZ;

Jegorov Alexader RNDr. CSc., České

Budějovice, CZ;

Husek Aleš RNDr. CSc., Opava, CZ;

Stuchlík Josef Ing., Hrabyně, CZ;

(74) Zástupce:

Guttmann Michal JUDr. Ing., Nad Štolou

12, Praha 7, 17000;

(54) Název vynálezu:

**Léčivé přípravky, zejména pro vnitřní
aplikaci, ve formě
samomikroemulgujících terapeutických
systémů**

(57) Anotace:

Léčivé přípravky zejména pro vnitřní aplikaci, ve formě samomikroemulgujících terapeutických systémů, které v kontaktu s vodnou fází tvoří lyotropní tekuté krystaly a sestávají z:

A. hydrofobní účinné látky s imunomodulačním účinkem ze skupiny N-methylovaných cyklických undekapeptidů nebo makrolidových antibiotik v množství 1,0 až 35,0 hmotn. % v nosičovém médiu obsahujícím

B. alespoň jeden absorpční promotor, který usnadňuje kontakt léčiva s biologickou membránou nebo přechod léčiva přes ní, v množství 1 až 40 hmotn. %,

C. nelipidické vehikulum obsahující alespoň jednu z níže uvedených látek:

C.1. tenzid nebo směsný tenzid s hodnotou HLR>9, v množství 1 až 80 hmotn. %,

C.2. lipofilní solvent ze skupiny vyšších mastných

alkoholů v množství 1 až 30 hmotn. %,

C.3. alespoň jeden kotenzyd v množství 1 až 50 hmotn. %,

příčemž poměr mezi jednotlivými složkami přípravku A:B:C = 1 : 0,5 až 4 : 5 až 8.

Léčivé přípravky, zejména pro vnitřní aplikaci, ve formě samomikroemulgujících terapeutických systémů

5 Oblast techniky

Vynález se týká léčivých přípravků, zejména pro vnitřní aplikaci, ve formě samomikroemulgujících terapeutických systémů, které zaručují vysokou biologickou dostupnost na bázi lipolyticky indiferentního vehikula, absorpčního promotoru a účinné látky.

10

Dosavadní stav techniky

15 Cyklosporiny patří do skupiny N-methylovaných cyklických undekapeptidů, jsou produkovány některými vláknitými houbami rodu Tolypocladium a Cylindrocarpon a jsou terapeuticky využívány zejména pro svůj imunosupresivní účinek. Vedle dnes běžně využívaného ciclosporinu (cyklosporin A) byl izolován značný počet strukturálně příbuzných přírodních cyklosporinů. Některé terapeuticky výhodné cyklosporiny byly připraveny parciální syntézou nebo speciálními fermentačními postupy. Ve skupině cyklosporinů a jejich derivátů najdeme
20 i látky, využitelné pro svůj antiparazitární účinek, chemomodulační účinek a inhibiční účinek na replikaci viru HIV - 1.

Cyklosporiny jsou neutrální hydrofobní polypeptidy, ve vodě prakticky nerozpustné (cca 25 µg/ml), lipofilního charakteru, o němž svědčí i hodnota rozdělovacího koeficientu (P) oktanol /voda
25 pro ciclosporin (log P = 2,08 - 2,99). Jelikož aplikace prostého roztoku ciclosporinu ve farmaceuticky akceptovatelném rozpouštědle (např. ethanol) nepřinesla potřebnou terapeutickou odezvu, bylo již dříve navrženo, patentováno a využito použití lipofilního nosiče v příslušném dispergovatelném nebo samodispergovatelném médiu pro dosažení adekvátní biologické odpovědi.

30

Nejčastěji využívaným lipofilním nosičem jsou směsné triacylglyceroly (tj. přírodní rostlinné nebo živočišné oleje) nebo přesněji definované, purifikované nebo interesterifikované triacylglyceroly mastných kyselin se středním nebo dlouhým uhlíkovým řetězcem, které jsou
35 známé a komerčně dostupné např. pod obchodními názvy Miglyol®, Captex®, Myritol®, Capmul®, Neobene® a Mazol®. Rovněž využívané jsou směsi mono-, di- a triacylglycerolů s různým zastoupením jednotlivých složek.

Jelikož triacylglyceroly (tj. lipidy) nejsou schopny transportu přes membránu střevního epitelu, musí podléhat v gastrointestinálním traktu procesu degradace na transportovatelné segmenty.

40

Lipidy jsou absorbovány v horní části tenkého střeva po předchozím opracování lipolytickými enzymy. Tyto enzymy atakují esterovou vazbu triacylglycerolů především v poloze 1 a 3 za vzniku 2-monoacylglycerolu a příslušné mastné kyseliny. Tyto štěpné produkty jsou již schopny transportu přes membránu do nitra buňky, kde se v endoplazmatickém retikulu stávají substrátem
45 pro resyntézu triacylglycerolů. Transport přes membránu je možný pouze v případě překonání nemísitelné vodné vrstvy, která sousedí s povrchem střevního epitelu a vytváří tak hydrofilní bariéru vůči absorpci lipidů. Překonání této bariéry lipofilními látkami je možné ve formě micelárního roztoku.

50 Jelikož ani mastné kyseliny, ani monoacylglyceroly, nejsou ve vodě rozpustné, musí být ve střevním lumenu dispergovány pomocí povrchově aktivních látek. Tuto roli zastávají žlučové kyseliny, které vytvářejí s monoacylglyceroly, mastnými kyselinami a cholesterolem směsné

micely o velikosti cca 40 - 80 nm. Žlučové kyseliny nejsou schopny dispergovat nerozštěpené triacylglyceroly.

Paralelně bylo pozorováno, že se v lumeny střeva z hrubě dispergovaných lipidů odlučují lamelární útvary, které strukturálně odpovídají tekutým krystalům. Tento relativně nedávno objevený přechodný stav lipidů v tenkém střevě je spojen s faktem, že více než 50 % dieteticky přijímaných triacylglycerolů může být absorbováno bez přítomnosti žlučových kyselin. V přítomnosti adekvátního množství žlučových kyselin se tato přechodná fáze spontánně dissoluuje a uvolňuje svoji lipofilní fázi do micel. Je pravděpodobné, že u zdravých jedinců zůstává majoritní cestou resorpce lipidů transport ze směsných micel.

Je tedy zřejmé, že nosiče na bázi triacylglycerolů nebo směsí mono-, di- a triacylglycerolů, případně směsí mono- a diacylglycerolů, nejsou z hlediska nezbytného lipolytického štěpení nejideálnějšími nosiči pro lipofilní léčivé látky, neboť tento proces je ovlivněn řadou faktorů, jako např. pH, přítomností kolipáz a žlučových kyselin, nebo secernací hydrogenuhličitanů do střevního lumenu.

Přesto celá řada komerčně dostupných preparátů, jako např. Consupren®, Sandimmun®, Implantha® nebo Neoral®, takovéto systémy využívá. Rovněž v patentové literatuře je popsána celá řada takovýchto systémů, tak např. v patentovém spise GB 2 222 770 A, WO 94/05312 a EP 650721 A jsou využity triacylglycerolové nosiče různého typu, v patentových spisech WO 94/08603 a WO 94/08605 je jako lipofilní složky přípravku využito kombinace interesterifikovaného triacylglycerolu s tenzidem s nízkou hodnotou HLR, a rovněž v patentovém spise GB 2 228 198 A je triacylglycerolový nosič ještě rozšířen o parciální estery mastných kyselin s glycerolem nebo sorbitolem.

Vedle využití směsného mono-, di- a triacylglycerolu jako lipofilního nosiče je v patentovém spise GB 2 270 842 A zmiňována možnost použít reakční produkt transesterifikace glycerolu s polyoxyetylovaným rostlinným olejem. Takovéto látky jsou komerčně dostupné pod obchodním názvem Labrafil®.

V patentových spisech EP 0 314 689 B1 a EP 0 126 751 B2 je popsána možnost a způsob přípravy léčivých přípravků s řízeným uvolňováním na bázi tekutých krystalů, kde ale rovněž součástí lipofilního nosiče zůstává triacylglycerol.

Rovněž využití tekutých krystalů na bázi monoacylglycerolů je známé a bylo zmiňováno např. ve spisech EP 0 314 689 B1, FR 2 728 257 nebo WO 84/02076. Tyto kompozice, popsané ve výše zmiňovaných dokumentech, však zatím nenašly průmyslové využití v dané oblasti, a to zejména z důvodu odlišnosti farmakokinetických parametrů (např. AUC, T_{max} , C_{max}) od běžně vyžadovaných pro farmakoterapii imunomodulátory, nebo z důvodů stabilitních. Oba tyto omezující faktory jsou pomocí tohoto vynálezu vyřešeny.

Podstata vynálezu

Cílem tohoto vynálezu je léčivý přípravek s vysokou biologickou dostupností na bázi lipolyticky indiferentního vehikula, absorpčního promotoru a účinné látky, který po aplikaci do gastrointestinálního traktu vytváří mezofázi na bázi tekutých krystalů, jež se dále dissoluuje na velmi jemnou disperzi. Takto koncipovaný léčivý přípravek a priori vytváří snadno resorbovatelný substrát, který potenciálně umožňuje velmi vysokou biologickou dostupnost léčiva i v případě lipolytické nebo biliární insuficiencie (např. při Zollinger - Ellisonově syndromu) díky své schopnosti spontánně tvořit po aplikaci do vodného prostředí přechodnou

fázi tekutých krystalů Tento stav je asociován s paralelní cestou absorpce lipidů z lumenu střeva vedle známé formy absorpce lipidů ze směsných micel.

Podstatou léčivých přípravků podle tohoto vynálezu, určených zejména k vnitřnímu použití, ve formě samomikroemulgujících terapeutických systémů je dále uvedené složení přípravku, přičemž v kontaktu s vodnou fází tvoří lyotropní tekuté krystaly a sestávají z:

A. hydrofobní účinné látky s imunomodulačním účinkem ze skupiny N-metylovaných cyklických undekapeptidů nebo makrolidových antibiotik v množství 1,0 až 35,0 hmotn. % v nosičovém médiu, obsahujícím

B. alespoň jeden absorpční promotor, který usnadňuje kontakt léčiva s biologickou membránou, nebo přechod léčiva přes ní, v množství 1 až 40 hmotn. %,

C. nelipidické vehikulum, obsahující alespoň jednu z níže uvedených látek:

C.1. tenzid nebo směsný tenzid s hodnotou HLR > 9, v množství 1 až 80 hmotn.%,

C.2. lipofilní solvent ze skupiny vyšších mastných alkoholů v množství 1 až 30 hmotn. %, ,

C.3. alespoň jeden kotenzid v množství 1 až 50 hmotn. %,

přičemž poměr mezi jednotlivými složkami přípravku je A:B:C = 1:0,5 až 4:5 až 8.

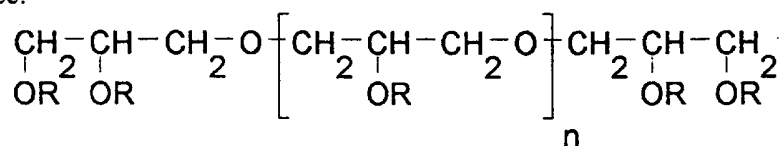
Složku A tvoří s výhodou imunosupresivně účinné látky ze skupiny cyklosporinů, s výhodou ciclosporin, [Nva]²-ciclosporin, [Melle]⁴-ciclosporin a [3-0-acyl MeBmt]¹ ciclosporin.

Dále složku A tvoří s výhodou imunomodulačně působící látky ze skupiny makrolidových antibiotik, produkovaných bakteriemi rodu Streptomyces, nebo jejich deriváty, s výhodou rapamycin nebo takrolimus.

Složku B tvoří s výhodou

B.1. nasycené nebo nenasycené C₈₋₂₂ mastné kyseliny, s výhodou s teplotou tání nižší než 25 °C, nebo jejich směsi,

B.2. polární pseudolipidy ze skupiny esterů polyglycerolu s mastnými kyselinami obecného vzorce:



kde n = < 0; 14 > a R = H nebo acyl C₈₋₂₂ nasycených a/nebo nenasycených mastných kyselin a/nebo hydroxylovaných mastných kyselin, nebo jejich směsi,

B.3. monoestery glycerolu s vyššími mastnými kyselinami, nebo jejich kombinace,

přičemž poměr B:A je 0,5:1 až 6:1.

Složku C.2. tvoří s výhodou nenasycené mastné alkoholy s počtem uhlíků C_{12} až C_{22} .

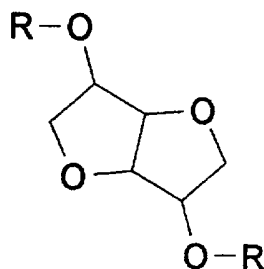
Léčivé přípravky obsahují s výhodou kombinaci složek C.2. a C. 1. v poměru C.2. : C.1. = 0,1:1 až 4,5:1.

5

Složkou C.3. je s výhodou:

C.3.1. polyether obecného vzorce $H-[O-CH_2-CH_2-]_n-OH$, kde $n = 2 - 20$

10 C.3.2. cyklický polyether obecného vzorce



kde $R = C_{1-3}$ alkyl;

15 C.3.3. látka ze skupiny polyolů, zvláště se třemi C - atomy a/nebo jejich mono- až poly- esterů se sorbitany mastných kyselin, makrogolsorbitany mastných kyselin, polyoxyethylovanými mastnými kyselinami nebo mono- až poly- esterů mastných kyselin,

příčemž celkové množství složky C.3. je s výhodou v rozmezí 5 až 30 hmotn. %.

20

Léčivé přípravky s výhodou obsahují navíc alespoň jednu látku D, upravující vzhled, chuť, stabilitu vůči mikrobiální kontaminaci a autooxidačním procesům, nebo které v čase přípravy převádějí přípravek do formy lyotropních krystalů. Poměr složek D : (A+B+C) je 0,01 až 10:1, s výhodou 0,1 až 6:1.

25

Za mimořádně výhodné z hlediska technologie lze považovat fakt, že prostým přidáním určitého množství vodné fáze k léčivému přípravku dle tohoto vynálezu obdržíme topicky aplikovatelnou gelu podobnou formulaci. Takovéto řešení umožní přípravu topické léčivé formy v čase potřeby a v množství, právě potřebném, z běžně produkovaného přípravku ve formě orálního roztoku. Z technologického hlediska další zjevnou výhodou léčivých přípravků dle tohoto vynálezu je absence obvyklých nízkovroucích hydrofilních rozpouštědel, které obzvláště komplikují výrobu dávkovaných léčivých forem v tobolkách zvláště pak migraci zmiňovaných rozpouštědel stěnou tobolky.

30

Léčivé přípravky dle tohoto vynálezu se vyznačují tím, že tvoří „samomikroemulgující terapeutický systém (SMETS)“. Samomikroemulgujícím terapeutickým systémem rozumíme při pokojové teplotě kapalný, polotuhý nebo tuhý léčivý přípravek s homogenně dispergovanou látkou nejlépe ve formě pravého roztoku, jehož vlastností je, že při styku s vodnou fází tvoří samovolně nebo v podstatě samovolně micelární roztok, mikroemulzi nebo velmi jemnou emulzi. Vodnou fází zde rozumíme zvláště vodu, fyziologické tekutiny (např: žaludeční tekutina, střevní tekutina, slzy, krev, roztoky elektrolytů atp.) a glycerol. SMETS může již předběžně obsahovat určité množství vodné fáze, a to v množství cca mezi 0,5 až 80,0 hmotnostními % přípravku. Velikost částic, vzniklých po úplné dispergaci přípravku ve vodné fázi, se s výhodou pohybuje maximálně do 1000 nm, disperze je transparentní nebo v podstatě transparentní a podle charakteru a velikosti částic mírně namodralé až intenzivně mléčně opalizuje. Velikostní

40

45

distribuce dispergovaných částic nemusí nutně vykazovat pouze jediné maximum. Na základě tohoto vynálezu lze připravit léčivé přípravky s distribucí částic do různých velikostních kategorií

- 5 Obecně SMETS sestává ze směsi olejů nebo olejové fáze a neionogenního tenzidu, může též obsahovat další pomocné látky, zvyšující rozpustnost léčiva, případně upravující povrchové napětí nebo fyzikální, mikrobiologické či organoleptické vlastnosti léčivého přípravku.

10 Samodispergující terapeutické systémy dle tohoto vynálezu jsou charakteristické tím, že při styku s vodou nebo vodným médiem vytvářejí gelu podobnou mezofázi. Vznik takovéto fáze je možný jak in vitro, přidáním vodného média v poměru až do cca 1 : 6 (samodisperzní systém : vodnému médiu), tak in vivo aplikací do gastrointestinálního traktu (GIT), spojivkového vaku, případně na sliznici Tato mezofáze má charakter lyotropních tekutých krystalů. Její další dispergace vede ke vzniku homogenní disperze, jejíž typ závisí na polaritě systému a hodnotě

15 hydrofilně lipofilní rovnováhy Rychlost vzniku homogenní disperze je při konstantních dispergačních podmínkách závislá na viskozitě a podílu hydrofilních složek ve vehikulu, kterou můžeme dle tohoto vynálezu ovlivnit jednak volbou vhodného poměru mezi lipofilním rozpouštědlem a tenzidem, a jednak volbou vhodného kotenzidu. Tyto vlastnosti umožňují různé modifikovat systém a cíleně distribuovat léčivo v GIT.

20 Takto připravený léčivý přípravek se disperguje ve vodném prostředí nejdříve ve formě polotuhé, gelu podobné mezofáze, která je následně dissoluována na požadovaný typ disperze. Obecně lze říci, že mezofáze tohoto typu vzniká následkem slabých interakcí polárních lipidů s vodným médiem a je nazýván a díky své uspořádané struktuře molekul lyotropním tekutým krystalem

25 Podle způsobu asociace molekul můžeme rozlišit lamelární L_α - fázi, kubickou C - fázi, hexagonální H_1 - fázi (normální) a H_2 - fázi (reverzní), micelární L_1 - fázi a L_2 - fázi (reverzní). K běžným technikám pro rozlišení jednotlivých typů mezofází patří rentgenová difrakce, volumetrické změny, rheologie, NMR, kalorimetrie a mikroskopie v polarizovaném světle. Ačkoli látky, definované v bodě C.2. tohoto spisu, nepatří do skupiny polárních lipidů, ale jsou

30 to nepolární mastné alkoholy, lze je s výhodou využít v kombinaci s látkami C.1. v poměru od 0,1 : 1 do 4,5 : 1. Tato směs pak při styku s vodným médiem vytvoří nejčastěji L_α , H_1 , L_1 , H_2 nebo L_2 mezofázi. Typ vzniklé mezofáze je závislý na množství vodného média, proniklého nebo úmyslně přidaného do výše definovaného systému, případně ji lze modifikovat složkou C.2. Vhodnou kombinací látek, definovaných v bodě B. a C., můžeme docílit toho, že daný systém

35 vytvoří spontánně v nadbytku vodného média požadovaný typ mezofáze, nejlépe lamelární nebo hexagonální.

Složkou (A) je hydrofobní léčivá látka s imunomodulačním účinkem ze skupiny N-metylovaných cyklických undekapeptidů nebo makrolidových antibiotik. S výhodou ji tvoří

40 imunosupresivně účinné látky ze skupiny cyklosporinů, zvláště ciclosporin (známý též jako Cyklosporin A), $[Nva]^2$ -ciclosporin (cyklosporin G), $[MeIle]^1$ -ciclosporin a $[3-O-acyl MeBmt]^1$ -ciclosporin. Složku A dále s výhodou tvoří látky ze skupiny makrolidových antibiotik, z kterých se s výhodou použijí látky, produkované grampozitivními bakteriemi rodu Streptomyces. Tak např. Streptomyces hygroscopicus produkuje imunomodulačně účinnou látku rapamycin nebo jeho deriváty, nebo Streptomyces tsukubaensis produkuje imunosupresivní látku makrolidového charakteru, známou pod označením FK 506, nebo též takrolimus nebo jeho deriváty. Léčivé přípravky dle tohoto vynálezu mohou obsahovat 1 až 35,0 hmotnostních %

45 účinné látky.

50 Jako složku (B.1.) můžeme použít látky ze skupiny C_{8-22} nasycených nebo nenasycených mastných kyselin. S výhodou pak ty, které mají bod tání nižší než 25 °C.

Název mastné kyseliny	Počet C - atomů: počet dvojných vazeb	Mr	Číslo kyselosti ¹⁾	Bod tání °C	Jodové číslo ²⁾
kaprylová	8:0	144,21	389,1	16,7	-
palmitolejová	16:1	254,40	220,5	cis: 0,5	99,8
olejová	18:1	282,45	198,6	cis α: 13,4 cis β: 16,3	89,9
gadolejová	20:1	310,50	180,7	22,5	81,8
gadolaidová	20:1	310,50	180,7	23,6	81,8
linolová	18:2	280,44	200,1	-5,0	181,0
linolenová	18:3	278,42	201,7	-11,0	273,5
arachidonová	20:4	304,46	184,3	-49,5	333,5
dokosahexaenová	22:6	328,48	170,7	-78,0	464,0

1) mg KOH.g⁻¹

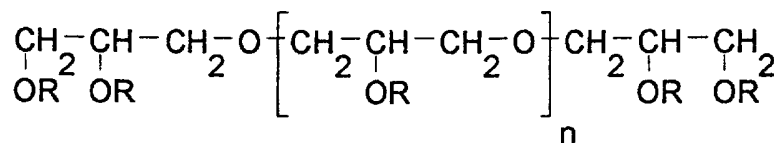
2) % adovaného jodu

5

Jelikož lidský organismus není schopen syntetizovat nenasycené mastné kyseliny s vyšším počtem uhlíků než 9 a je plně závislý na jejich vnějším přívodu, můžeme je s výhodou použít pro léčivé přípravky dle tohoto vynálezu. Pro účely léčivých přípravků podle tohoto vynálezu jsou rovněž vhodné komerčně dostupné směsi mastných kyselin, jako např. Edenor® SB 05 nebo Emery® 644 firmy Henkel.

10

Jako složku (B.2.) je možno s výhodou použít estery polyglycerolu se středně dlouhými až vyššími mastnými kyselinami obecného vzorce



15

kde n = 0 až 8 a R = H nebo C₈₋₂₂ acyl nasycené, nenasycené nebo hydroxylované mastné kyseliny.

Estery polyglycerolů s mastnými kyselinami se obecně připravují buď parciální esterifikací polyglycerolů odpovídajícími mastnými kyselinami, nebo transesterifikací rostlinných olejů polyglycerolem. Každý individuální monoester polyglycerolu je charakterizován hodnotou čísla zmýdelnění, stupeň polymerizace potom indikuje nejlépe hydroxylové číslo. Mezi látky vhodné pro přípravky podle tohoto vynálezu patří mimo jiné následující monoestery polyglycerolů.

25

Diglycerylmonooleát	DGMO - C, DGMO - 90
Hexaglycerylmonooleát	NIKKOL HEXAGLYN 1 - O
Hexaglyceroldioleát	Plurol oleique WL 1173
Oktaglycerylmonostearát	SANTONE 8-1-S
Oktaglycerylmonooleát	SANTONE 8-1-O
Dekaglycerylmonolaurát	NIKKOL DECAGLYN 1 - L
Dekaglycerylmonomyristát	NIKKOL DECAGLYN 1 - M
Dekaglycerylmonostearát	NIKKOL DECAGLYN 1 - S
Dekaglycerylmonooleát	NIKKOL DECAGLYN 1 - O

35

Tyto estery polyglycerolů jsou uváděny na trh např. firmou Nikko Chemicals Co, pod ochrannou známkou NIKKOL®, firmou Durkee Foods pod ochrannou známkou SANTONE®, nebo firmou Gattefossé pod obchodním názvem Plurol oleique.

Celá skupina esterů polyglycerolů, použitelná pro přípravky podle vynálezů, je charakterizována následujícími zkouškami na čistotu:

5 číslo kyselosti max. 6, obsah těžkých kovů max. 10 ppm, obsah vody max. 2 %, obsah Na solí mastných kyselin max. 2 % (jako Na stearát), celkový popel max. 1 %.

Jako složku B.3. je možno použít monoacylglyceroly, které by v přípravcích podle vynálezu měly mít s výhodou obsah monoesterů nejméně 90 %. Vhodné jsou např. tržní druhy s následujícím rozpětím fyzikálně-chemických charakteristik, vyráběné firmou Grinsted:

10	skladba mastných kyselin	GMO	GMO 90
	kyselina olejová	min. 78 %	min. 92 %
	kys. linolová a linolenová	max. 15 %	-
	kyselina linolová	-	max. 6 %
15	nasycené kys. C ₁₆ , C ₁₈ , C ₂₀	max. 10 %	-
	nasycené kys. C ₁₆ , C ₁₈	-	max. 2 %
	obsah volných mastných kys.	max. 1,5 %	max. 0,5 %

20 Použitelné jsou rovněž obdobné produkty fy. Eastman, vyráběné pod obchodním názvem Myverol 18 - 99 (glycerylmonooleát) nebo Myverol 18 - 92 (glycerylmonolinoleát) s minimálním obsahem 90 % monoesterů.

25 Dále jsou použitelné glycerylmonoestery s kratšími alkyly C₈ a C₁₀, jako jsou např. glycerylmonooktanoát nebo glycerylmonodekanoát, vyráběné švédskou firmou Larodan Fine Chemicals, nebo japonskou firmou The Nishin Oil Mills Ltd..

30 Složkou C.1. podle tohoto vynálezu rozumíme povrchově aktivní látky (tenzidy) s hodnotou hydrofilní-lipofilní rovnováhy (HLR) vyšší než 9, případně směsi tensidů, jejichž výsledná hodnota HLR splňuje výše uvedený limit. Jelikož HLR hodnota má aditivní charakter, je možné na základě známých HLR hodnot výchozích tensidů a známého procentuálního zastoupení jednotlivých povrchově aktivních složek vypočítat hodnotu HLR směsného tensidu podle vzorce:

$$HLR_c = \frac{HLR_A \cdot X_A + HLR_B \cdot X_B}{(X_A + X_B)}$$

35

kde

HLR_C = hodnota HLR směsného tensidu,

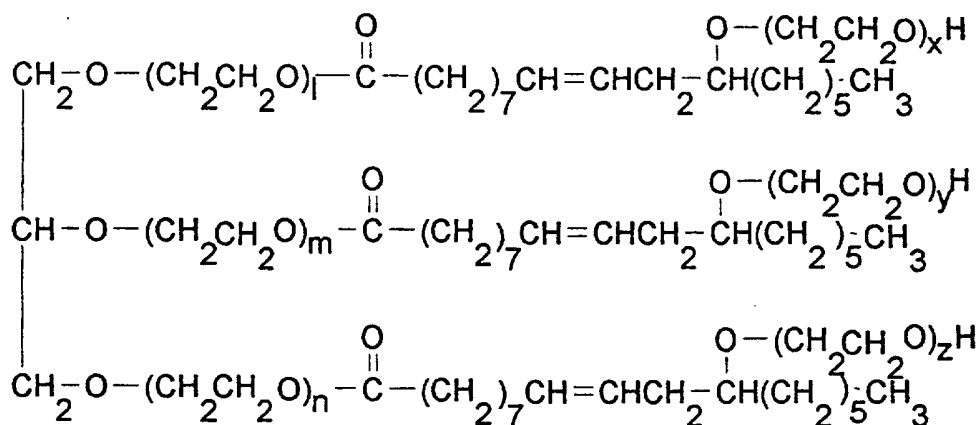
HLR_A = hodnota HLR tensidu A,

HLR_B = hodnota HLR tensidu B,

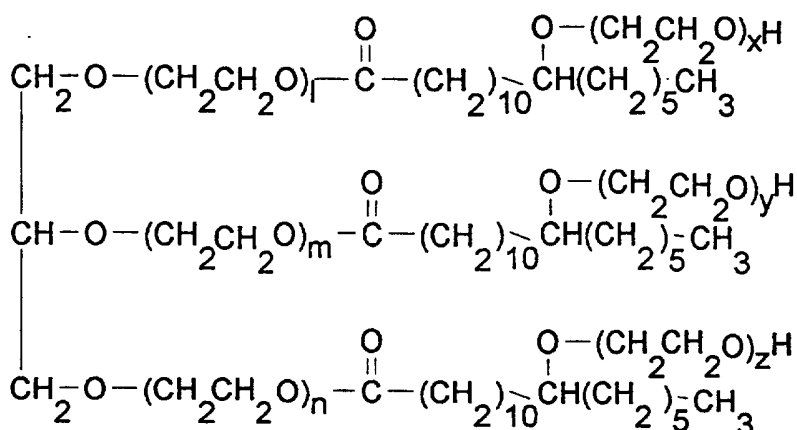
40 X_A = podíl tensidu A ve směsném tensidu,

X_B = podíl tensidu B ve směsném tensidu.

45 Této skutečnosti odpovídají např. povrchově aktivní látky, charakterizované jako estery C₈₋₂₂ mastných kyselin nehydrogenovaných nebo hydrogenovaných s makrogolglyceroly. Dle tohoto vynálezu s výhodou použijeme makroglyceroly s ricinovým olejem obecného vzorce:



nebo makrogolglyceroly s hydrogenovaným ricinovým olejem obecného vzorce:



Obečně se připravují reakcí různých množství ethylenoxidu s ricinovým olejem nebo hydrogenovaným ricinovým olejem za známých podmínek. Zvláště výhodné jsou níže uvedené látky, dále charakterizované počtem zreagovaných mol ethylenoxidu ($1 + m + n + x + y + z$) a hodnota HLR.

	$(1 + m + n + x + y + z)$	HLR
makrogol(1540) glyceroltriricinoleát	35	12 - 14
makrogol(1760) glycerol(tris)hydrogenricinoleát	40	12,5 - 16
makrogol(2200) glycerol(tris)hydrogenricinoleát	50	13,5
makrogol(2640) glycerol(tris)hydrogenricinoleát	60	14,5
makrogol(3520) glycerol(tris)hydrogenricinoleát	80	15
makrogol(4400) glycerol(tris)hydrogenricinoleát	100	16,5

Charakteristické fyzikálně chemické parametry pro zmiňované látky jsou:

číslo kyselosti ≤ 2 , hydroxylové číslo = 40 - 60, jodové číslo $< 1^*$, číslo zmýdelnění = 40 - 70; obsah vody $< 3\%$;

(* - pro makrogol(1540) glyceroltriricinoleát = 28 - 32).

Tyto látky jsou komerčně dostupné pod různými obchodními známkami, např. Cremophor®, Nikkol®, Simulsol®, Mapeg® a běžně jsou užívány pro své solubilizační vlastnosti v topických, orálních a intravenózních přípravcích.

- 5 Dále vhodné jsou speciální směsné mono- a di- makrogolestery mono-, di- a triacylglycerolu, komerčně dostupné pod obchodní známkou Gelucire®. S výhodou lze použít látky, dostupné pod obchodním označením Gelucire® 50/13 a 44/14.

Procentuální zastoupení acylů mastných kyselin je následovné:

10	Gelucire®	50/13	44/14
	C ₈ kaprát	< 3	10
	C ₁₀ kaprinát	< 3	9
15	C ₁₂ laurát	< 5	50
	C ₁₄ myristát	< 5	24
	C ₁₆ palmitát	50	14
	C ₁₈ stearát	58	15

- 20 Fyzikálně - chemické vlastnosti jsou následovné:

číslo kyselosti < 2,00; číslo zmýdelnění = 65 - 95; jodové číslo < 2, hydroxylové číslo = 36 - 56; peroxidové číslo < 6, alkalické nečistoty < 80 ppm, obsah volného glycerolu < 3,00 %.

- 25 Jako dále vhodný se jeví makrogol (352)glycerolkaprilokaprinát, charakterizovaný dále fyzikálně - chemickými parametry:

HLR = 14, počet mol ethylenoxidu - 8, číslo kyselosti < 1,00; číslo zmýdelnění = 85 - 105; jodové číslo < 2; peroxidové číslo < 12,5; obsah volného glycerolu < 5,0;.

Komerčně je dostupný pod obchodní známkou Labrasol®.

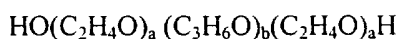
- 30 Další látky dle tohoto vynálezu, vhodné jako složka (C.1.), jsou makrogolestery mastných kyselin, např. makrogol(660)-12-hydroxystearát, komerčně dostupný pod obchodní značkou Solutol®, charakterizovaný následnými fyzikálně - chemickými parametry: číslo kyselosti < 1; obsah vody < 0,5 %; číslo zmýdelnění = 53 - 63; hydroxylové číslo = 90 - 110.

- 35 Dále vhodné jsou estery pyrrolidonkarboxylové kyseliny s glycerolmakrogoly mastných kyselin, dostupné pod obchodní známkou Pyroter®. S výhodou lze použít látky, dostupné pod názvy Pyroter®GPI 25 a Pyroter® CPI-40, charakterizované dále těmito parametry.

40	GPI - 25	CPI - 40	
	počet mol ethylenoxidu	25	40
	číslo kyselosti	< 13	<13
	číslo zmýdelnění	67 - 83	89 - 105
45	obsah vody	< 0,3 %	< 0,3 %
	hustota	1,080 - 1,110	1,025 - 1,055

Dále vhodné jako složka (C.1.) dle tohoto vynálezu jsou poloxamerové polyoly, což jsou blokové kopolymery ethylenoxidu a propylenoxidu obecného vzorce.

50



kde hodnoty indexů a, b jsou:

	a	b
5 poloxamer 124	12	20
poloxamer 188	80	27
poloxamer 237	64	37
poloxamer 338	141	44
poloxamer 407	101	56

10

Pro jednotlivé látky platí následné fyzikálně - chemické parametry:

poloxamer	Mr	ethylenoxid (%)	pH (2,5% roztok)	těžké kovy (%)	volný ethylenoxid, propylenoxid a 1,4-dioxan
124	2090 - 2360	46,7 ± 1,9	5,0 - 7,5	≤ 0,002	≤ 5 ppm
188	7680 - 9510	81,8 ± 1,9	5,0 - 7,5	≤ 0,002	≤ 5 ppm
237	6840 - 8830	72,4 ± 1,9	5,0 - 7,5	≤ 0,002	≤ 5 ppm
338	12700 - 17400	-	5,0 - 7,5	≤ 0,002	≤ 5 ppm
407	9840 - 14600	73,2 ± 1,7	5,0 - 7,5	≤ 0,002	≤ 5 ppm

15

Jako složku (C.2.) lipofilní rozpouštědlo můžeme podle tohoto vynálezu použít látky ze skupiny C₈₋₂₂ nenasycených mastných alkoholů. S výhodou pak použijeme oleylalkohol (9-oktadecen-1 ol) Mr = 268,49; index lomu = 1,458 - 1,460; číslo kyselosti < 1; hydroxylové číslo = 205 - 215; jodové číslo = 85 - 95.

20

Jako složku C.3.1. podle tohoto vynálezu je možno použít látku ze skupiny polyetherů obecného vzorce vzorce H-[O-CH₂-CH₂]_n-OH, kde n = 2 - 140, s výhodou pak n = 2 - 20. Jedná se o kapalně až polotuhé polyethylenglykoly s průměrnou molekulovou hmotností 200 - 600.

25

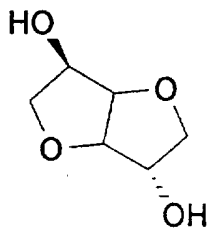
Fyzikálně-chemické charakteristiky polyethylenglykolů, vhodných k použití v přípravcích podle vynálezu:

	hydroxylové číslo	hustota g.cm ³	viskozita mPa.s	bod tuhnutí °C
PEG 200	534 - 591	1,124	60 - 70	-50
PEG 300	356 - 394	1,125	85 - 100	-15 až -10
PEG 400	267 - 295	1,126	110 - 125	4 až 8
PEG 600	178 - 197	1,126	16 - 19 *	17 až 22

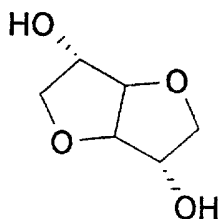
* 50 % vodný roztok

30

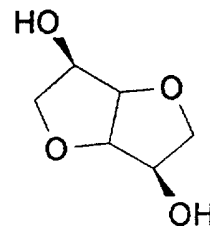
Jako složku C.3.2. vehikula je možno s výhodou použít látky ze skupiny cyklických polyetherů, získaných alkoxyací anhydroderivátů alkoholických hexos, jako jsou sorbitol, mannitol a iditol. Anhydriзация sorbitolu, případně ostatních alkoholických hexos, probíhá za katalytického působení koncentrované kyseliny sírové za vzniku :



isosorbit
(exo-endo)



isoidid
(endo-endo)



isomannid
(exo-exo)

- 5 Následnou reakcí např. s methylchloridem se získají 2,5 di O-methylderiváty, vhodné k použití jako rozpouštědla pro léčivé přípravky s cyklosporiny. Zejména vhodný je 2,5-dimethyl-isosorbid, vyráběný pod ochrannou známkou ARLASOLVE® DMI firmou ICI, který má následovné fyzikálně - chemické vlastnosti:
- 10 bod varu cca 234 °C; hustota_{25°C} = 1,164 g.cm⁻³; index lomu_{25°C} = 1,462; viskozita_{25°C} = cca 5 mPa.s; dielektrická konstanta_{25°C} = cca 7; Hildebrandův solubilitní parametr = 10,1 cal.cm^{-3/2}. Jako složku C.3.3. vehikula s výhodou můžeme použít 1,2-propandiol nebo 1,2,3-propantriol. Dále je možno použít látky, charakterizované jako estery C₈₋₂₂ mastných kyselin nebo hydrogenovaných kyselin s makrogolsorbitany, s výhodou pak látky, dostupné pod
- 15 obchodním označením Tween® (ICI), Montanox® (Seppic), zvláště vhodné jsou polyoxyethylen (20) - sorbitan monooleát (Tween 80), polyoxyethylen (20) -sorbitan monostearát (Tween 60), polyoxyethylen (20) - sorbitan monopalmitát (Tween 40), polyoxyethylen (20) - sorbitan monooleát (Tween 20).
- 20 Látky ze skupiny C.3. se spolupodílí na úpravě fyzikálních vlastností formulací, zejména při přímém kontaktu s vodným prostředím gastrointestinálního traktu, případně při ředění koncentráту před vlastním podáním

25 Přehled obrázků na výkresech

- Na obr. 1 je znázorněn graf závislosti hladiny ciclosporinu v krvi od času u přípravku podle vynálezu a porovnávacího vzorku. Na obr. 2 je znázorněn graf závislosti viskozity na kotenzidu. Na obr. 3 je znázorněn graf, porovnávací farmakokinetické profily přípravku podle vynálezu a porovnávacího přípravku.
- 30 a porovnávacího přípravku.

V další části následují příklady provedení různých variant složení léčivého přípravku.

35 Příklady provedení :

I. - 1.

- | | |
|---|----------|
| 40 A. ciclosporin | 50,0 mg |
| B. olejová kyselina | 157,5 mg |
| C.1. makrogol(1760)glycerol(tris)hydrogenricinoleát | 225,0 mg |
| C.3. polysorbát | 67,5 mg |

45 II. - 1.

	A. ciclosporin	10,0 g
	B.1. kyselina olejová	10,0 g
	B.2. diglyceryl monooleát	20,0 g
5	C.1. makrogol(1760)glycerol(tris)hydrogenricinoleát	40,0 g
	C.3. Arlasolve® DMI	10,0 g
	II. - 2.	
10	A. ciclosporin	10,0 g
	B.1. kyselina olejová	10,0 g
	B.2. diglyceryl monooleát	20,0 g
	C.1. makrogol(1760)glycerol(tris)hydrogenricinoleát	40,0 g
15	C.3. propylenglykol	10,0 g
	II. - 3.	
20	A. ciclosporin	10,0 g
	B.1. kyselina olejová	10,0 g
	B.2. diglyceryl monooleát	20,0 g
	C.1. makrogol(1760)glycerol(tris)hydrogenricinoleát	40,0 g
	C.3. polyethylen glykol 400	10,0 g
25	II. - 4.	
	A. ciclosporin	10,0 g
30	B.1. kyselina olejová	10,0 g
	B.2. diglyceryl monooleát	20,0 g
	C.1. makrogol(1760)glycerol(tris)hydrogenricinoleát	40,0 g
	C.3. Tween 20	10,0 g
35	III. - 1.	
	A. ciclosporin	50,0 mg
	B.1. olejová kyselina	50,0 mg
40	B.2. dekaglyceryl monolaurát	42,5 mg
	C.1. makrogol(1760)glycerol(tris)hydrogenricinoleát	200,0 mg
	C.2. oleyl alkohol	105,0 mg
	D. D- α - tokoferol	2,5 mg
	D. voda	50,0 mg
45	IV.	
	A. ciclosporin	0,60 kg
50	B.3. glyceryl monooleát	0,81 kg
	C-1. makrogol(4400)glycerol(tris)hydrogenricinoleát	2,70 kg
	C.2. oleyl alkohol	1,86 kg
	D. D- α - tokoferol	0,03 kg

V.

	A. ciclosporin	0,60 kg
	B.2. diglyceryl monooleát	0,57 kg
5	B.2. dekaglyceryl monolaurát	0,96 kg
	C.1. makrogol(1760)glycerol(tris)hydrogenricinoleát	1,53 kg
	C.3. propylen glykol	1,20 kg

10 VI.

	A. ciclosporin	100,0 mg
	B.1. Edenor [®] SB 05	135,0 mg
	C.1. Labrasol [®]	585,0 mg
15	C.3. Arlasolve [®] DMI	180,0 mg

VII.

20	A. ciclosporin	200,0 mg
	B.1. linolénová kyselina	250,0 mg
	C.1. Synperonic [®] L 64	550,0 mg

25 VIII.

	A. ciclosporin	100,0 mg
	B.1. linolová kyselina	200,0 mg
	C.1. Pyroter [®] CPI-40	700,0 mg

30

IX.

	A. rapamycin	20,0 mg
35	B.2. dekaglyceryl monooleát	80,0 mg
	B.3. glycerol monooleát	50,0 mg
	C.1. makrogol(1760)glycerol(tris)hydrogenricinoleát	200,0 mg
	C.2. oleyl alkohol	100,0 mg
	C.3. propylenglykol	50,0 mg

40

X.

	A. takrolimus	10,0 mg
45	B.1. olejová kyselina	100,0 mg
	C.1. makrogol(2200)glycerol(tris)hydrogenricinoleát	150,0 mg
	C.2. oleylalkohol	150,0 mg
	C.3. propylenglykol	50,0 mg
	D. D-tokoferol	

Obecný postup přípravy:

- Látku A smícháme s látkou B.1. nebo C.2. nebo C.3. a necháme za stálého míchání a teplotě max 40 °C rozpouštět právě potřebnou dobu. Pak přidáme zbylé složky B. a C., případně D a za zvýšené teploty zhomogenizujeme. Podle potřeby vzniklý přípravek zfiltrujeme přes membránový filtr GVHP. Takto připravený meziprodukt je připraven k další manipulaci, mj. adjustaci do skleněných lékovek ve formě roztoku, nebo plnění do želatinových tobolek.

10 Příklad XI

- Na základě porovnání biologické dostupnosti byla ověřena role absorpčního promotoru. Formulace I. - 1, obsahující absorpční promotor, byla porovnávána s formulací bez absorpčního promotoru, zde pod označením Blank. Jelikož složka B.1. a C.2. mají z technologického hlediska stejný efekt (dobře rozpouští účinnou látku), byla ve složení Blanku složka B.1. nahrazena složkou C.2.

Složení porovnávacího vzorku, označeného Blank, je následovné:

- | | | |
|----|---|----------|
| 20 | A. ciclosporin | 50,0 mg |
| | C.2. oleylalkohol | 157,5 mg |
| | C.1. makrogol(1760)glycerol(tris)hydrogenricinoleát | 225,0 mg |
| | C.3. polysorbát | 67,5 mg |

- 25 Farmakokinetické srovnání bylo provedeno po jednorázovém podání dávky 100 mg ciclosporinu ve dvoufázovém pokusu na 10 psech plemene Beagle. Byli použiti samci ve věku 12 - 36 měsíců o hmotnosti 9 - 15 kg, krmení standardní peletovou dietou v množství 300 g denně, voda ad libitum.

- 30 Aplikace přípravku byla provedena po 18 hodinovém hladovění. Krevní odběry byly prováděny z předloketní žíly v intervalech 0, 1, 2, 3, 5, 8, 12, 24 hod. Vzorky krve byly stabilizovány komplexonem a uchovávány v chladu až do provedení nespecifické radioimunoanalýzy. Porovnání biologické dostupnosti obou formulací uvádí graf na obr. 1, z něhož je patrná podstatně vyšší biologická dostupnost formulace s absorpčním promotorem.

35

Příklad XII

- 40 Byl hodnocen vliv složky C.3. na viskozitu vznikající mezofáze. Ke standardně připraveným formulacím podle příkladů II. - 1. až II. - 4. bylo přidáváno konstantní množství vody a u takto připravených vzorků byly hodnoceny rheologické vlastnosti.

Postup přípravy:

- 45 Látku A. smícháme s látkami B.1., B.2. a C.3. a za intenzivního míchání rozpustíme při teplotě do 40 °C, pak přidáme složku C.1. a pokračujeme v míchání až do vyčerpání. Vzniklý roztok zfiltrujeme za přetlaku cca 0,2 - 0,5 MPa N₂ přes membránový filtr typu GVHP 0,22 µm (Millipore). Jako kotenzid zde byly použity Arlasolve DMI, propylenglykol, polyetylglykol 400 a polysorbát 20.

50

K takto připravený prekoncentrát byl přimíchán voda pro injekce v poměru 3:1 (prekoncentrát: voda) a vzniklá gelu podobná mezofáze byla důkladně zhomogenizována.

Na rotačním viskozimetru Brookfield DV-III byly hodnoceny rheologické vlastnosti takto připravených systémů za konstantních podmínek, $t = 20\text{ }^{\circ}\text{C}$, včetně SC 4 - 21, ultratermostat Brookfield TC 500, vyhodnocení na PC pomocí programu Rheocalc verze 1.3. Graf na obr. 2 ilustruje možnost změny rheologických parametrů in situ vznikající fáze vhodnou volbou složky C.3.. Současně ukazuje, že určité množství vody, přidané v čase potřeby k prekoncentrátu, dramaticky mění jeho rheologické vlastnosti a umožňuje jeho vhodnou topickou aplikovatelnost.

Příklad XIII

Byla porovnána biologická dostupnost formulace III. - 1. s komerčně běžně dostupným přípravkem Consupren® oral solutio. Formulace III. - 1, byla připravena následným způsobem, ciclosporin rozpustíme ve směsi olejové kyseliny a oleyl alkoholu za teploty do $40\text{ }^{\circ}\text{C}$, současně za zvýšené teploty (cca $50\text{ }^{\circ}\text{C}$) smícháme dekaglyceryl monolaurát, makrogol(1760) glycerol-(tris)hydrogenricinoleát a D- α -tokoferol. Obě části, důkladně zhomogenizované a temperované na stejnou teplotu, smícháme, zfiltrujeme za přetlaku přes membránový filtr $0,22\text{ }\mu\text{m}$ a přidáme čištěnou vodu. Takto připravený přípravek ve formě lyotropních krystalů naplníme do tvrdých želatinových tobolek velikosti „0“ á 500 mg.

Farmakokinetické hodnocení bylo provedeno po jednorázovém podání dávky 100 mg ciclosporinu ve dvofázovém pokusu na 10 psech plemene Beagle. Byli použiti samci ve věku 12 - 36 měsíců o hmotnosti 9 - 15 kg, krmení standardní peletovou dietou v množství 300 g denně, voda ad libitum.

Aplikace přípravku byla provedena po 18 hodinovém hladovění. Krevní odběry byly prováděny z předloketní žíly v intervalech 0, 1, 2, 3, 5, 8, 12, 24 hod. Vzorky krve byly stabilizovány komplexonem a uchovávány v chladu až do provedení nespecifické rádioimunoanalýzy.

Porovnání farmakokinetických profilů formulace III. a standardního přípravku Consupren® oral solutio uvádí graf na obr. 3.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Léčivé přípravky, zejména pro vnitřní aplikaci, ve formě samomikroemulgujících terapeutických systémů, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že v kontaktu s vodnou fází tvoří lyotropní tekuté krystaly a sestávají z:

A. hydrofobní účinné látky s imunomodulačním účinkem ze skupiny N - methylovaných cyklických undekapeptidů nebo makrolidových antibiotik v množství 1,0 až 35,0 hmotn. % v nosičovém médiu, obsahujícím

B. alespoň jeden absorpční promotor, který usnadňuje kontakt léčiva s biologickou membránou nebo přechod léčiva přes ní, v množství 1 až 40 hmotn. %,

C. nelipidické vehikulum, obsahující alespoň jednu z níže uvedených látek:

C.1. tenzid nebo směsný tenzid s hodnotou HLR > 9 , v množství 1 až 80 hmotn.%,

C.2. lipofilní solvent ze skupiny vyšších mastných alkoholů v množství 1 až 30 hmotn. %,

C.3. alespoň jeden kotenzid v množství 1 až 50 hmotn. %,

přičemž poměr mezi jednotlivými složkami přípravku je A : B : C = 1 : 0,5 až 4 : 5 až 8.

5

2. Léčivé přípravky podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že složku A tvoří imunosupresivně účinné látky ze skupiny cyklosporinů, s výhodou ciclosporin, [Nva]²-ciclosporin, [Melle]⁴-ciclosporin a [3-0-acyl MeBmt]¹-ciclosporin.

10

3. Léčivé přípravky podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že složku A tvoří imunomodulačně působící látky ze skupiny makrolidových antibiotik, produkovaných bakteriemi rodu Streptomyces, s výhodou rapamycin, takrolimus nebo jejich deriváty.

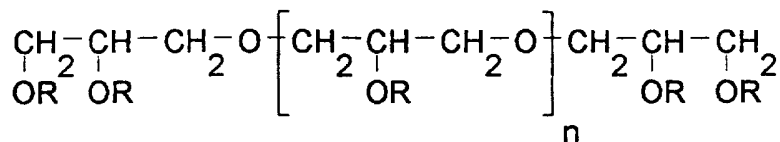
15

4. Léčivé přípravky podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že složku B tvoří

B.1. nasycené nebo nenasyčené C₈₋₂₂ mastné kyseliny, s výhodou s teplotou tání nižší než 25 °C, nebo jejich směsi;

20

B.2. polární pseudolipidy ze skupiny esterů polyglycerolu s mastnými kyselinami obecného vzorce:



25

kde n = < 0; 14 > a R = H nebo acyl C₈₋₂₂ nasycených a/nebo nenasyčených mastných kyselin a/nebo hydroxylovaných mastných kyselin, nebo jejich směsi,

B.3. monoestery glycerolu s vyššími mastnými kyselinami, nebo jejich kombinace,

30

přičemž poměr B : A je 0,5 : 1 až 6 : 1.

35

5. Léčivé přípravky podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že složku C.2. tvoří nenasyčené mastné alkoholy s počtem uhlíku C₁₂ až C₂₂.

40

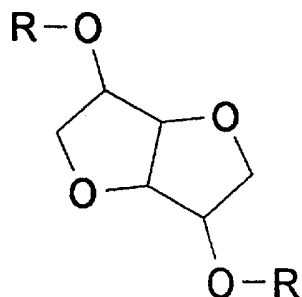
6. Léčivé přípravky podle nároků 1 a 5, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahují kombinaci složek C.2. a C.1. v poměru C.2. : C.1. = 0,1 : 1 až 4,5 : 1.

7. Léčivé přípravky podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že složkou C.3. je s výhodou:

45

C.3.1. polyether obecného vzorce H-[O-CH₂-CH₂]_n-OH, kde n = 2 - 20,

C.3.2. cyklický polyether obecného vzorce



kde R = C₁₋₃ alkyl;

5 C.3.3. látka ze skupiny polyolů, zvláště se třemi C - atomy a/nebo jejich mono– až poly– esterů se sorbitany mastných kyselin, makrogolsorbitany mastných kyselin, polyoxyethylovanými mastnými kyselinami nebo mono– až poly– esterů mastných kyselin,

příčemž celkové množství složky C.3. je s výhodou v rozmezí 5 až 30 hmotn. %.

10

8. Léčivé přípravky podle nároků 1 až 7, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že s výhodou obsahují navíc alespoň jednu látku D. upravující vzhled, chuť, stabilitu vůči mikrobiální kontaminaci a autooxidačním procesům, nebo jež v čase přípravy převádějí přípravek do formy lyotropních krystalů.

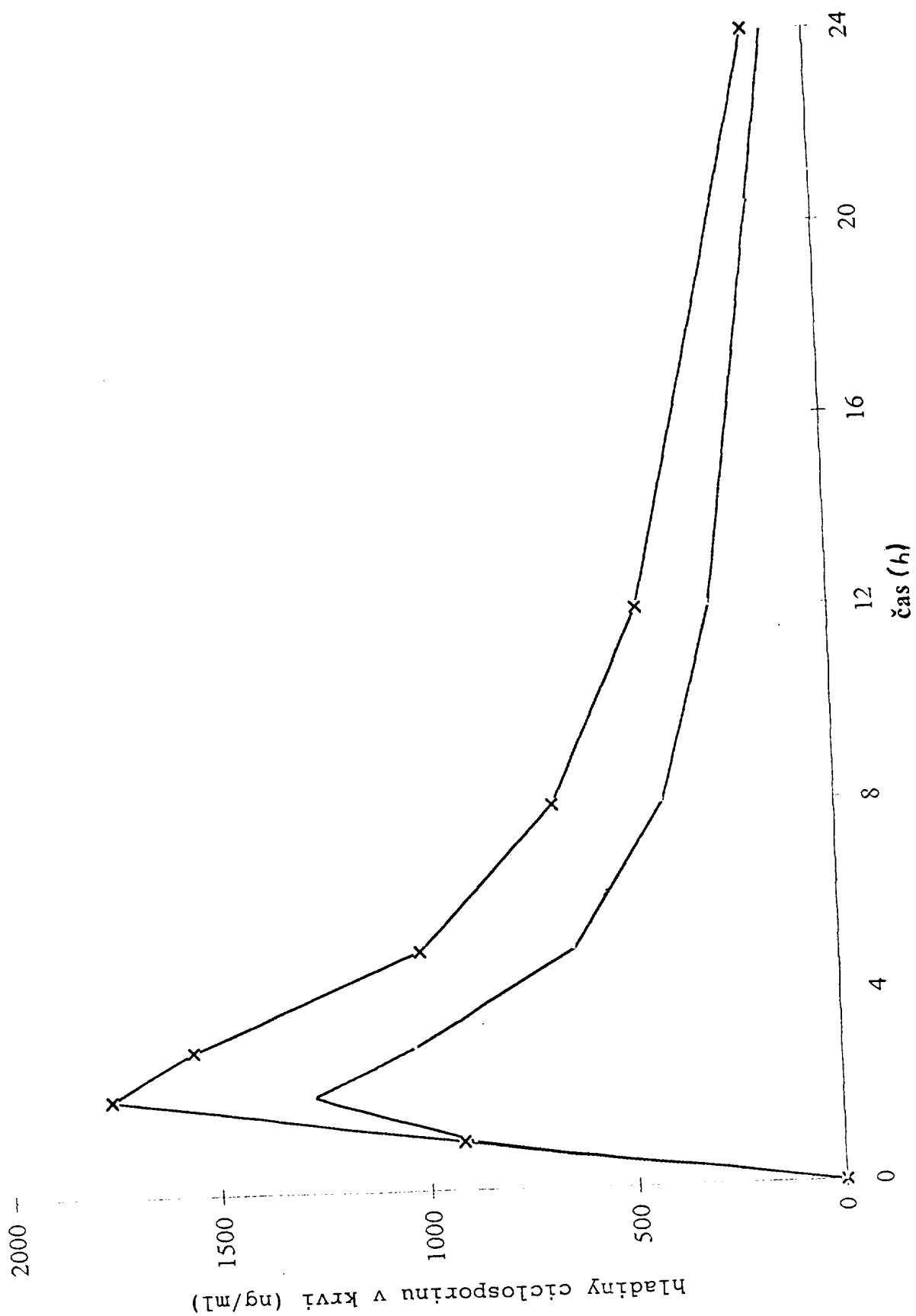
15

9. Léčivé přípravky podle nároku 8, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že poměr složek D: (A+B+C) je 0,01 až 10 : 1, s výhodou 0,1 až 6 : 1.

20

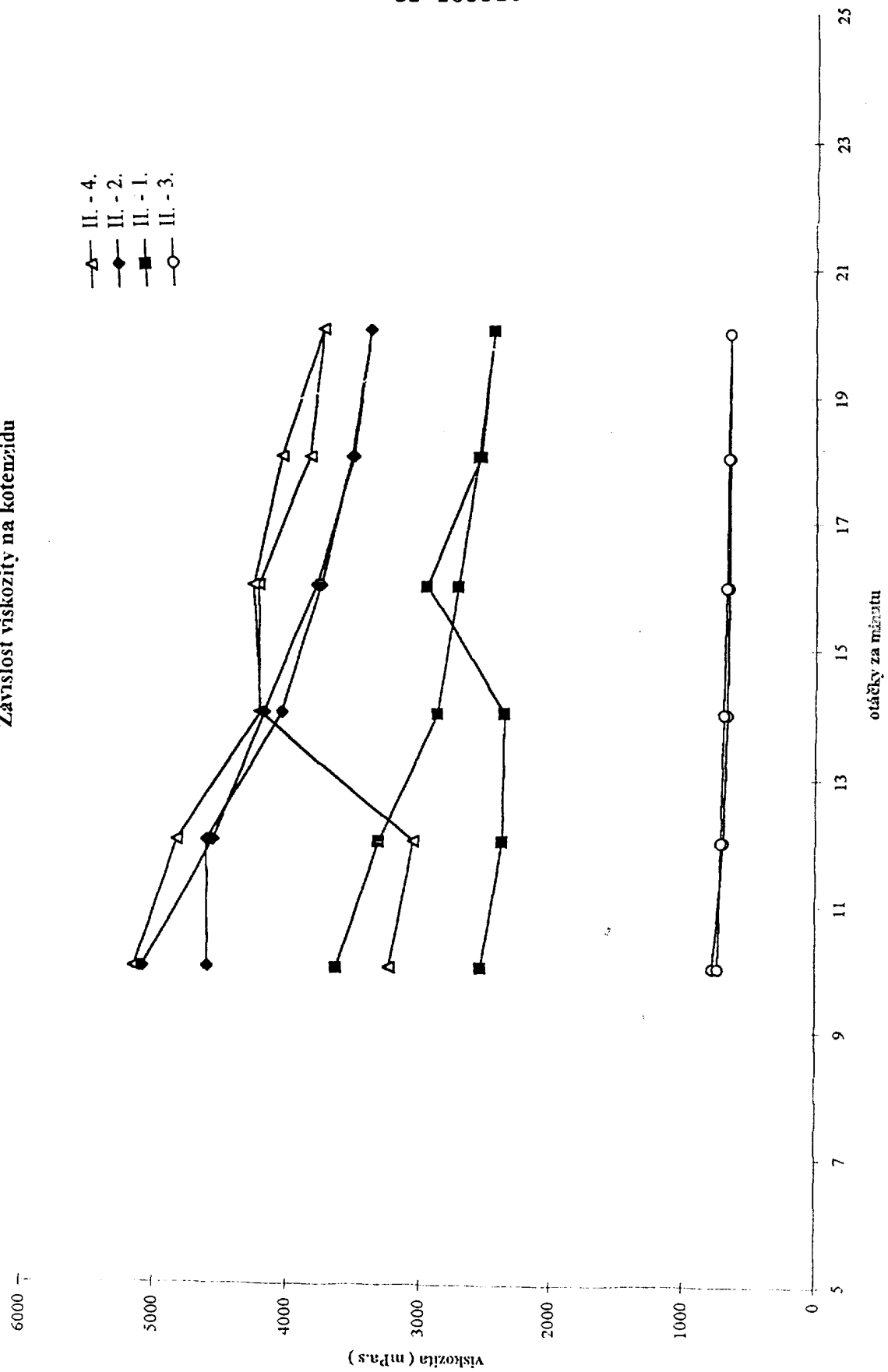
3 výkresy

-x- I. - 1.
-- Blank

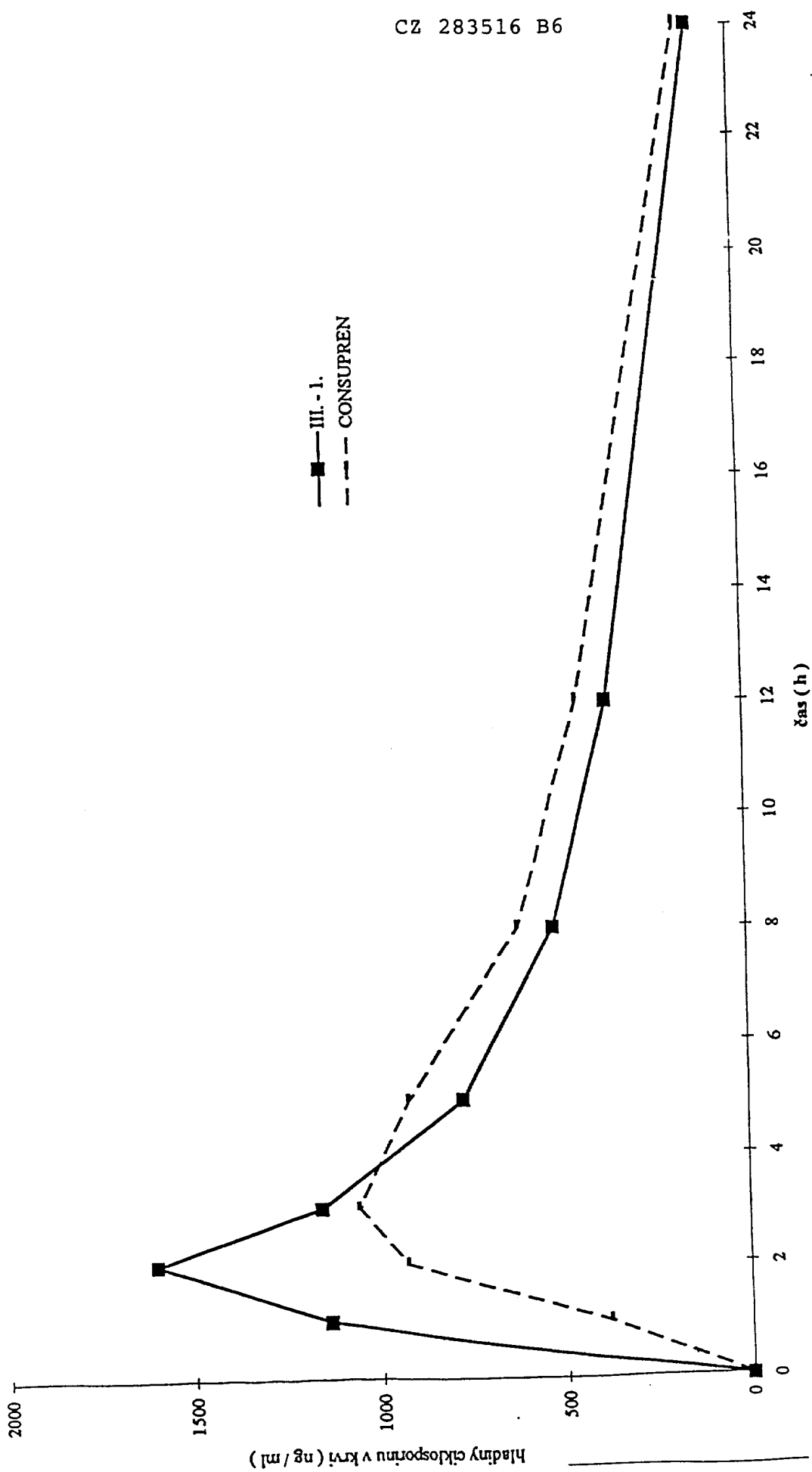


Obr. 1

Závislost viskozity na kotenzidu



Obr. 2



Obr. 3

Konec dokumentu