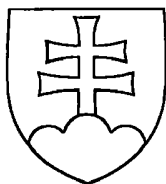


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA
VYNÁLEZU**

(21) Číslo dokumentu:

19-96

(22) Dátum podania: 08.07.94

(31) Číslo prioritnej prihlášky: P 43 22 826.7

(32) Dátum priority: 08.07.93

(33) Krajina priority: DE

(40) Dátum zverejnenia: 09.04.97

(86) Číslo PCT: PCT/EP94/02238, 08.07.94

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶ :

A 61K 9/48,
A 61K 38/00,
A 61K 47/26,
A 61K 47/44

(71) Prihlasovateľ: SANDOZ A.G., Basel, CH;

(72) Pôvodca vynálezu: Posanski Ulrich, Freiburg, DE;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Farmaceutický prostriedok na solubilizáciu ťažkorozpustnej účinnej látky v nosiči a spôsob jeho výroby**

(57) Anotácia:
Farmaceutické prostriedky pre ťažkorozpustné účinné látky, ako aj spôsoby výroby týchto prostriedkov, v ktorých sa ako solubilizačné prostriedky používajú estery mastných kyselín s polyglycerolom alebo estery mastných kyselín so sorbitanom v kombinácii s lipofilnými pomocnými látkami a neionogénnymi tenzidmi.

Farmaceutický prostriedok na solubilizáciu ťažko rozpustnej účinnej látky v nosiči a spôsob jeho výroby

Oblasť techniky

Vynález sa týka farmaceutických prostriedkov s ťažko rozpustnými účinnými látkami ako aj spôsobov výroby týchto prostriedkov.

Doterajší stav techniky

Vo všeobecnosti má podávanie farmaceuticky účinnej látky orálnou aplikáciou, ako tabletami, tobolkami alebo dražé, výhody voči iným formám aplikácie, napríklad parenterálnej. Celkom subjektívne sa choroby, ktoré treba liečiť injekčne, pokladajú za závažnejšie ako choroby, pri ktorých sa podávanie tabliet, tobolek alebo dražé takmer nevníma. Predovšetkým výhodné pri týchto aplikačných formách je, že si ich pacient môže podávať sám, zatiaľ čo parenterálne aplikačné formy musí okrem niekoľko málo výnimiek, aplikovať lekár, prípadne kvalifikovaná zdravotnícka pomocná sila.

Po podávaní a dezintegrácii orálnej aplikačnej formy pôsobí na účinnú látku kvapalina v gastrointestinálnom trakte, napríklad žalúdočná alebo črevná šťava. Mnohé účinné látky, ktoré sa majú aplikovať orálne, majú lipofilné vlastnosti a sú teda vo vodnom prostredí gastrointestinálneho traktu ťažko rozpustné. Tým sa znižuje množstvo účinnej látky schopnej resorpcie a teda i jej biologická dostupnosť. To vo všeobecnosti vedie k potrebe použitia vyšších dávok účinnej látky, ktorá sa má aplikovať. Dôsledkom toho je zvýšená biologická variabilita a nežiadúca nevyrovnanosť v účinnosti.

Na zlepšenie rozpustnosti ťažko rozpustných účinných látok boli opísané takzvané solubilizátory, napríklad hydrofilné spolurozpúšťadlá ako etanol, propylénglykol, kvapalné polyetylénglykoly alebo lipofilné solubilizátory ako lecitín,

estery mastných kyselín s polyglykolmi alebo estery mastných kyselín s glycerolpolyglykolmi. Použitie takýchto solubilizátorov je problematické vzhľadom na zníženú toleranciu a nedostatočnú stabilitu aplikačnej formy, napríklad jej separačným účinkom.

V nemeckej zverejnenej prihláške DOS 40 05 190 bolo preto navrhnuté použitie parciálnych esterov mastných kyselín s glycerolom alebo parciálnych esterov s propylénglykolom. Tieto pomocné látky (kotenzidy) majú tú nevýhodu, že je ich možné získať len v úzkom rozmedzí HLB 2 až 3. To umožňuje len obmedzenú variabilitu hmotnostných pomerov jednotlivých zložiek nosiča pre účel prispôsobenia rôznym rozpustnostiam účinných látok, ktoré sa majú rozpúšťať.

Podstata vynálezu

Vynález si kladie za cieľ zvýšiť, prípadne zlepšiť rozpustnosť, resorpčnú schopnosť a v dôsledku toho aj biologickú dostupnosť účinných látok, ktoré sa majú aplikovať orálne, voľbou predovšetkým vhodných pomocných látok.

Táto úloha je vyriešená vynálezom, ktorý sa týka predovšetkým výhodného farmaceutického prostriedku na zlepšenú solubilizáciu vo vode ťažko rozpustnej účinnej látky v nosiči. Nosič podľa vynálezu pozostáva z nasledujúcich zložiek:

a) približne 10 až 50 % hmotnostných, vzťahnutých na hmotnosť nosiča, kotenzidu, ktorý je v podstate čistý alebo je prítomný ako zmes, s hydrofilne lipofilnou rovnováhou menšou ako 10 (hodnota HBL podľa Griffina), zvoleného zo skupiny esterov mastných kyselín s polyglycerolom a esterov mastných kyselín so sorbitanom,

b) približne 5 až 40 % hmotnostných, vzťahnuté na hmotnosť nosiča, farmaceuticky prijateľného oleja, ktorý je v podstate čistý alebo je prítomný ako zmes a ktorý obsahuje triglycerid ako hlavnú lipofilnú zložku, a

c) približne 10 až 50 % hmot., vzťahnuté na hmotnosť nosiča, v podstate čistého alebo ako zmes prítomného neionogénneho tenzidu s hodnotou HLB väčšou ako 10

a prípadne ďalších farmaceuticky prijateľných pomocných látok.

Okrem toho je predmetom vynálezu tiež spôsob výroby farmaceutického prostriedku obsahujúceho solubilizovanú vo vode ťažko rozpustnú účinnú látku v nosiči pozostávajúcom z uvedených zložiek. Tento prostriedok je vhodný na plnenie do foriem pre orálne dávkovacie jednotky, napríklad do škrobových toboliek, tvrdých želatínových toboliek alebo mäkkých želatínových toboliek.

Výrazy použité vyššie a ďalej sú v rámci opisu vynálezu definované nasledovne:

Výraz farmaceutický prostriedok definuje zmes solubilizovanej, vo vode ťažko rozpustnej účinnej látky alebo zmesi účinných látok v nosiči pozostávajúcom z uvedených zložiek, ktorú je možné spracovať na orálne aplikačné formy, s výhodou na škrobové, tvrdé želatínové alebo mäkké želatínové tobolky.

Výraz solubilizovaný alebo solubilizácia vo vode ťažko rozpustnej účinnej látky alebo zmesi účinných látok definuje dispergačný proces pôsobením vhodného solubilizačného činidla, ktorý zvyšuje dispergačnú schopnosť látky tak, že sa terapeuticky účinná dávka dokonale rozpustí alebo aspoň sa stane parciálnym rozpúšťacím procesom biologicky dostupnou. Výraz dispergačná schopnosť definuje merítko pre tvorbu mikroemulzií, pravých molekulárnych roztokov účinných látok a pomocných látok vo vode ako aj koloidných roztokov, napríklad roztokov asociačných koloidov alebo molekulárnych koloidov, ktoré sú číre alebo opalescentné a prípadne po filtrácii, predovšetkým pri použití sterilných filtrov približne s priemerom pórov 5 až 10 μm , neobsahujú žiadne pevné častice, alebo napríklad micelárnych roztokov alebo sferokoloidov, ktoré sa môžu rozdeliť iba v ultracentrifúge. Dispergačná schopnosť sa môže uviesť napríklad v mg alebo mmol na liter vody.

Farmaceutická vo vode ťažko rozpustná účinná látka alebo zmes účinných látok má rozpustnosť vo vode menšiu ako 500 mg/1000 ml, s výhodou nižšiu ako 200 mg/ml.

Predovšetkým vhodné ťažko rozpustné účinné látky sú imunosupresívne látky s makrolidnou štruktúrou, napríklad cyklosporín A, cyklosporín G, rapamycín, takrolimus, deoxyspergualín, mykofenolát-mofetil, gusperimus, nesteroidné antiflogistiká, napríklad kyselina acetylsalicylová, ibuprofén, prípadne S(+)-ibuprofén, indometacín, diklofenak, piroxikam, meloxicam, tenoxicam, naproxén, ketoprofén, flurbiprofén, fenoprofén, felbinak, sulidak, etodolak, oxyfenbutazón, fenylbutazón, nabumeton, dihydropyridínové deriváty s kardiovaskulárnou účinnosťou, napríklad nifedipín, nitrendipín, nimodipín, nisoldipín, isradipín, felodipín, amlodipín, nilvadipín, lacidipín, benidipín, masnidipín, fumidipín, niguldipín, neuroterapeutiká, napríklad kyselina α -lipoová, muramylové peptidy, napríklad muramyl-dipeptid alebo muramyl-tripeptid, romurtid, vitamíny rozpustné v tukoch, napríklad vitamín A, D, E alebo F; alkaloidy, napríklad vinkopektín, ninkristín, vinblastín, rezerpín, kodeín, námelové alkaloidy, napríklad bromokriptín, dihydroergotamín, dihydroergokristín, protinádorové prostriedky, napríklad chlorambucil, etoposid, teniposid, idoxifen, tallimustin, teloxantron, tirapazin, carzelesin, dexniguldipín, intoplicín, idarubicín, miltefosin, trofosfamid, teloxantron, melfalan, lomustin, 4,5-bis-(4'-fluóranilíno)ftalimid, imunomodulátory, napríklad tymoktonán, prezatid - octan meďnatý; protiinfekčné prostriedky, napríklad erytromycín, daunorubicín, gramicín, doxorubicín, amfoteri-cín B, gentamycín, leukomycín, streptomycín, ganefromycín, rifamexil, ramoplanín, spiramycín; antimykotiká, napríklad flukonazol, ketokonazol, intrakonazol, antagonisti H₂-receptora, napríklad famotidín, cimetidín, ranitidín, roxatidín, nizatidín, omepramol, inhibítory proteínkinázy, napríklad N-[4-metyl-3-(4-pyridín-3-ylpyrimidín-2-ylamino)-fenyl]-benzamid, N-benzoylstauosporín; inhibítory HIV-1-proteázy, napríklad BOC-Phe^cPhe-Val-Phe-morfolín alebo jeho O-[2-(2-metoxietoxy)acetoxyl]-derivát; antagonisti leukotriénu, napríklad N-[4-(5-cyklopentyloxykarbonylamino-1-metyllindol-3-yl-metyl)-

-3-metoxybenzoyl]-2-vinyloxy]benzolsulfónamid.

Predovšetkým výhodné sú cyklosporíny, rapamycín, takrolimus, deoxyspergualín, mykofenolát-mofetil, nifedipín, nimodipín, etoposid, ibuprofén a kyselín α -lipoová.

Namiesto toho, aby farmaceutický prostriedok obsahoval samotnú účinnú látku vo forme voľnej kyseliny alebo v podobe zásady, môže byť účinná látka vo farmaceutickom prostriedku obsiahnutá vo forme farmaceuticky prijateľnej soli, napríklad ako hydrobromid, hydrochlorid, mezlát, acetát, sukcinát, laktát, tartrát, fumarát, sulfát, maleát a podobne.

Koncentrácia účinnej látky alebo kombinácia účinných látok sa určí podľa dávky, ktorá sa má aplikovať. Môže predstavovať 1 až 30 % hmotnostných, s výhodou 5 až 20 % hmotnostných, predovšetkým 5 až 12 % hmotnostných, vzťahnuté na hmotnosť nosiča.

Nosič pre uvedené účinné látky alebo kombináciu účinných látok je definovaný nasledovne:

Požiadavky "v podstate čistý" vo vzťahu ku zložke obsiahnutej v nosiči definuje stupeň čistoty vyšší ako 90 %, s výhodou vyšší ako 95 %, tejto zložky pred jej zmiešaním s ostatnými zložkami nosiča. S výhodou má zložky definovaná ako "v podstate čistá" jednoznačne definovanú štruktúru a zloženie.

Zložkami, ktoré sú prítomné v nosiči ako zmesi môžu byť zmesi prírodných látok, zloženie ktorých závisí od samotnej suroviny, jej izolácie a ďalšieho spracovania. Zložky takýchto zmesí sú uvedené v špecifikáciách výrobcu.

Ester mastnej kyseliny s polyglycerolom, ktorý tvorí zložku a) pozostáva z v podstate čistého esteru mastnej kyseliny s polyglycerolom alebo zo zmesi esterov mastných kyselín s polyglycerolom, pričom polyglycerol obsahuje s výhodou až vrátane 10 glycerolových jednotiek, ktoré sú ester-

fikované 1 až 10 acylovými zvyškami nasýtených alebo nenasýtených karboxylových kyselín obsahujúcich párny počet 8 až 20 atómov uhlíka.

Acylový zvyšok nasýtenej karboxylovej kyseliny, ktorý obsahuje párny počet 8 až 20 atómov uhlíka, ktorý esterifikuje polyglycerol, má s výhodou rovný reťazec s 12, 14, 16 a 18 atómami uhlíka, napríklad n-dodekanoylový zvyšok, n-tetradekanoylový zvyšok, n-hexadekanoylový zvyšok alebo n-oktadekanoylový zvyšok.

Acylový zvyšok nenasýtenej karboxylovej kyseliny obsahujúci párny počet 8 až 20 atómov uhlíka, ktorý esterifikuje polyglycerol, má s výhodou rovný reťazec s 12, 14, 16 a 18 atómami uhlíka a obsahuje 1 dvojitú väzbu, napríklad 9-cis-dodecenoylový zvyšok, 9-cis-tetradecenoylový zvyšok, 9-cis-hexadecenoylový zvyšok alebo 9-cis-oktadecenoylový zvyšok.

Pre uvedené acylové zvyšky sa môžu tiež používať názvy uvedené v zátvorkách.

Okrem toho sa môžu pre uvedené acylové zvyšky používať tiež nasledujúce názvy:

9-cis-dodecenoyl (lauroleoyl), 9-cis-tetradecenoyl (myristoleoyl), 9-cis-hexadecenoyl (palmitoleoyl), 6-cis-oktadecenoyl (petroseloyl), 6-trans-oktadecenoyl (petroselaidoyl), 9-cis-oktadecenoyl (oleoyl), 9-trans-oktadecenoyl (elaidoyl), 11-cis-oktadecenoyl (vakcenoyl), 9-cis-ikosenoyl (gadoleoyl), n-dodekanoyl (lauroyl), n-tetradekanoyl (myristoyl), n-hexadekanoyl (palmitoyl), n-oktadekanoyl (stearoyl), n-ikosanoyl (arachidoyl).

Vhodnými esterami mastných kyselín s polyglycerolom s jednoznačne definovanou štruktúrou sú napríklad diglycerolmonokaprát, diglycerolmonolaurát, diglyceroldiizostearát, diglycerolmonoizostearát, diglyceroltetrastearát (polyglyceryl-2-tetrastearát), triglycerolmonooleát (polyglyceryl-3-monooleát), triglycerolmonolaurát, triglycerolmonostearát (poly-

glyceryl-3-stearát), triglycerolmonoizostearát, hexaglyceroldioleát, (polyglycerol-6-dioleát), hexaglyceroldistearát, (polyglycerol-6-distearát), dekaglyceroldioleát, (polyglycerol-10-dioleát), dekaglyceroltetraoleát, (polyglycerol-10-tetraoleát), dekaglyceroldekaoleát, (polyglycerol-10-dekaoleát), dekaglyceroldekastearát, (polyglycerol-10-dekastearát). V zátvorkách je uvedená nomenklatúra CTFA. Tieto produkty sa dajú získať na trhu pod ochrannou známkou Caprol[®] (ochranná známka firmy Karlshams USA Inc., Columbus, Ohio). Presné označenie produktov: CAPROL 2G4S, 3G0, 3GS, 6G20, 6G2S, 10G20, 10G40, 10G100, 10G10S. Ďalšie produkty je možné získať od firmy Solvay Alkali GmbH, D-3002 Hannover pod označením DGLC-MC, DGLC-ML, DGLC-DISOS, DGLC-MISOS, TGLC-ML a TGLC-MISOS.

Zmes rôznych esterov mastných kyselín s polyglycerolom je definovaná pod názvami ako dekaglycerolmono- di-oleát, polyglycerolester zmiešaných mastných kyselín, polyglycerolester mastných kyselín, polyglycerolkaprát, kokoát, laurát, lanolinát, izostearát alebo ricinolát a je možné získať ich na trhu pod slovnými známkami Triodan[®] a Homodan[®] (ochranné známky firmy Grinsted Products, Grinsted, Dánsko), exaktnými názvami produktov: TRIODAN 20, 55, R90 a HOMODAN MO, Radiamuls[®] (ochranná známka firmy Petrofina (FINA), Brusel, Belgicko), exaktným názvom produktu RADIAMULS Poly 2253, názvom CAPROL PGE 860 alebo slovnými známkami Plurol[®] (ochranné známky firmy Gattefossé Etablissements, Saint-Priest, Francúzsko), exaktným označením produktu PLUROL Stearique WL 1009 alebo PLUROL Oleique WL 1173. Ďalšie produkty je možné získať pod označením PGLC-C 1010 S, PGLC-C 0810, PGLC-C 1010/S, PGLC-L T 2010, PGLC-LAN 0510/S, PGLC-CT 2010/90, PGLC-ISOS T UE, PGLC-R UE, PGLC-ISOS 0410 firmy Solvay Alkali GmbH, D-3002 Hannover.

Vymenované estery mastných kyselín s polyglycerolom spĺňajú podmienky uvedené vo Foodechemical Codex FCC III pod "Monographs" na str. 232, ktoré sa týkajú "opisu", "požiadaviek" a "testov". Dôležité sú predovšetkým opisy produktov publikované vymenovanými výrobcami s údajmi pre príslušný

produkt, predovšetkým špecifikáciami ako je obsah monoesteru, bod skvapnutia, voľný glycerol, voľná mastná kyselina, jódové číslo, forma, antioxidanty, hodnota HLB, vlastnosti a trvanlivosť.

Uvedené estery mastných kyselín s polyglycerolom spĺňajú predovšetkým požiadavky podľa čísla E 475 Nariadenia Európskeho spoločenstva v oblasti prísad do potravín (Smernica ES 74/329) ako aj nariadenia U.S. FDA Code 21 CFR § 172.854.

Ester mastnej kyseliny so sorbitanom zložky a) pozostáva s výhodou z esteru mastnej kyseliny so sorbitanom v podstate čistého alebo zo zmesi rôznych esterov mastných kyselín so sorbitanom, pričom sorbitan je esterifikovaný 1 až 3 acylovými zvyškami nasýtenej alebo nenasýtenej karboxylovej kyseliny s priamym reťazcom, ktorá obsahuje párny počet 8 až 20 atómov uhlíka.

Acylový zvyšok nasýtenej karboxylovej kyseliny obsahujúci párny počet 8 až 20 atómov uhlíka, ktorý esterifikuje sorbitan, má s výhodou priamy reťazec a obsahuje 12, 14, 16 a 18 atómov uhlíka, napríklad n-dodekanoylový zvyšok, n-tetradekanoylový zvyšok, n-hexadekanoylový zvyšok a n-oktadekanoylový zvyšok.

Acylový zvyšok nenasýtenej karboxylovej kyseliny obsahujúci párny počet 8 až 20 atómov má s výhodou priamy reťazec a obsahuje 12, 14, 16 a 18 atómov uhlíka, napríklad oleylový zvyšok.

Vhodnými esterami mastných kyselín so sorbitanom sú predovšetkým sorbitanmonolaurát, sorbitanmonopalmitát, sorbitanmonostearát, sorbitanmonooleát, sorbitanseskvioleát, sorbitantrioleát a sorbitantristearát. Tieto produkty je možné získať na trhu pod slovnou známkou Span[®] (ochranná známka firmy Atlas, Wilmington, USA), s exaktnými názvami produktov SPAN 20, 40, 60, 65, 80 a 85, Arlacel[®] (ochranná známka formy Atlas), s exaktnými názvami produktov: ARLACEL 20, 40, 60, 80, 83, 85 a C, Crill[®] (ochranná známka firmy Croda Chemicals, Co-

wick Hall, Snaith Goole, GB), s exaktnými názvami produktov: CRILL 1, 3 a 4, Dehymuls[®] (ochranná známka firmy Henkel, Düsseldorf, SRN), s exaktnými názvami produktov DEHYMLUS SML, SMO, SMS, SSO, Famodan[®] (ochranná známka firmy Grinsted Products, Grinsted, Dánsko), s exaktnými názvami produktov FAMODAN MS a TS, Capmul[®] (ochranná známka firmy Karlshamns USA Inc., Columbus, Ohio), s exaktnými názvami CAPMUL S a O, Radiasurf[®] (ochranná známka firmy Petreofina (FINA), Brusel, Belgicko), s exaktnými názvami produktov RADIASURF 7125, 7135, 7145 a 7155.

Uvedené estery mastných kyselín so sorbitanom a uvedené estery mastných kyselín s polyglycerolom spĺňajú podmienky uvedené v British Pharmacopeia (špecifická monografia) alebo v Ph. Helv. VI. Dôležité sú predovšetkým opisy produktov publikované uvedenými výrobcami s údajmi pre príslušný produkt, predovšetkým špecifikáciami ako je forma, farba, hodnota HLB, viskozita, stúpajúca teplota topenia a rozpustnosť.

Zložka a) má hodnotu HLB menšiu ako 10. V nosiči je obsiahnutá v množstve 10 až 50 % hmotnostných, s výhodou 15 až 40 % hmotnostných, výhodnejšie 15 až 20 % hmotnostných, vzťahnuté na celkovú hmotnosť nosiča. Zložka a) môže tiež pozostávať zo zmesi uvedených esterov mastných kyselín s polyglycerolom alebo zo zmesi uvedených esterov mastných kyselín so sorbitanom alebo zo zmesi uvedených esterov mastných kyselín s polyglycerolom s uvedenými esterami mastných kyselín so sorbitanom.

Farmaceuticky prijateľným olejom b) je triglycerid prírodného pôvodu alebo syntetický alebo polosyntetický, v podstate čistý triglycerid. Výhodný je triglycerid prírodného pôvodu, v ktorom je glycerol esterifikovaný acylovými zvyškami nasýtených alebo nenasýtených karboxylových kyselín obsahujúcich párny počet 8 až 20 atómov uhlíka. Takéto acylové zvyšky sú definované vyššie, napríklad n-dodekanoylový zvyšok, n-tetradekanoylový zvyšok, n-hexadekanoylový zvyšok, n-oktadekanoylový zvyšok alebo oleylový zvyšok.

Vhodnými triglyceridmi prírodného pôvodu sú napríklad arašidový olej, sezamový olej, slnečnicový olej, olivový olej, olej z kukuričných klíčkov, sójový olej, ricínový olej, olej z bavlníkových semien, repkový olej, olej z bodliaka, olej z hroznových zŕn, rybací olej alebo neutrálny olej.

Zložka b) je v nosiči obsiahnutá v množstve približne 5 až 40 % hmotnostných, s výhodou 10 až 35 % hmotnostných, vzťahnuté na celkovú hmotnosť nosiča. Zložka b) môže tiež pozostávať zo zmesi vymenovaných farmaceuticky prijateľných olejov.

Neionogénny tenzid zložky c) s hodnotou HLB väčšou ako 10 je s výhodou amfifilná látka, ktorej hydrofilná zložka pozostáva z polyetylénoxidu, pričom priemerná molekulová hmotnosť polyetylénoxidového podielu je približne 600 až 2500, zodpovedajúca 15 až 60 etylénoxidovým jednotkám.

Vhodnými neionogénnymi tenzidmi sú napríklad reakčné produkty prírodného alebo hydrogenovaného ricínového oleja s etylénoxidom. Takéto produkty je možné získať na trhu napríklad pod obchodnými značkami Cremophor[®], Niccol[®] a Emulgin[®]. Vhodnými neionogénnymi tenzidmi sú tiež estery mastných kyselín s polyoxyetylén-sorbitanom (polysorbáty), napríklad POE-(20)-sorbitanmonolaurát, POE-(20)-sorbitanmonopalmitát, POE-(20)-sorbitantriesterát, POE-(20)-sorbitanmonooleát alebo POE-(20)-sorbitantrioleát. ako aj estery mastných kyselín s polyoxyetylénom, napríklad POE-(20,30,40,50)-stearát. Takéto produkty je možné získať na trhu pod ochrannými značkami Tween[®] a Myrj[®].

Zložka c) je obsiahnutá v nosiči v množstve približne 10 a 50 % hmotnostných, s výhodou 20 až 45 % hmotnostných, vzťahnuté na celkovú hmotnosť nosiča. Zložka c) môže tiež pozostávať zo zmesi vymenovaných farmaceuticky prijateľných neionogénnych tenzidov.

K nosiču sa pridajú vhodné farmaceuticky prijateľné doplnkové pomocné látky v takom množstve, aby doplnili

množstvo zložiek a), b) a c) ako i účinných látok alebo kombinácie účinných látok na 100 % hmotnostných. Doplnkové pomocné látky môžu byť prítomné v nosiči v množstve 0 % až 75 % hmotnostných. Doplnkové pomocné látky sú podmienené voľbou farmaceutickej aplikačnej formy. V prípade kvapalných aplikačných foriem, ako kvapiek, suspenzií alebo náplní do toboliek sa pridávajú farmaceuticky prijateľné bežné rozpúšťadlá, ako etanol, propanol, izopropanol, propylén-glykol, polyetylén-glykol, glycerol alebo voda alebo ich zmesi.

Ďalej sa môžu pridať bežne používané pomocné látky, napríklad konzervačné činidlá ako benzylalkohol, etanol, ester kyseliny p-hydroxybenzoovej, kyselina sorbová; antioxidanty ako tokoferoly, butylhydroxyanizol, butylhydroxytoluol, kyselina askorbová, askorbylpalmitát; stabilizátory ako kyselina citrónová, kyselina vínna, kyselina etyléndiamintetraoctová (EDTA); ochuťovacie alebo aromatizačné látky.

Pre náplne želatínových toboliek sú vhodné zvyčajne konzistenčné prostriedky alebo zmäkčovadlá na dosiahnutie stabilného želatínového obalu. Takýmito pomocnými látkami sú napríklad sorbit, sorbitan, polyvinylpyrolidón, hydroxypropylmetylcelulóza (HPMC), hydroxypropylcelulóza, metylcelulóza alebo oxid kremičitý.

Predmetom vynálezu je tiež spôsob výroby vyššie definovaného farmaceutického prostriedku, ktorý sa vyznačuje tým, že sa navzájom zmiešajú v ľubovoľnom poradí zložky a), b) a c) a prípadne ďalšie farmaceuticky prijateľné pomocné látky, v tejto zmesi sa disperguje vo vode ťažko rozpustná farmaceuticky účinná látka a disperzia sa prípadne upraví do vhodnej, orálne aplikovateľnej formy.

Dispergovanie účinnej látky alebo kombinácie účinných látok sa môže uskutočniť po zmiešaní zložiek a), b) a c) ako aj ostatných pomocných látok. Alternatívne je možné účinnú látku alebo kombináciu účinných látok dispergovať v jedinej zložke alebo v zmesi dvoch vymenovaných zložiek a zostávajúce zložky pridať. Solubilizačné respektívne dispergačné pochody

sa môžu urýchliť zahrievaním jednotlivých zložiek alebo ich zmesí. Výhodné sú také reakčné podmienky, ktoré podporujú tvorbu koloidne disperznej fázy.

V prítomnosti účinných látok citlivých na kyslík sa spôsob podľa vynálezu uskutočňuje pod ochrannou atmosférou, napríklad pod dusíkom, héliom alebo argónom. Kyslík prítomný v kvapalných zložkách sa môže odstrániť vopred pôsobením vákua, napríklad s 0,005 až 0,01 MPa, alebo účinkom ultrazvuku. Pre tento postup je vhodná reakčná nádoba s dvojitou stenou a miešadlom.

Zpracovanie so orálne aplikovateľnej formy sa uskutočňuje všeobecne známym spôsobom. Na výrobu orálnych kvapalných foriem ako kvapiek, suspenzií, emulzií a podobne sa používajú bežné metodiky, uvedené v štandardných publikáciách, ako je Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis alebo Remington's Pharmaceutical Science.

Tobolky sú s výhodou dvojdielne želatínové tobolky, ktoré sa vyrábajú prípadne za prídavku glycerolu alebo sorbitolu a rozpúšťajú sa bezprostredne pôsobením žalúdočných štiav. Alternatívne sa môžu použiť škrobové tobolky, napríklad produkty firmy Capsugel/Warner Lambert predávané pod ochrannou známkou Capill[®]. Do toboliek sa môžu primiešať ďalšie pomocné látky a plnidlá, ako laktóza, škrob, mazadlá, ako škrob alebo stearát horečnatý. V mäkkých tobolkách môžu byť dostatočne obsiahnuté kvapaliny ako lecitín, tuky, oleje, parafínový olej alebo kvapalný polyetylénglykol. Vhodné sú v závislosti od dávkovania dvojité tobolky s veľkosťou 0 až 4, s výhodou 0 až 2. Vhodné sú produkty firiem Shionogi, Casugel alebo Scherer.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Nasledujúce príklady ilustrujú vynález, bez toho aby obmedzovali jeho rozsah, definovaný vyššie. Účinné látky v nich uvedené reprezentujú všetky vyššie vymenované účinné látky. Teplotné údaje sú v stupňoch Celzia.

Príklad 1

Receptúra na plnenie do mäkkých želatínových toboliiek; množstvá uvedené v mg na hotovú tobolku; formát mäkkých želatínových toboliiek: 22 minim, podlhovasté

1. Cyklosporín A (USP XXII/Pharm. Eur.)	100,0
2. POE-(40)-hydrogenovaný ricínový olej	400,0
3. (CREMOPHOR RH 40, NICCOL HCO 40, SIMULSOL 1293)	
3. di/tri/tetraglycerolester mastnej kyseliny (FCC/TRIODAN 20)	238,0
4. sésamový olej (DAB 10)	160,0
5. α -tokoferol (DAB 10)	2,0
6. etanol (DAB 10)	100,0

Zložky 2 až 4 sa zmiešajú za súčasného zohrievania na teplotu 40° v kotlíku z nehrdzavejúcej ocele, opatreného miešadlom. Potom sa roztok účinkom podtlaku zbaví plynu. K číremu roztoku sa pridá antioxidant 5, následne sa v ňom disperguje účinná látka cyklosporín A. Po pridaní etanolu sa mieša celá dávka, až sa docieli číry roztok. Po ochladení asi na 20° sa roztok naplní do mäkkých želatínových toboliiek. Na vyrovnanie straty vzniknutej odparením obsahuje dávka v porovnaní s vyššie uvedenou receptúrou o 30 až 60 mg väčšie množstvo etanolu.

Steny mäkkých želatínových toboliiek obsahujú okrem želatíny pomocné látky, ktoré ovplyvňujú ich konzistenciu, napríklad glycerol alebo/a propylénglykol alebo sorbitol alebo/a manitol. Steny môžu ďalej obsahovať pigmenty alebo farbivá, napríklad oxid titaničitý, oxid železitý, chinolínovú žlt alebo cochinealovú karmínovú A.

Príklad 2

Receptúra na plnenie do tvrdých želatínových toboliiek alebo do škrobových toboliiek, množstvá uvedené v kg na dávku

1. Nifedipín (DAB 10)	20,0
2. POE-(20)-sorbitanmonooleát (polysorbát 20 Pharm. Eur., TWEEN 20)	168,0
3. triglycerolmono/dioleát (FCC-CAPROL 3G0)	28,0
4. neutrálny olej (MIGLYOL 812, CAPTEX 300/400)	84,0

Všetky zložky receptúry sa zmiešajú pri teplote 45° vo vyhrievanom kotli s dvojitou stenou s objemom 300 l a miešajú sa tak dlho, kým sa získa číry roztok. Dávky číreho, ochladeného roztoku po 300 mg sa plnia do tvrdých želatínových toboliek s veľkosťou 1, ktorým sa dodala nepriehľadnosť zmesi oxidu titaničitého s oxidom železitým.

Naplnené tobolky sa opatria tesniacou páskou. Vzhľadom k citlivosti nifedipínu na svetlo sa všetky operácie procesu musia uskutočňovať bez prístupu denného svetla.

Príklad 3

Receptúra na plnenie do sklenenej fľaše. Prostriedok je vhodný na orálnu aplikáciu ako kvapkací roztok, ktorý sa plní do 40 ml kvapkacích fľaštičiek. Údaje o množstve v gramoch.

1. Nimodipín (DAB 10)	3,0
2. POE-(60)-hydrogenovaný ricínový olej (CREMOPHOR RH 60, NICCOL HCO 60, SIMULSOL 1294)	15,0
3. sorbitanmonolaurát (BCP 1973, SPAN 20)	8,5
4. slnečnicový olej (DAB 10)	8,5
5. propylénglykol	5,0

Príprava roztoku sa uskutočňuje analogicky s príkladom 2.

Príklad 4

Receptúra na plnenie do mäkkých želatínových toboliek; údaje o množstve v mg na hotovú tobolku, formát mäkkých želatínových toboliek: 4 minim, podlhovasté

1. takrolimus	10,0
2. POE-(35)-ricínový olej (CREMOPHOR EL)	72,0
3. sorbitanmonooleát (SPAN 80)	72,0
4. neutrálny olej	32,0
5. α -tokoferol	1,0
6. propylénglykol (DAB 10)	5,0

Príprava toboliiek sa uskutočňuje analogicky s príkladom

1. Na dodanie konzistencie stenám toboliiek je vhodný predovšetkým propylénglykol.

Príklad 5

Receptúra na plnenie tvrdých želatínových toboliiek; údaje o množstve sa vzťahujú na náplň tobolky s veľkosťou 0

1. α -lipoová kyselina	100,0
2. POE-(40)-stearát (US/NF, MYRJ 52 S)	80,0
3. tetraglykolstearát (FCC, TRIODAN 55)	215,0
4. sezamový olej	160,0
5. butylhydroxyanizol	0,5

Príprava roztoku sa uskutočňuje analogicky s príkladom

2. Pritom je potrebné vziať do úvahy citlivosť kyseliny lipoovej na kyslík.

Príklad 6

Receptúra na plnenie mäkkých želatínových toboliiek; údaje o množstve v mg na hotovú tobolku, formát mäkkých želatínových toboliiek: 6 minim, podlhovasté

1. rapamycín	20,0
2. POLYSORBAT 80 (TWEEN 80)	150,0
3. sorbitanmonooleát	25,0
4. neutrálny olej	75,0
5. askorbylpalmitát	0,5
6. benzylakohol (DAB 10)	5,0

Príprava sa uskutočňuje analogicky s príkladom 1, pričom sa benzylalkohol pridáva ako posledná látka.

Príklad 7

Receptúra na plnenie do mäkkých želatínových toboliiek; údaje o množstve v mg na hotovú tobolku.

1. Etoposid	100,0
2. POE-(40)-hydrogenovaný ricínový olej	400,0
3. di-/tri-/tetraglycerollaurát (TGLC-laurát T2010 Solvay Alkali GmbH)	160,0
4. olej z kukuričných klíčkov	230,0
5. etanol	100,0

Príprava sa uskutočňuje analogicky s príkladom 1.

Príklad 8

Receptúra na plnenie mäkkých želatínových toboliiek; údaje o množstve v mg na hotovú tobolku, formát mäkkých želatínových toboliiek: 9,5 minim, podlhovasté

1. S(+)-ibuprofén	100,0
2. POLYSORBAT 60 (TWEEN 60)	210,0
3. Hexaglyceroldioleát (CAPROL 6G20)	130,0
4. ricínový olej	60,0

Príprava sa uskutočňuje analogicky s príkladom 1.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Farmaceutický prostriedok na solubilizáciu ťažko rozpustnej účinnej látky v nosiči v y z n a č e n ý t ý m, že nosič pozostáva zo zložiek:
 - a) približne 10 až 50 % hmotnostných, vzťahnuté na hmotnosť nosiča, kotenzidu, ktorý je v podstate čistý alebo je prítomný ako zmes, s hydrofilne lipofilnou rovnováhou menšou ako 10 (hodnota HLB podľa Griffina), zvoleného zo skupiny esterov mastných kyselín s polyglycerolom a esterov mastných kyselín so sorbitanom,
 - b) približne 5 až 40 % hmot., vzťahnuté na hmotnosť nosiča, farmaceuticky prijateľného oleja, ktorý je v podstate čistý alebo je prítomný ako zmes a ktorý obsahuje triglycerid ako hlavnú lipofilnú zložku, a
 - c) približne 10 až 50 % hmot., vzťahnuté na hmotnosť nosiča, v podstate čistého alebo ako zmes prítomného neionogénneho tenzidu s hodnotou HLB väčšou ako 10a prípadne ďalších farmaceuticky prijateľných pomocných látok.
2. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 1, na solubilizáciu približne 1 až 30 % hmotnostných, vzťahnuté na hmotnosť nosiča, účinnej látky s rozpustnosťou menšou ako 500 mg/1000 ml v čistej vode, v y z n a č e n ý t ý m, že účinnou látkou je cyklosporín, rapamycín, takrolimus, deoxyspergualín, mykofenolát-mofetil, nifedipín, nimodipín, etoposid, ibuprofén alebo kyselina α -lipoová.
3. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 1 alebo 2, v y z n a č e n ý t ý m, že účinnou látkou je cyklosporín A.

4. Farmaceutický prostriedok podľa nárokov 1 až 3, v y z n a č e n ý t ý m, že zložka a) pozostáva z v podstate čistého esteru mastnej kyseliny s polyglycerolom alebo jeho zmesi, pričom polyglycerol obsahuje až vrátane 10 glycerolových jednotiek, ktoré sú esterifikované 1 až 10 acylovými zvyškami nasýtených alebo nenasýtených karboxylových kyselín s párnym počtom 8 až 20 atómov uhlíka.
5. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 4, v y z n a č e n ý t ý m, že zložka a) obsahuje ako ester mastnej kyseliny s polyglycerolom v podstate čistý polyglyceryl-2-tetrastearát, polyglyceryl-3-monooleát, polyglyceryl-3-stearát, polyglyceryl-6-dioleát, polyglyceryl-6-distearát, polyglyceryl-10-dioleát, polyglyceryl-10-tetraoleát, polyglyceryl-10-dekaoleát alebo polyglyceryl-10-dekaste-arát alebo ich zmesi.
6. Farmaceutický prostriedok podľa nárokov 1 až 3, v y z n a č e n ý t ý m, že zložka a) obsahuje v podstate čistý ester mastnej kyseliny so sorbitanom alebo jeho zmes, pričom sorbitan je esterifikovaný 1 až 3 acylovými zvyškami nasýtených alebo nenasýtených karboxylových kyselín s párnym počtom 8 až 20 atómov uhlíka.
7. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 6, v y z n a č e n ý t ý m, že zložka a) obsahuje ako ester mastnej kyseliny so sorbitanom v podstate čistý monolaurát, monopalmitát, monostearát, tristearát, monooleát, seskvioleát alebo trioleát zmesi týchto zložiek.
8. Farmaceutický prostriedok podľa nárokov 1 až 7, v y z n a č e n ý t ý m, že zložka b) obsahuje ako farmaceuticky prijateľný olej arašidový olej, sezamový olej, slnečnicový olej, olivový olej, olej z kukuričných klíčkov, sójový olej, ricínový olej, olej z bavlníkových semien, repkový olej, olej z bodliaka, olej z hroznových zrn, rybací olej alebo neutrálny olej a zložka c) obsahuje neionogénny tenzid s hydrofilnou zložkou pozostávajúcou z 15 až 60 etylénoxidových jednotiek.

9. Spôsob výroby farmaceutického prostriedku podľa nároku 1, v y z n a č e n ý t ý m, že sa navzájom zmiešajú v ľubovoľnom poradí zložky a), b) a c) a prípadne ďalšie farmaceuticky prijateľné vo vode rozpustné pomocné látky, v tejto zmesi sa disperguje vo vode ťažko rozpustná farmaceuticky účinná látka a disperzia sa prípadne upraví na vhodnú, orálne aplikovateľnú formu.

10. Spôsob podľa nároku 9, v y z n a č e n ý t ý m, že sa disperzia plní do škrobových, tvrdých želatínových alebo mäkkých želatínových toboliek.