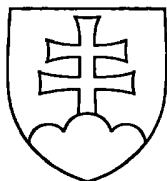


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

- (22) Dátum podania: 27.07.1998
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 60/054 012, 60/054 078
(32) Dátum priority: 29.07.1997, 29.07.1997
(33) Krajina priority: US, US
(40) Dátum zverejnenia: 11.07.2000
(86) Číslo PCT: PCT/US98/14818, 27.07.1998

(21) Číslo dokumentu:

17-2000

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :

A 61K 9/107
A 61K 9/48

(71) Prihlasovateľ: PHARMACIA & UPJOHN COMPANY, Kalamazoo, MI, US;

(72) Pôvodca vynálezu: Morozowich Walter, Kalamazoo, MI, US;
Gao Ping, Portage, MI, US;

(74) Zástupca: Guniš Jaroslav, Mgr., Bratislava, SK;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Samoemulgujúce formulácie pre lipofilné zlúčeniny**

(57) Anotácia:

Farmaceutická kompozícia založená na využití určitej olejovej fázy obsahuje lipofilnú, farmaceuticky aktívnu látku, zmes diglyceridu a monoglyceridu v pomere od 9 : 1 do 6 : 4 (diglycerid : monoglycerid), kde diglycerid a monoglycerid sú mono- alebo di- estery nenasýtenej mastnej kyseliny a glycerolu so šiestimi až dvadsiatimi dvoma uhlíkovými atómami v reťazci, jedno alebo viac farmaceuticky prijateľných rozpúšťadiel a jednou alebo viac farmaceuticky prijateľných povrchovo aktívnych látok. Kompozícia je vo forme samoemulgujúcej formulácie, ktorá zaisťuje vysokú koncentráciu a vysokú orálnu biologickú dostupnosť pre lipofilné zlúčeniny.

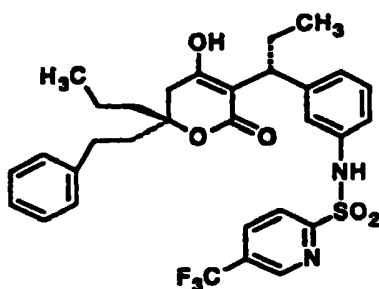
Samoemulgujúce formulácie pre lipofilné zlúčeniny.

Oblasť techniky

Vynález sa týka nových farmaceutických kompozícií vo forme samoemulgujúcej formulácie, ktorá zabezpečuje vysokú koncentráciu a vysokú orálnu biologickú dostupnosť pre lipofilné, farmaceuticky aktívne látky.

Doterajší stav techniky

Nedávno sa objavilo, že určité pyranónové zlúčeniny inhibujú retrovírusové proteázy, a preto sú využiteľné pri liečení pacientov infikovaných vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV), ktorý spôsobuje syndróm získanej imunodeficiencie (AIDS). Presnejšie, u pyranónovej zlúčeniny vzorca I sa zistil zvláštny inhibičný účinok pre retrovírusové proteázy.



(I)

Avšak pre tieto zlúčeniny, ako mnohé iné proteázové inhibitory HIV, je charakteristická lipofilita, a preto špatná rozpustnosť vo vode. Napríklad zlúčenina vzorca I má rozpustnosť vo vode približne 1 µg/ml v pufre o pH 6,5 (pH blízke pH čreva), ktorá je považovaná za extrémne nízko rozpustnú vo vode a predpokladala by sa u nej veľmi nízka biologická dostupnosť vo forme voľnej kyseliny. Je známe, že aktívna lieková substancia alebo terapeutická skupina aplikovaná akoukoľvek cestou musí spĺňať určitú rozpustnosť vo vode pre celkovú absorpciu a terapeutický účinok. Zlúčeniny zle rozpustné vo vode často vykazujú neúplnú alebo premenlivú absorpciu a ich účinok je pri požadovanej dávke minimálny.

Úsilí sa zameralo na identifikáciu solí pyranónových zlúčenín v tuhých formách, ktoré môžu zvýšiť rozpustnosť vo vode. Trvajúcim nežiadúcim účinkom však zostalo to, že formulácie vo forme soli precipitujú s pôvodnými voľnými kyselinami v zažívacom trakte,

nie sú tak schopné zaistiť dávku v požadovanej vysokej koncentrácii pre účinné použitie a splniť tak požadované kritéria pre biologickú dostupnosť.

Tento problém viedol k zameraniu vynálezu na farmaceutické kompozície vo forme samoemulgujúcich formulácií, ktoré zaisťujú vysokú koncentráciu a vysokú biologickú dostupnosť pre pyranónové zlúčeniny. Presnejšie, zistilo sa, že kompozície podľa vynálezu sú vo forme samoemulgujúcich formulácií obsahujúcich pyranónový inhibítor retrovírusovej proteázy v mimoriadne vysokej koncentrácii vyše ako 400 mg/g na vhodnú orálnu aplikáciu pri súčasnom dosiahnutí vyššej biologickej dostupnosti, ktorá je najmenej dvakrát vyššia než vodná suspenzia voľnej kyseliny.

Tiež sa zistilo, že kompozícia podľa vynálezu sú využiteľné pre lipofilné zlúčeniny, ako je uvedené vo vynáleze.

Medzinárodná publikácia číslo WO 95/30670 uvádza pyranónové zlúčeniny využiteľné pri liečení retrovírusových infekcií.

Medzinárodná publikácia číslo WO 96/39142 uvádza zlúčeniny, ktoré zvyšujú biologickú dostupnosť proteázových inhibítorov.

UK patentová prihláška GB 2 222 770A uvádza farmaceutické kompozície obsahujúce cyklosporín v mikroemulznej pre-koncentrovanej a mikroemulznej forme.

UK patentová prihláška GB 2,228,198A uvádza farmaceutické kompozície obsahujúce cyklosporín ako aktívnu zložku, triglycerid mastnej kyseliny, čiastočný ester mastnej kyseliny a glycerolu alebo propylénglykolu alebo úplný alebo čiastočný ester sorbitolu alebo tenzid o HLB najmenej 10.

UK patent GB 2 257 359B uvádza farmaceutické kompozície vhodné na orálnu aplikáciu obsahujúcu cyklosporín, 1,2-propylénglykol, zmiešaný mono-, di- a tri-glycerid a hydrofilnú povrchovo aktívnu látku.

USA Patent číslo 4 230 702 uvádza vnútorne ľahko absorbovateľnú farmaceutickú kompozíciu farmaceuticky aktívnych zložiek, ktoré sú per se zle vnútorne absorbovateľné.

Podstata vynálezu

Predmetom vynálezu je farmaceutická kompozícia obsahujúca lipofilnú, farmaceuticky aktívnu látku, ktorá zaisťuje vysokú orálnu biologickú dostupnosť.

Ďalším predmetom vynálezu je farmaceutická kompozícia obsahujúca vysoké množstvo liečiva lipofilnej, farmaceuticky aktívnej látky na bežnú aplikáciu.

Iným predmetom podľa vynálezu sú farmaceutické kompozície, ktoré vykazujú odpovedajúcu fyzikálnu a chemickú stabilitu v samoemulgujúcich formuláciách.

Ďalším predmetom vynálezu je kvapalná kompozícia pre mäkké elastické kapsule.

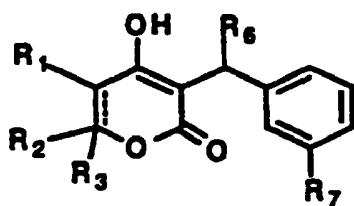
Predmety podľa vynálezu sa uskutočnili takým spôsobom, že vynález uvádza farmaceutické kompozície vo forme samoemulgujúcej formulácie s vysokým obsahom pyranónových zlúčenín (vyše ako 400 mg/g), keď sa súčasne dosiahne dobrá orálna biologická dostupnosť.

Vynález presnejšie uvádza farmaceutickú kompozíciu na základe použitia určitej olejovej fázy, ktorá obsahuje:

- (a) lipofilnú, farmaceuticky aktívnu látku,
- (b) zmes diglyceridu a monoglyceridu v pomere od 9:1 do 6:4 hmotnostného pomeru (diglycerid : monoglycerid), kde diglycerid a monoglycerid sú mono- alebo di- estery nenasýtenej mastnej kyseliny a glycerolu obsahujúce šesť až dvadsať dva atómov uhlíkového reťazca,
- (c) jedno alebo viac farmaceuticky prijateľných rozpúšťadiel a
- (d) jednu alebo viac farmaceuticky prijateľnú povrchovo aktívnu látku.

Vynález zahŕňa farmaceutické kompozície obsahujúce pyranónovú zlúčeninu ako farmaceuticky aktívnu látku v podobe samoemulgujúcej prísady.

Na použitie podľa vynálezu pojem „pyranónové zlúčeniny“ predstavuje zlúčeniny všeobecného vzorca II

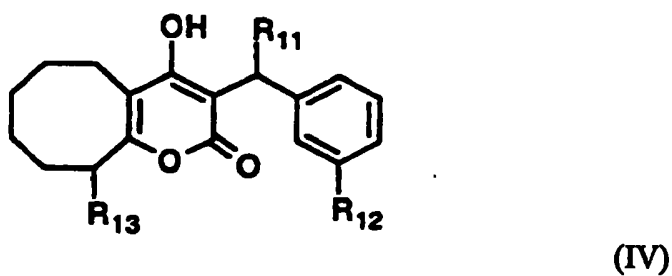
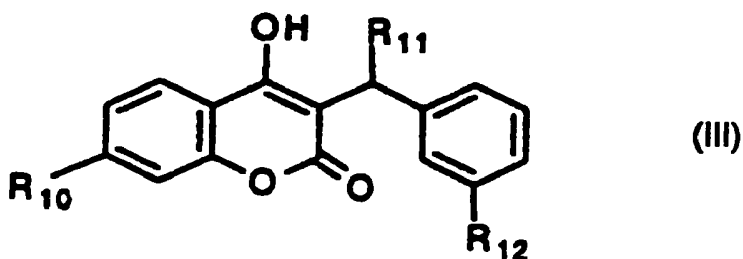


(II)

kde R₁ je H-; R₂ je C₃-C₅ alkyl, fenyl-(CH₂)₂-, het-SO₂NH-(CH₂)₂-, cyklopropyl-(CH₂)₂-, F-fenyl-(CH₂)₂-, het-SO₂NH-fenyl- alebo F₃C-(CH₂)₂-; alebo R₁ a R₂ tvoria vzájomne dvojitzú väzbu; R₃ je R₄-(CH₂)_n-CH(R₅)-, H₃C-[O(CH₂)₂]₂-CH₂-, C₃-C₅ alkyl, fenyl-(CH₂)₂-, het-SO₂NH-(CH₂)₂-, (HOCH₂)₃C-NH-C(O)-NH-(CH₂)₃-, (HO₂C)(H₂N)CH-(CH₂)₂-C(O)-NH-(CH₂)₃-, piperazín-1-yl-C(O)-NH-(CH₂)₃-, HO₃S(CH₂)₂-N(CH₃)-C(O)-(CH₂)₆-C(O)-NH-(CH₂)₃-, cyklopropyl-(CH₂)₂-, F-fenyl-(CH₂)₂-, het-SO₂NH-fenyl- alebo F₃C-(CH₂)₂-; n je 0,1 alebo 2; R₄ je fenyl, het, cyklopropyl, H₃C-[O(CH₂)₂]₂-, het-SO₂NH-, Br-, N₃-, alebo HO₃S(CH₂)₂-N(CH₃)-C(O)-(CH₂)₆-C(O)-NH-; R₅ je -CH₂-CH₃, alebo -CH₂-cyklopropyl;

R_6 je cyklopropyl, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$, alebo $t\text{-butyl}$; R_7 je $\text{-NR}_8\text{SO}_2\text{-het}$, $\text{-NR}_8\text{SO}_2\text{-fényl}$, voliteľne substituovaný R_9 , $\text{-CH}_2\text{-SO}_2\text{-fényl}$, voliteľne substituovaný R_9 , alebo $\text{-CH}_2\text{-SO}_2\text{-het}$; R_8 je -H alebo -CH_3 ; R_9 je -CN , -F , -OH alebo -NO_2 , kde het je 5-, 6- alebo 7-členný nasýtený alebo nenasýtený kruh obsahujúci jeden až tri heteroatómy vybrané zo skupiny obsahujúcej dusík, kyslík a síru; a zahrňujúce niektorú bicyklickú skupinu, kde je niektorý z vyššie uvedených heterocyklických kruhov spojený s benzénovým jadrom alebo iným heterocyklom; voliteľne substituovaným -CH_3 , -CN , -OH , $\text{-C(O)OC}_2\text{H}_5$, CF_3 , -NH_2 alebo -C(O)-NH_2 ; alebo ich farmaceuticky prijateľnú soľ. Výhodná zlúčenina všeobecného vzorca II je zlúčenina vzorca I.

Pojem „pyranónové zlúčeniny“ se vzťahuje tiež na zlúčeniny všeobecného vzorca III a všeobecného vzorca IV



kde R_{10} je H-, $\text{CH}_3\text{O-}$, alebo $\text{CH}_3\text{O-}[(\text{CH}_2)_2\text{O}]_3\text{-}$; R_{11} je cyklopropyl alebo $\text{-CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$; R_{12} je $\text{-NR}_{14}\text{SO}_2\text{-fényl}$, voliteľne substituovaný R_{15} , $\text{-NR}_{14}\text{SO}_2\text{-het}$, $\text{-CH}_2\text{-SO}_2\text{-fényl}$, voliteľne substituovaný R_{15} , $\text{-CH}_2\text{SO}_2\text{-het}$; R_{13} je -H, $\text{-(CH}_2)_2\text{-CH}_3$, $\text{-CH}_2\text{-cyklopropyl}$ alebo $\text{-CH}_2\text{-fényl}$; R_{14} je -H alebo CH_3 ; R_{15} je -CN , -F , -CH_3 , -COOH alebo -OH ; het je 5-, 6- alebo 7-členný nasýtený alebo nenasýtený kruh obsahujúci jeden až tri heteroatómy vybrané zo skupiny obsahujúcej dusík, kyslík a síru; a zahrňujúcej niektorú bicyklickú skupinu, kde je niektorý z vyššie uvedených heterocyklických kruhov spojený s benzénovým jadrom alebo iným heterocyklom; voliteľne substituovaným jedným alebo dvoma -CH_3 , -CN , $\text{-C(O)OC}_2\text{H}_5$ alebo -OH ; alebo ich farmaceuticky prijateľná soľ.

Tieto zlúčeniny inhibujú retrovirusové proteázy, a preto inhibujú replikáciu vírusu. Sú využiteľné na liečenie pacientov infikovaných ľudským retrovírusom, ako napríklad vírusom ľudskej imunodeficiencie (druh HIV-1 alebo HIV-2) alebo ľudských T-bunkových vírusov leukémie (HTLV-I alebo HTLV-II), ktoré spôsobujú syndróm získanej imunodeficiencie (AIDS) a/alebo podobné ochorenia. Zlúčeniny vzorca I, II, III a IV sú uvedené a opísané v Medzinárodnej prihláške číslo PCT/US95/05219, uvedenej v odkaze, a môžu sa pripraviť podľa postupov opísaných v Medzinárodnej publikácii číslo WO 95/30670. Presnejšie, pyranónová zlúčenina vzorca I je účinná najmä ako inhibitor retrovirusovej proteázy.

Pojem „lipofilné zlúčeniny“, ako sa tu používa, sa vzťahuje na zlúčeniny s $\text{LOG P} \geq 2$, (hodnota LOG P sa meria podľa distribučného chovania v dvojfázovom systéme, ako parciálny koeficient medzi oktanolovou a vodnou fázou; stanoví sa experimentálne alebo výpočtom pomocou komerčne dostupného softvéru), s nízkou skutočnou rozpustnosťou vo vode ($\leq 0,1 \text{ mg/ml}$) v rozmedzí pH od 1 do 8 a s rozpustnosťou v prísade samoemulgujúcej formulácie podľa vynálezu väčšej než 1 mg/ml .

Typické príklady lipofilných zlúčenín, ktoré sú vhodné na použitie podľa vynálezu, zahŕňujú, ale neobmedzujú sa na pyranónové zlúčeniny vzorca I, II, III alebo IV; cyklosporíny, ako napríklad prirodzene sa vyskytujúci cyklosporin A až Z, rovnako ako rôzne neprirodzené cyklosporínové deriváty alebo syntetické cyklosporíny; lipofilné steroidy, ako napríklad medroxyprogesterón acetát, progesterón alebo testosterón, tiazolidinedíny, ako napríklad troglitazón alebo pioglitazón; sulfonylmočoviny, ako napríklad glyburid; azoly, ako napríklad ketokonazol alebo itrakonazol; kamptotecíny ako napríklad kamptotecín, SN-38 alebo irinotekan hydrochlorid (známy tiež pod názvom CPT-11); taxány, ako napríklad paklitaxel, docetaxel alebo PNU-1; prostaglandíny, ako napríklad $\text{PGE}_{2\alpha}$, PGE_1 alebo PGE_2 ; delavirdín mesylát, vitamín E (α -tokoferol), tirilazad mesylát, griseofulvín, fenytoín, ibuprofén, flurbiprofén, PNU-2, PNU-3 alebo PNU-4.

Pojem „SN-38“ odpovedá chemickej zlúčenine pod názvom (4S)-4,11-dietyl-4,9,-dihydroxy-1H-pyrano[3', 4': 6,7]indolizino[1,2-b]chinolín-3,14(4H,12H)-dión.

Pojem „PNU-1“ odpovedá chemickej zlúčenine pod názvom [2aR-[2a α , 4a β , 6 β , 7 β , 9(α R*, β S*), 11 α , 12 α , 12a α , 12b α]]-6,12b-bis(acetyloxy)-12-(benzoyloxy)-2a, 4a, 5,6,7,10,11,12, 12a,12b-dekahydro-11-hydroxy-4a,8,13,13-tetrametyl-5-oxo-7,11-metano-1H-cyklodeka[3,4]benz[1,2-b]oxet-9yl β [[[(1,1dimetyletyl)amino]karbonyl]amino]- α -

hydroxy ben-zénpropanoát alebo (1S,2S,3S,4S,7R,10R,12R)-4,12-bis(acetyloxy)-15-[[((2R,3S)-3-[[[(terc-butylamino)karbonyl]amino]-2-hydroxy-3-fenylpropanoyl]oxy]-1-hydroxy-10,14,17,17-tetra-metyl-11-oxo-6-oxatetracyklo[11,3,1,0^{3,10}.0^{4,7}]heptadeka-8,14-dien-2-yl benzoan.

Pojem „PNU-2“ odpovedá chemickej zlúčenine pod názvom 1-[(2,4-di-1-pyrolidinyl-9H-pyrimido[4,5-b]indol-9-yl)acetyl]pyrolidín alebo 2-[2,4-di(1-pyrolidinyl-9H-pyrimido[4,5-b]indol-9-yl)-1-(1-pyrolidinyl)-1-etanón.

Pojem „PNU-3“ odpovedá chemickej zlúčenine pod názvom (S)-1-[2-[4-[4-(aminokarbonyl)fenyl]-1-piperaziny]etyl]-3,4-dihydro-N-metyl-1H-2-benzopyrán-6-karboxamid alebo 1H-2-benzopyrán-6-karboxamid, 1-[2-[4-[4-(aminokarbonyl)fenyl]-1-piperaziny]-etyl]-3,4-dihydro-N-metyl-, (S)- alebo (1S)-1(2-{4-[4-(aminokarbonyl)fenyl]-1-piperaziny]-etyl)-N-metyl,3,4-dihydro-1H-izochromén-6-karboxamid.

Pojem „PNU-4“ odpovedá chemickej zlúčenine pod názvom (-)-6-chloro-2-[(1-furo[2,6-c]pyridin-5-yletyl)tio-4-pyrimidinamín alebo 6-chloro-2-[[[(1S)-1-furo[2,3-c]pyridin-5-yletyl]-sulfonyl]-4-pyrimidinylamín.

Všetky tieto farmaceuticky aktívne látky sú známe v tomto odbore a dajú sa ľahko získať alebo pripraviť pomocou známych metód.

Napríklad, prirodzene sa vyskytujúce cyklosporíny sa môžu získať pomocou známeho postupu opísaného v Traber et al. 1, *Helv. Chim. Acta.* 60, 1247-1255 (1977); Traber et al. 2, *Helv Chim. Acta.* 65 číslo 162, 1655-1667 (1982); Kobel et al., *Europ. J. Applied Microbiology and Biotechnology* 14, 273-240 (1982); a von Wartburg et al., *Progress in Allergy*, No. 38, 28-45 (1986)].

Neprirodzené cyklosporínové deriváty alebo syntetické cyklosporíny sa môžu pripraviť podľa postupu opísaného v USA Patente číslo 4 108 985, 4 210 581 a 4 220 641; Európskej patentovej publikácii číslo 0 034 567 a 0 056 782; Medzinárodnej patentovej publikácii číslo WO 86/02080; Wenger 1, *Transp. Proc.* 15, dodatok 1:2230 (1983); Wenger 2, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 24, 77 (1985); a Wenger 3, *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products* 50, 123 (1986).

Progesterón a testosterón sú všeobecne známe a sú diskutované v mnohých publikáciách.

Kamptotecín sa môže získať z dreva kmeňa čínskeho stromu podľa postupu opísaného v M.E Wall et al., *J. Am. Chem. Soc.*, ročník 88, strana 3888 (1966). Kamptotecín sa môže tiež pripraviť podľa postupu opísaného v E. J. Corey, et al., *ibid.* 40,

strana 2140 (1975); Stork, Schultz, *J. Am. Chem. Soc.*, ročník 93, strana 4074 (1971); J. C. Bradley, G. Buchi, *J. Org. Chem.*, ročník 41, strana 699 (1976).; T. Kametani et al., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, strana 1563 (1981).

Troglitazón sa môže pripraviť podľa postupu uvedeného v USA patente 4 572 912.

Pioglitazón sa môže pripraviť podľa postupu uvedeného v USA patente 4 687 777.

Ketokonazol sa môže pripraviť podľa postupu uvedeného v USA patente 4 144 346 a 4 223 036.

Glyburid sa môže pripraviť podľa postupu opísaného v USA patente 3 454 635.

Griseofulvín sa môže pripraviť podľa postupu uvedeného v USA patente 3 069 328, USA patente 3 069 329 a Grove et al., *Chem & Ind. (Londýn)*, strana 219 (1951); a *J. Chem. Soc.*, strana 3977 (1952).

Itrakonazol sa môže pripraviť podľa postupu uvedeného v USA patente 4 267 179.

Paklitaxel sa môže pripraviť podľa postupu uvedeného v R. A. Holton et al., *J. Am. Chem. Soc.*, ročník 110, strana 6558 (1988); K. C. Nicolaou et al., *Nature*, ročník 367, strana 630 (1994); D. G. I. Kingston et al., *Studies in Organic Chemistry*, ročník 26, pod názvom „*New Trends in Natural Products Chemistry 1986*“, Attaur-Rahman, P. W. Le Quesne, Eds. (Elsevier, Amsterdam, 1986), pp. 219-235.

Medroxyprogesterón acetát sa môže pripraviť podľa postupu uvedeného v USA patente 3 359 287.

Tirilazad mesylát sa môže pripraviť podľa postupu uvedeného v USA patente 5 175 281.

Delavirdín sa môže pripraviť podľa postupu uvedeného v PCT medzinárodnej patentovej prihláške 91/09,849.

PNU-1 sa môže pripraviť podľa postupu uvedeného v R. A. Johnson et. al., *J. Med. Chem.* ročník 40, strana 2810-2812 (1997).

PNU-2 sa môže pripraviť podľa postupu uvedeného v Medzinárodnej publikácii číslo WO 93/20078.

PNU-3 sa môže pripraviť podľa postupu uvedeného v Medzinárodnej publikácii číslo WO 97/02259.

PNU-4 sa môže pripraviť podľa postupu uvedeného v Medzinárodnej publikácii číslo WO 96/135678.

Ibuprofén sa môže pripraviť podľa postupu uvedeného v USA patente 3 228 831 a 3 385 886.

Flurbiprofén sa môže pripraviť podľa postupu uvedeného v USA patente 3 755 427.

Fenytolín sa môže pripraviť podľa postupu uvedeného v USA patente 2 409 754.

Irinotekan hydrochlorid (CPT-11) sa môže pripraviť podľa postupu uvedeného v USA patente 4 604 463.

PGE₁ sa môže pripraviť podľa postupu uvedeného v E. J. Corey, et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 90, 3245-3247 (1968).

PGE₂ sa môže pripraviť podľa postupu uvedeného v USA patente 3 598 858.

PGF_{2α} sa môže pripraviť podľa postupu uvedeného v USA patente 3 657 327.

Pojem „samoemulgujúce formulácie“, ako sa tu používa, odpovedá koncentrovanej kompozícii schopnej tvorby emulzii alebo mikroemulzii po zmiešaní s odpovedajúcim vodným médiom.

Emulzie alebo mikroemulzie vytvorené podľa vynálezu sú bežné roztoky obsahujúce hydrofilnú fázu a lipofilnú fázu. Mikroemulzie tiež charakterizuje termodynamická stabilita, optická priehľadnosť a malá priemerná veľkosť kvapiek, všeobecne menšia ako približne 0,15 mikrónov.

Pojem „prísada samoemulgujúcej formulácie“ predstavuje kompozíciu obsahujúcu zmes diglyceridu a monoglyceridu v hmotnostnom pomere od približne 9:1 do približne 6:4 (diglycerid : monoglycerid), keď diglycerid a monoglycerid sú -mono alebo di- estery nenasýtenej mastnej kyseliny a glycerolu so šesťnásť až dvadsaťdva členným uhlíkovým reťazcom, jedno alebo viac farmaceuticky prijateľných rozpúšťadiel a jednu alebo dve farmaceuticky prijateľné povrchovo aktívne látky. Voliteľne, prísada samoemulgujúcej formulácie môže ďalej obsahovať bázičný amín.

Diglycerid podľa vynálezu predstavuje ester mastnej kyseliny a glycerolu so štruktúrnym vzorcom $\text{HOCH}_2\text{-CH}(\text{O}_2\text{CR})\text{-CH}_2(\text{O}_2\text{CR})$ alebo $(\text{RCO}_2)\text{CH}_2\text{-CH}(\text{OH})\text{-CH}_2(\text{O}_2\text{CR})$, kde R je mono-nenasýtená alebo di-nenasýtená alkylová skupina s päťnásť až dvadsaťjeden atómami uhlíka. Výhodným diglyceridom je dioleín (R je mono-nenasýtená alkylová skupina obsahujúca sedemnásť uhlíkových atómov), dilinolan (R je di-nenasýtená alkylová skupina obsahujúca sedemnásť uhlíkových atómov), alebo zmes dioleínu a dilinolanu. Najvýhodnejším diglyceridom je dioleín.

Monoglycerid podľa vynálezu predstavuje ester mastnej kyseliny a glycerolu so štruktúrnym vzorcom $\text{HOCH}_2\text{-CH}(\text{OH})\text{-CH}_2(\text{O}_2\text{CR})$ alebo $\text{HOCH}_2\text{-CH}(\text{O}_2\text{CR})\text{-CH}_2\text{OH}$, kde R je mono-nenasýtená alebo di-nenasýtená alkylová skupina s päťnásť až dvadsaťjeden uhlíkovými atómami. Výhodným monoglyceridom je monooleín (R je mono-

nenasýtená alkylová skupina so sedemnástimi uhlíkovými atómami), monolinolan (R je di-nenasýtená alkylová skupina so sedemnástimi uhlíkovými atómami) alebo zmes monooleínu a monolinolanu. Najvýhodnejším monoglyceridom je monooleín.

Zmes diglyceridu a monoglyceridu sa môže pripraviť zmiešaním samotného diglyceridu a monoglyceridu v odpovedajúcom relatívnom pomere alebo čiastočnou hydrolyzou triglyceridu alebo transesterifikačnou reakciou triglyceridov a diglyceridov s glycerolom.

Všetky glyceridy podľa vynálezu sú známe a môžu sa pripraviť bežnými metódami.

Množstvo aktívnej zložky v kompozícii sa môže líšiť a alebo sa môže akokoľvek upraviť v závislosti od spôsobu aplikácie, sily použitej aktívnej zložky, miere onemocnenia a požadovanej koncentrácie. Lipofilná farmaceuticky aktívna látka však môže byť prítomná v prísade samoemulgujúcej formulácie podľa vynálezu v množstve až približne 400 mg/g s vynikajúcou rozpustnosťou a vysokou orálnou biologickou dostupnosťou *in vivo*, bežne dosahujúcou 70-84% u potkanov.

Kompozície podľa vynálezu s vysokou orálnou biologickou dostupnosťou (84% u potkanov) tvoria po rozpustení vo vode takmer priehľadné alebo priesvitné roztoky, čím dokazujú tvorbu mikroemulzie.

Kompozície podľa vynálezu s mierne vyššou biologickou dostupnosťou (60-70% u potkanov) sú väčšinou vo forme výraznej bielej emulzie, keď liečivo neprecipituje po zriedení vodou, čo indikuje tvorbu emulzie.

Presnejšie, vynález uvádza farmaceutickú kompozíciu založenú na použití určitej olejovej fázy, ktorá obsahuje:

- (a) pyranónovú zlúčeninu vzorca I, II, III alebo IV ako farmaceuticky aktívnu látku,
- (b) zmes diglyceridu a monoglyceridu v pomere od 9:1 do 6:4 hmotnostného pomeru (diglycerid : monoglycerid), keď diglycerid a monoglycerid sú mono- alebo di- estery nenasýtenej mastnej kyseliny a glycerolu s obsahom šesťnásť až dvadsať dva atómov uhlíkového reťazca,
- (c) jedno alebo viac farmaceuticky prijateľných rozpúšťadiel a
- (d) jednu alebo viac farmaceuticky prijateľných povrchovo aktívnych látok.

Vynález ďalej uvádza farmaceutickú kompozíciu založenú na použití určitej olejovej fázy, ktorá obsahuje:

- (a) lipofilnú, farmaceuticky aktívnu látku, vybranú zo skupiny zahrňujúcej cyklosporíny, medroxyprogesterón acetát, progesterón, testosterón, troglitazón, pioglitazón, glyburid,

ketokonazol, itrakonazol, kamptotecín, SN-38, irinotekan hydrochlorid, paklitaxel, docetaxel, PNU-1, PGE_{2a}, PGE₁, PGE₂, delavirdín mesylát, vitamín E, tirilazad mesylát, griseofulvín, fenytoín, ibuprofén, flurbiprofén, PNU-2, PNU-3 a PNU-4,

(b) zmes diglyceridu a monoglyceridu v hmotnostnom pomere od 9:1 do 6:4

(diglycerid : monoglycerid), kde diglycerid a monoglycerid sú mono- alebo di- estery nenasýtenej mastnej kyseliny a glycerolu obsahujúcej šesť až dvadsať dva atómov uhlíkového reťazca,

(c) jedno alebo viac farmaceuticky prijateľných rozpúšťadiel a

(d) jednu alebo viac farmaceuticky prijateľných povrchovo aktívnych látok,

Kompozícia môže ďalej obsahovať farmaceuticky prijateľný bázičný amín.

Pojem „farmaceuticky prijateľný“, ktorý sa tu používa, sa vzťahuje k vlastnostiam, ktoré sú biologicky odpovedajúce liečeným subjektom z farmakologického a toxikologického hľadiska.

Rozpúšťadlom podľa vynálezu môže byť propylénglykol, polypropylénglykol, polyetylénglykol (ako napríklad PEG300, 400, 600 atd.), glycerol, etanol, triacetín, dimetylizosorbíd, glykofurol, propylénkarbonát, voda, dimetylacetamid alebo ich zmes.

Výhodným rozpúšťadlom je propylénglykol alebo zmes obsahujúca propylénglykol a 95% (objemové percentá) etanolu (etanol ďalej uvádzaný). V zmesi propylénglykolu a etanolu je propylénglykol zastúpený v množstve približne od 50% do 95%.

Povrchovo aktívne látky podľa vynálezu sa vzťahujú na neiónové povrchovo aktívne látky zahrňujúce hydrogenovaný ricínový olej Polyoxyl 40, na trhu pod obchodným názvom, napríklad Cremophor RH40; ricínový olej Polyoxyl 35 na trhu pod obchodným názvom napríklad Cremophor EL alebo Cremophor EL-P; polysorbáty; Solutol HS-15; Tagat TO; Peglicol 6-olej; polyoxyetylén stearany; nasýtené polyglykolyzované glyceridy; alebo poloxaméry; z nich všetky sú komerčne dostupné. Výhodná povrchovo aktívna látka je Cremophor RH40 alebo Cremophor EL.

Nasýtené polyglykolyzované glyceridy, ktoré sa tu používajú, zahrňujú Gelucire 44/14 alebo Gelucire 50/13.

Polyglykolyzované stearany, ktoré sa tu používajú, zahrňujú Poloxyl 6-stearan, Poloxyl 8-stearan, Poloxyl 12-stearan a Poloxyl 20-stearan.

Poloxaméry, ktoré sa tu používajú, zahrňujú Poloxamer 124 a Poloxamer 188.

Polysorbáty, ktoré sa tu používajú, zahrňujú Polysorbát 20, Polysorbát 40, Polysorbát 60 a Polysorbát 80.

Pojem „bázický amín“, ktorý sa tu používa, sa vzťahuje na nižšie alkylamíny, ako napríklad etanolamín, dietanolamín, trietanolamín, dimetylaminoetanol, tris(hydroxymetyl)-aminometán alebo etyléndiamín; kvartérne amóniové zásady, ako napríklad cholinhydroxid; bázické aminokyseliny, ako napríklad arginín, lyzín alebo guanidín. Výhodným nižším alkylom je dimetylaminoetanol alebo tris(hydroxymetyl)aminometán.

Typická kompozícia podľa vynálezu obsahuje:

- (a) lipofilnú, farmaceuticky prijateľnú aktívnu látku v množstve od 1% do 40% celkovej hmotnosti kompozície,
- (b) zmes diglyceridu a monoglyceridu v hmotnostnom pomere od 9:1 do 6:4 (diglycerid : monoglycerid), kde diglycerid a monoglycerid sú mono- alebo di- estery nenasýtenej mastnej kyseliny a glycerolu so šestnástimi až dvadsiatimi dvoma uhlíkovými atómami v reťazci v množstve od 5% do 40% celkovej hmotnosti kompozície,
- (c) jedno alebo viac farmaceuticky prijateľných rozpúšťadiel v množstve od 10% do 30% celkovej hmotnosti kompozície a
- (d) farmaceuticky prijateľnú povrchovo aktívnu látku v množstve približne od 10% do 50% celkovej hmotnosti kompozície.

Vyššie uvedená kompozícia ďalej voliteľne obsahuje bázický amín v množstve od 0,1% do 10% celkovej hmotnosti kompozície.

Výhodnými lipofilnými kompozíciami sú pyranónové zlúčeniny vzorca I, II, III, IV alebo cyklosporín A.

Výhodná kompozícia podľa vynálezu obsahuje:

- (a) lipofilnú, farmaceuticky prijateľnú aktívnu látku v množstve od 5% do 30% celkovej hmotnosti kompozície,
- (b) zmes dioleínu a monooleínu v hmotnostnom pomere približne 9:1 (dioleín : monooleín) v množstve približne od 5% do 35% celkovej hmotnosti kompozície,
- (c) rozpúšťadlo obsahujúce propylénglykol alebo zmes propylénglykolu a etanolu v množstve od 15% do 25% celkovej hmotnosti kompozície a
- (d) povrchovo aktívnu látku obsahujúcu Cremophor RH40 alebo Cremophor EL v množstve od 30% do 45% celkovej hmotnosti kompozície.

Iná výhodná kompozícia podľa vynálezu obsahuje:

- (a) lipofilnú, farmaceuticky prijateľnú aktívnu látku v množstve od 5% do 30%

celkovej hmotnosti kompozície, zmes dioleínu a monooleínu v hmotnostnom pomere približne 8:2 (dioleín : monooleín) v množstve od 5% do 35% hmotnosti celkovej kompozície,

(b) zmes dioleínu a monooleínu v hmotnostnom pomere približne 9:1 (dioleín : monooleín) v množstve od 5% do 35% celkovej hmotnosti kompozície,

(c) rozpúšťadlo obsahujúce propylénglykol alebo zmes propylénglykolu a etanolu v množstve od 15% do 25% celkovej hmotnosti kompozície a

(d) povrchovo aktívnu látku, obsahujúcu Cremophor RH40 alebo Cremophor EL v množstve od 30% do 45% celkovej hmotnosti kompozície.

Výhodné kompozície môžu ďalej voliteľne obsahovať bázičný amín v množstve od 0,1% do 7% celkovej hmotnosti kompozície.

Výhodná kompozícia podľa vynálezu a ešte výhodnejšia kompozícia obsahuje pyranónovú zlúčeninu vzorca I v množstve približne od 20% do 30% celkovej hmotnosti kompozície.

Výhodná kompozícia podľa vynálezu a ešte výhodnejšia kompozícia obsahuje cyklosporín A v množstve od 5% do 15% celkovej hmotnosti kompozície.

Vo výhodných kompozíciách podľa vynálezu je pomer v zmesi propylénglykol a etanol 1:1.

Výhodné kompozície podľa vynálezu a ešte výhodnejšie kompozície obsahujú dimetylaminometanol, tris(hydroxymetyl)aminometán v množstve od 0,1% do 7% celkovej hmotnosti kompozície.

Výhodná kompozícia podľa vynálezu a ešte výhodnejšia kompozícia obsahuje zmes dioleínu a monooleínu v pomere 8:2.

Presnejšie, najvýhodnejšia kompozícia podľa vynálezu obsahuje pyranónovú zlúčeninu vzorca I.

Kompozícia podľa vynálezu môže existovať v podobe kvapaliny pre mäkké elastické kapsule alebo tvrdé želatínové kapsule na orálnu aplikáciu. Kompozícia môže byť tiež vo forme kvapalného roztoku na orálnu, parenterálnu, rektálnu alebo lokálnu aplikáciu. Výhodná dávková forma je vo forme kvapaliny pre mäkké elastické kapsule.

Kompozícia podľa vynálezu môže ďalej obsahovať bežné farmaceutické aditíva, ako napríklad spolupôsobiacie povrchovo aktívne látky (napríklad laurylsulfát sodný), farbivá, vonné látky, aromatické látky, konzervačné látky, stabilizátory, antioxidanty a/alebo zahusťovadlá.

Kompozícia podľa vynálezu sa môže pripraviť bežným spôsobom, napríklad rozpustením aktívnej látky v rozpúšťadle, potom pridaním olejovej fázy, povrchovo aktívnej látky a voliteľne bázičného amínu. Výsledný roztok sa potom upraví do požadovanej podoby, ako napríklad mäkkých elastických kapsúl alebo tvrdých želatínových kapsúl známym výrobným postupom.

Farmaceutické kompozície podľa vynálezu je možné lepšie pochopiť v súvislosti s nasledujúcimi príkladmi, ktoré sú len ilustratívne a neobmedzujúce v rozsahu vynálezu. Predpokladá sa, že odborníci v tomto odbore môžu bez ďalšieho vysvetlenia použiť opis a informácie v príkladoch ďalej uvedených na plné uplatnenie vynálezu v praxi.

Príklady uskutočnenia vynálezu

A. Všeobecný postup na prípravu kompozícií podľa vynálezu.

Liečivo sa umiestni do nádoby. Pridá sa rozpúšťadlo obsahujúce propylénglykol alebo zmes rozpúšťadiel zo skupiny zahrňujúcej etanol (95%) a propylénglykol (hmotnostný pomer 1:1) a nádoba sa pevne uzavrie vekom. Nádoba sa ponorí do vodného kúpeľa s teplotou približne 60 °C a mierne mieša až do úplného rozpustenia liečivej látky. Po ochladení nádoby na laboratórnu teplotu sa do nádoby pridá odpovedajúce množstvo zmesi diglyceridu (napríklad dioleínu) a monoglyceridu (napríklad monooleínu), povrchovo aktívne látky (napríklad Cremophor RH40 alebo Cremophor EL) a voliteľne bázičný amín (napríklad etanolamín alebo dietanolamín). Nádoba sa uzavrie a umiestni do vodného kúpeľa s teplotou približne 60 °C za mierneho miešania, až sa vytvorí číry roztok. Nádoba sa väčšinou nechá za okolitých podmienok na ďalšie použitie.

Príklad 1

zložka	Hmotnosť (mg)	Hmotnostné %
Zlúčenina vzorca I	302	26,4
EtOH/propylénglykol (1:1)	197	17,3
Dioleín/monooleín (8:2)	259	22,7
Cremophor RH40	307	26,9
Etanolamín	61	5,3
Laurylsulfát sodný	16	1,4

Príklad 2

Zložka	Hmotnosť (mg)	Hmotnostné %
Zlúčenina vzorca I	302	27,9
EtOH/propylénglykol (1:1)	280	19,2
Dioleín/monooleín (8:2)	250	23,1
Cremophor RH40	304	28,0
Laurylsulfát sodný	18	1,6

Príklad 3

zložka	Hmotnosť (mg)	Hmotnostné %
Zlúčenina vzorca I	202	20,4
EtOH/propylénglykol (1:1)	198	20,0
Dioleín/monooleín (9:1)	90	9,0
Cremophor EL	502	50,6

Príklad 4

Zložka	Hmotnosť (mg)	Hmotnostné %
Zlúčenina vzorca I	302	29,0
EtOH/propylénglykol (1:1)	210	20,2
Dioleín/monooleín (9:1)	60	5,8
Cremophor RH40	450	43,4
Dietanolamín	16	1,5

Príklad 5

Zložka	Hmotnosť (mg)	Hmotnostné %
Zlúčenina vzorca I	200	16,6
EtOH/propylénglykol (1:1)	212	17,6
Dioleín/monooleín (8:2)	380	31,5
Cremophor RH40	365	30,2
α -tokoferol	48	4,0

Príklad 6

Zložka	Hmotnosť (mg)	Hmotnostné %
Zlúčenina vzorca I	298	25,8
EtOH/propylénglykol (1:1)	198	17,2
Diolín/monooleín (8:2)	287	24,8
Cremophor RH40	325	28,2
Dimetylamínetanol	45	3,9

Príklad 7

Zložka	Hmotnosť (mg)	Hmotnostné %
Zlúčenina vzorca I	299	27,9
EtOH/propylénglykol (1:1)	152	14,2
Diolín/monooleín (8:2)	249	23,2
Cremophor RH40	304	28,4
Cholínhydroxid	66	6,2

Príklad 8

Zložka	Hmotnosť (mg)	Hmotnostné %
Zlúčenina vzorca I	298	27,6
EtOH/propylénglykol (1:1)	150	13,9
Diolín/monooleín (8:2)	257	23,8
Cremophor EL	309	28,7
Etanolamín	62	5,8

Príklad 9

Zložka	Hmotnosť (mg)	Hmotnostné %
Zlúčenina vzorca I	197	19,7
EtOH/propylénglykol (1:1)	208	20,8
Diolín/monooleín (8:2)	271	27,1
Cremophor EL	329	32,9

Príklad 10

Zložka	Hmotnosť (mg)	Hmotnostné %
Zlúčenina vzorce I	202	20,0
EtOH/propylénglykol (1:1)	208	20,6
Diolín/monooleín (9:1)	279	27,6
Cremophor EL	321	31,8

Príklad 11

Zložka	Hmotnosť (mg)	Hmotnostné %
Zlúčenina vzorca I	202	19,8
EtOH/propylénglykol (1:1)	201	19,7
Diolín/monooleín (9:1)	96	9,4
Polysorbát 80	522	51,1

Príklad 12

Zložka	Hmotnosť (mg)	Hmotnostné %
Zlúčenina vzorce I	213	21,0
EtOH/propylénglykol (1:1)	200	19,8
Diolín/monooleín (9:1)	86	8,5
Cremophor EL	514	50,7

Príklad 13

Zložka	Hmotnosť (mg)	Hmotnostné %
Zlúčenina vzorca I	301	29,3
EtOH/propylénglykol (1:1)	200	19,5
Diolín/monooleín (8:2)	204	19,9
Cremophor EL	261	25,4
Dietanolamín	61	5,9

Príklad 14

Zložka	Hmotnosť (mg)	Hmotnostné %
Zlúčenina vzorca I	400	40
EtOH	100	10
Diolín/monooleín (8:2)	70	7
Cremophor EL	330	33
Dietanolamín	80	8
H ₂ O	20	2

Príklad 15

Zložka	Hmotnosť (mg)	Hmotnostné %
Zlúčenina vzorca I	300	30
EtOH/propylénglykol (1:1)	190	19
Diolín/monooleín (8:2)	180	18
Cremophor EL	250	25
Voda	28	2,86
Propylgalát	2	0,2
Dietanolamín	50	5

Príklad 16

Zložka	Hmotnosť (mg)	Hmotnostné %
Zlúčenina vzorca I	200	20
EtOH/propylénglykol (1:1)	200	20
Diolín/monooleín (8:2)	120	12
Gelucire 44/14	480	48

Príklad 17

Zložka	Hmotnosť (mg)	Hmotnostné %
Zlúčenina vzorca I	200	20
EtOH/propylénglykol (1:1)	200	20
Diolín/monooleín (8:2)	120	12
Polysorbát 80	480	48

Příklad 18

Zložka	Hmotnost' (mg)	Hmotnostné %
Zlúčenina vzorca I	200	20
EtOH/propylénglykol (1:1)	200	20
Dioleín/monooleín (7:3)	120	12
Cremophor EL	480	48

Příklad 19

Zložka	Hmotnost' (mg)	Hmotnostné %
Zlúčenina vzorca I	200	20
EtOH/propylénglykol (1:1)	200	20
Dioleín/monooleín (6:4)	120	12
Cremophor EL	480	48

Příklad 20

Zložka	Hmotnost' (mg)	Hmotnostné %
Zlúčenina vzorca I	300	30
95% EtOH	95	9,5
Propylénglykol	80	8
Dioleín/monooleín (8:2)	70	7
Cremophor EL	455	45,5

Příklad 21

Zložka	Hmotnost' (mg)	Hmotnostné %
Cyklosporin A	100	10
EtOH/Propylénglykol (1:1)	200	20
Cremophor EL	400	40
Dioleín/monooleín (8:2)	300	30

Příklad 22

Zložka	Hmotnost' (mg)	Hmotnostné %
Cyklosporin A	100	10
EtOH/propylénglykol (1:1)	200	20
Cremophor EL	400	40
Dioleín/monooleín (9:1)	300	30

Příklad 23

Zložka	Hmotnost' (mg)	Hmotnostné %
Cyklosporin A	100	10
EtOH/propylénglykol (1:1)	200	20
Cremofor EL	400	40
Dioleín/monooleín (7:3)	300	30

Příklad 24

Zložka	Hmotnost' (mg)	Hmotnostné %
Cyklosporin A	100	10
EtOH/propylénglykol (1:1)	200	20
Cremophor EL	400	40
Dioleín/monooleín (6:4)	300	30

Příklad 25

Zložka	Hmotnost' (mg)	Hmotnostné %
Cyklosporin A	100	10
EtOH/propylénglykol (1:1)	200	20
Cremophor EL-P	400	40
Dioleín/monooleín (8:2)	300	30

Příklad 26

Zložka	Hmotnost' (mg)	Hmotnostné %
Cyklosporin A	100	10
EtOH/propylénglykol (1:1)	200	20
Cremophor RH40	400	40
Dioleín/monooleín (8:2)	300	30

Příklad 27

Zložka	Hmotnost' (mg)	Hmotnostné %
Cyklosporin A	100	10
EtOH/propylénglykol (1:1)	200	20
Solutol HS-15	400	40
Dioleín/monooleín (8:2)	300	30

Příklad 28

Zložka	Hmotnost' (mg)	Hmotnostné %
Cyklosporin A	100	10
EtOH/propylénglykol (1:1)	200	20
Polysorbát 80	400	40
Dioleín/monooleín (8:2)	300	30

Příklad 29

Zložka	Hmotnost' (mg)	Hmotnostné %
Cyklosporin A	100	10
EtOH/propylénglykol (1:1)	200	20
Cremophor EL	400	40
Dioleín/monolinolan (8:2)	300	30

Příklad 30

Zložka	Hmotnost' (mg)	Hmotnostné %
Cyklosporin A	100	10
EtOH/propylénglykol (1:1)	200	20
Cremophor EL	400	40
Dioleín/monolinolan (9:1)	300	30

Příklad 31

Zložka	Hmotnost' (mg)	Hmotnostné %
Cyklosporin A	100	10
EtOH/propylénglykol (1:1)	200	20
Cremophor EL	400	40
Dioleín/monolinolan (7:3)	300	30

Příklad 32

Zložka	Hmotnost' (mg)	Hmotnostné %
Cyklosporin A	100	10
EtOH/propylénglykol (1:1)	200	20
Cremophor EL	400	40
Dioleín/monolinolan (6:4)	300	30

Příklad 33

Zložka	Hmotnost' (mg)	Hmotnostné %
α -tokoferol	100	10
EtOH/propylénglykol (1:1)	200	20
Cremophor EL	400	40
Dioleín/monooleín (8:2)	300	30

Příklad 34

Zložka	Hmotnost' (mg)	Hmotnostné %
α -tokoferol	200	20
EtOH/propylénglykol (1:1)	100	10
Cremophor EL	400	40
Dioleín/monooleín (8:2)	300	30

Příklad 35

Zložka	Hmotnost' (mg)	Hmotnostné %
α -tokoferol	300	30
EtOH/propylénglykol (1:1)	100	10
Cremophor EL	340	34
Dioleín/monooleín (8:2)	260	26

Příklad 36

Zložka	Hmotnost' (mg)	Hmotnostné %
α -tokoferol	400	40
EtOH/propylénglykol (1:1)	100	10
Cremophor EL	400	40
Dioleín/monooleín (8:2)	100	10

Příklad 37

Zložka	Hmotnost' (mg)	Hmotnostné %
α -tokoferol	500	50
EtOH/propylénglykol (1:1)	100	10
Cremophor EL	300	30
Dioleín/monooleín (8:2)	100	10

Príklad 38

Zložka	Hmotnosť (mg)	Hmotnostné %
Tirilazad mesylát	100	10
EtOH/propylénglykol (1:1)	200	20
Cremophor EL	400	40
Dioleín/monooleín (8:2)	300	30

Príklad 39

Zložka	Hmotnosť (mg)	Hmotnostné %
Testosterón	60	6
EtOH/propylénglykol (1:1)	240	24
Cremophor EL	400	40
Dioleín/monooleín (8:2)	300	30

Príklad 40

Zložka	Hmotnosť (mg)	Hmotnostné %
Pioglitazon hydrochlorid	50	5
Dimetylacetamid	125	12,5
Glycerid	125	12,5
Cremophor EL	500	50
Dioleín/monooleín (8:2)	200	20

Príklad 41

Zložka	Hmotnosť (mg)	Hmotnostné %
CPT-11	50	5
Dimetylizosorbid	250	25
Dietanolamín	100	10
Cremophor EL	450	45
Dioleín/monooleín (8:2)	150	15

Příklad 42

Zložka	Hmotnost' (mg)	Hmotnostné %
CPT-11	60	6
Dimetylacetamid	250	25
Dietanolamín	50	5
Cremophor EL	450	45
Dioleín/monooleín (8:2)	190	19

Příklad 43

Zložka	Hmotnost' (mg)	Hmotnostné %
CPT-11	50	5
Propylénglykol	250	25
Dimetylaminetanol	50	5
Cremophor EL	370	37
Dioleín/monooleín (8:2)	280	28

Příklad 44

Zložka	Hmotnost' (mg)	Hmotnostné %
Paclitaxel	60	6
EtOH/PEG400 (1:1)	300	30
Cremophor EL	440	44
Dioleín/monooleín (8:2)	200	20

Příklad 45

Zložka	Hmotnost' (mg)	Hmotnostné %
Ketokonazol	100	8,7
Dioleín/monooleín (8:2)	343	29,8
Cremophor EL	457	39,7
Nikotínamid	50	4,3
Voda	20	1,7
EtOH/propylénglykol (1:1)	182	15,8

Príklad 46

Zložka	Hmotnosť (mg)	Hmotnostné %
Flurbiprofén	100	9,2
Dioleín/monooleín (8:2)	343	31,7
Cremophor EL	457	42,2
EtOH/propylénglykol (1:1)	182	16,8

Príklad 47

Zložka	Hmotnosť (mg)	Hmotnostné %
Phenytoín	25	2,3
Dioleín/monooleín (8:2)	343	31,8
Cremophor EL	457	42,4
Nikotínamid	50	4,6
Voda	20	1,9
EtOH/propylénglykol (1:1)	182	16,9

Príklad 48

Zložka	Hmotnosť (mg)	Hmotnostné %
Progesterón	20	2,0
Capmul MCM	343	34,2
Cremophor EL	457	45,6
EtOH/propylénglykol (1:1)	182	18,2

Príklad 49

Zložka	Hmotnosť (mg)	Hmotnostné %
Progesterón	20	2,0
Dioleín/monooleín (8:2)	343	34,2
Cremophor EL	457	45,6
EtOH/propylénglykol (1:1)	182	18,2

Příklad 50

Zložka	Hmotnost' (mg)	Hmotnostné %
Ibuprofén	400	28,9
Dioleín/monooleín (8:2)	343	24,8
Cremophor EL	457	33,1
EtOH/propylénglykol	182	13,2

Příklad 51

Zložka	Hmotnost' (mg)	Hmotnostné %
PGF _{2α}	50	4,8
Dioleín/monooleín (8:2)	343	33,2
Cremophor EL	457	44,3
EtOH/propylénglykol	182	17,6

Příklad 52

Zložka	Hmotnost' (mg)	Hmotnostné %
PGE ₁	10	1,0
Dioleín/monooleín (8:2)	343	34,6
Cremophor EL	457	46,1
EtOH/propylénglykol	182	18,3

Příklad 53

Zložka	Hmotnost' (mg)	Hmotnostné %
PGE ₂	10	1,0
Dioleín/monooleín (8:2)	343	34,6
Cremophor EL	457	46,1
EtOH/propylénglykol	182	18,3

B. Orálny test na biologickú dostupnosť.

(i) Pre štúdiu orálnej biologickej dostupnosti *in vivo* sa vybrali samce Sprague-Dawley potkanov. Každý potkan sa pripravil chirurgickou implantáciou vnútornej kanyly do hornej dutej žily. Každý potkan o hmotnosti 300 až 400 g sa pred dávkou cez noc znehybnil. Každá formulácia sa orálne aplikovala skupine potkanov ($n=3$) o dávke 20 mg/kg. Formulácia s vysokou koncentráciou zloženia vzorca I (bežne 200-300 mg/g) sa zriedila 100 krát vodou a aplikovala injekčne priamo do žalúdka potkana za použitia orálnej sondy. Vzorky krvi o objeme 0,25 ml sa odobrali pomocou vnútornej kanyly v časových intervaloch 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12 a 24 hodín po aplikácii. Tieto vzorky krvi sa analyzovali pomocou merania HPLC špecificky na testované zloženie. Koncentrácia liečiva v krvi testovaných potkanov sa vyniesla oproti času po intravenózne (i.v.) alebo orálnej aplikácii liečiva a AUCs (the Area Under the Plasma Concentration - Time Curve) sa zintegrovali za použitia lichobežníkového pravidla pre výpočet absolútnej biologickej dostupnosti, ako je uvedené v tabuľke I.

$$\text{Absolútna biologická dostupnosť (F)} = \frac{(\text{AUC})_{\text{oral}} / \text{Dávka}_{\text{oral}}}{(\text{AUC})_{\text{iv}} / \text{Dávka}_{\text{iv}}}$$

(ii) Pre štúdiu orálnej dostupnosti *in vivo* sa vybrali tiež samce psov Beagle. Každý pes o hmotnosti 13,5 - 17,5 kg sa pred dávkou cez noc znehybnel. Každá formulácia sa orálne aplikovala skupine psov ($n = 4$) o dávke 20 mg/kg. Formulácie s vysokou koncentráciou zloženia vzorca I (300 mg/g) sa vložila do želatínových kapsúl a aplikovala. Vzorky krvi o objeme 2 ml sa odobrali z krčnej žily v časových intervaloch 20, 40 minút a 1, 2, 4, 6, 8, 12 a 24 hodín po aplikácii. Tieto vzorky krvi sa analyzovali pomocou merania HPLC špecificky na zloženie vzorca I. Koncentrácia zloženia vzorca I sa vyniesli oproti času a získali sa AUCs pre výpočet absolútnej biologickej dostupnosti. Výsledky sú uvedené v tabuľke 2.

(iii) Desiatim zdravým dobrovoľníkom sa orálne aplikovalo osemkrát 150 mg (1200 mg jedna dávka) dvojsodnej soli zloženia vzorca I vlozenej do tvrdých želatínových kapsúl ako kontrola. Za niekoľko týždňov sa rovnakej skupine orálne aplikovalo štyrikrát

300 mg (1200 mg jedna dávka) zlúčeniny vzorca I vo formulácii uvedenej v príklade 15. Vzorky krvi dvoch skupín dobrovoľníkov sa odobrali v časových intervaloch 30 minút a 1, 2, 4, 6, 8, 12 a 24 hodín po aplikácii. Vzorky krvi sa analyzovali pomocou merania HPLC špecificky na zlúčeninu vzorca I. Koncentrácie zlúčeniny vzorca I v krvi sa vyniesli oproti času a získala sa AUCs pre výpočet relatívnej biologickej dostupnosti. Výsledky sú uvedené v tabuľke 3.

$$\text{Relatívna biologická dostupnosť} = \text{AUC}_{\text{test}} / \text{AUC}_{\text{ref}} \times 100\%$$

Vynález dosahuje požadované výsledky, čo dokazujú zvýšené absolútne orálne biologické dostupnosti v tabuľke 1, 2 a 3. Navyše sa stanovila absolútna orálna biologická dostupnosť cyklosporínu A vo formulácii príkladu 21, ako 23% u potkanov (N=8).

TABUĽKA 1

Absolútne priemerné hodnoty orálnej biologickej dostupnosti u potkanov

Príklad číslo	Absolútne priemerné hodnoty orálnej biologickej dostupnosti (%)
1	84
2	37
3	71
4	71
Vodná suspenzia voľnej kyseliny zlúčeniny vzorca I	< 20

TABUĽKA 2

Absolútne priemerné hodnoty orálnej biologickej dostupnosti u psov

Príklad číslo	Absolútne priemerné hodnoty orálnej biologickej dostupnosti (%)
12	42,7
13	38,6
Voľná kyselina zlúčeniny vzorca I v tvrdých želatínových kapsulách	1,5

TABUĽKA 3

Relatívna biologická dostupnosť u človeka (1200 mg jedna dávka)

Formulácia	Relatívna biologická dostupnosť (%)
Príklad 15	230
Dvojsodná soľ zlúčeniny Vzorca I v tvrdých želatínových kapsulách	100

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Farmaceutická kompozícia vyznačujúca sa tým, že obsahuje:

(a) lipofilnú, farmaceuticky aktívnu látku,

(b) zmes diglyceridu a monoglyceridu v hmotnostnom pomere od 9:1 do 6:4 diglycerid:monoglycerid, kde diglycerid a monoglycerid sú mono- alebo di- estery nenasýtenej mastnej kyseliny a glycerolu so šestnástimi až dvadsiatimi dvoma uhlíkovými atómami,

(c) jedno alebo viac farmaceuticky prijateľných rozpúšťadiel a

(d) jednu alebo viac farmaceuticky prijateľných povrchovo aktívnych látok;

2. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 1, vyznačujúca sa tým, že lipofilná, farmaceuticky aktívna látka je vybraná zo skupiny pozostávajúcej z cyklosporínov, medroxyprogesterón acetátu, progesterónu, testosterónu, troglitazónu, pioglitazónu, glyburidu, ketokonazolu, itraconazolu, kamptotecínu, SN-38, irinotekan hydrochloridu, paklitaxelu, docetaxelu, PNU-1, PGE_{2a}, PGE₁, PGE₂, delavirdín mesylátu, vitamínu E, tirilazad mesylátu, griseofulvínu, fenytoínu, ibuprofénu, flurbiprofénu, PNU-2, PNU-3 a PNU-4.

3. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 1, vyznačujúca sa tým, že lipofilná, farmaceuticky aktívna látka je cyklosporín A alebo irinotekan hydrochlorid.

4. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 1, vyznačujúca sa tým, že lipofilná, farmaceuticky aktívna látka je zastúpená v množstve od 1% do 40% celkovej hmotnosti kompozície.

5. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 1, vyznačujúca sa tým, že lipofilná, farmaceuticky aktívna látka je zastúpená v množstve od 5% do 30% celkovej hmotnosti kompozície.

6. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 1, vyznačujúca sa tým, že diglyceridom je dioleín, dilynolan alebo ich zmes.

7. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 1, vyznačujúca sa tým, že diglyceridom je dioleín.
8. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 1, vyznačujúca sa tým, že monoglyceridom je monooleín, monolinolan alebo ich zmes.
9. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 1, vyznačujúca sa tým, že monoglyceridom je monooleín.
10. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 1, vyznačujúca sa tým, že zmes diglyceridu a monoglyceridu je zastúpená v množstve od 5% do 40% celkovej hmotnosti kompozície.
11. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 1, vyznačujúca sa tým, že zmes diglyceridu a monoglyceridu je zastúpená v množstve od 5% do 35% celkovej hmotnosti kompozície.
12. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 1, vyznačujúca sa tým, že zmes diglyceridu a monoglyceridu je v hmotnostnom pomere 8:2 diglycerid:monoglycerid.
13. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 1, vyznačujúca sa tým, že zmes diglyceridu a monoglyceridu je v hmotnostnom pomere 9:1 diglycerid:monoglycerid.
14. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 1, vyznačujúca sa tým, že farmaceuticky prijateľným rozpúšťadlom je propylénglykol, polypropylénglykol, polyetylénglykol, glycerol, etanol, triacetín, dimetylizosorbid, glykofurol, propylénkarbonát, voda, dimetylacetamid alebo ich zmes.
15. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 1, vyznačujúca sa tým, že farmaceuticky prijateľným rozpúšťadlom je propylénglykol.

16. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 1, vyznačujúca sa tým, že farmaceuticky prijateľným rozpúšťadlom je zmes obsahujúca propylénglykol a 95 obj. % etanolu v pomere 1:1.
17. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 1, vyznačujúca sa tým, že farmaceuticky prijateľné rozpúšťadlo je zastúpené v množstve od 10% do 30% celkovej hmotnosti kompozície.
18. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 1, vyznačujúca sa tým, že farmaceuticky prijateľné rozpúšťadlo je zastúpené v množstve od 15% do 25% celkovej hmotnosti kompozície.
19. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 1, vyznačujúca sa tým, že farmaceuticky prijateľnou povrchovou látkou je hydrogenovaný ricínový olej Polyoxyl 40, ricínový olej Polyoxyl 35, Solutol HS-15, Tagat TO, Peglicol 6-olejät, polyoxyletylánstearany, poloxaméry, polysorbáty alebo nasýtené polyglykolyzované glyceridy.
20. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 1, vyznačujúca sa tým, že farmaceuticky prijateľnou povrchovo aktívnou látkou je hydrogenovaný ricínový olej Polyoxyl 40 alebo ricínový olej Polyoxyl 35.
21. Hydrogenovaný ricínový olej Polyoxyl 40, podľa nároku 19, vyznačujúca sa tým, že to je Cremophor RH40.
22. Hydrogenovaný ricínový olej Polyoxyl 35, podľa nároku 19, vyznačujúca sa tým, že to je Cremophor EL alebo Cremophor EL-P.
23. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 1, vyznačujúca sa tým, že povrchovo aktívna látka je zastúpená v množstve od 10% do 50% celkovej hmotnosti zloženia.
24. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 1, vyznačujúca sa tým, že povrchovo aktívna látka je zastúpená v množstve od 30% do 45% celkovej hmotnosti zloženia.

25. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 1, vyznačujúca sa tým, že kompozícia ďalej obsahuje bázičný amín.
26. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 25, vyznačujúca sa tým, že bázičným amínom je nižší alkylamín, bázičná aminokyselina alebo cholíhydroxid.
27. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 26, vyznačujúca sa tým, že nižším alkylamínom je etanolamín, dietanolamín, trietanolamín, etyléndiamín, dimetylaminometanol alebo tris(hydroxy- metyl)aminometán.
28. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 26, vyznačujúca sa tým, že bázičnou aminokyselinou je arginín, lyzín alebo guanidín.
29. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 25, vyznačujúca sa tým, že bázičný amín je zastúpený v množstve od 0,1% do 10% celkovej hmotnosti kompozície.
30. Prísada samoemulgujúcej formulácie pre lipofilné, farmaceuticky aktívne látky obsahujúca zmes diglyceridu a monoglyceridu v hmotnostnom pomere od 9:1 do 6:4 (diglycerid :monoglycerid, objemový pomer), kde diglycerid a monoglycerid sú mono- alebo diestery nenasýtenej mastnej kyseliny a glycerolu so šiestnásť až dvadsiatimi dvoma uhlíkovými atómami, jedno alebo viac farmaceuticky prijateľných rozpúšťadiel a jednu alebo viac farmaceuticky prijateľných povrchovo aktívnych látok.
31. Prísada samoemulgujúcej formulácie, podľa nároku 30, vyznačujúca sa tým, že ďalej obsahuje bázičný amín podľa nároku 25.