

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) BG

(11) 106512 A
7(51) A 61 K 31/58
A 61 K 9/00

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ
ЗА
ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 106512
(22) Заявено на 13.03.2002
(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

(31) 11-298185 (32) 20.10.99 (33) JP

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 12 на 29.12.2002
(45) Отпечатано на
(46) Публикувано в бюлетин №
на
(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):
ALTANA PHARMA AG (DE)

(72) Изобретател(и):
Atsuhiko Nagano, Tokyo
Yoshihisa Nishibe, Yamaguchi
Kazuya Takanashi, Tokyo (JP)

(74) Представител по индустриална
собственост:
Д-р Емил Габриел Бенатов
Самуил Габриел Бенатов, 1113 София,
ул. "Люлякова градина" бл. 36Б

(86) № и дата на РСТ заявка:
PCT/JP00/07350, 20.10.2000

(87) № и дата на РСТ публикация:
WO01/28562, 26.04.2001

(54) ЦИКЛЕСОНИДСЪДЪРЖАЩ ФАРМАЦЕВТИЧЕН СЪСТАВ ЗА ПРИЛАГАНЕ ВЪРХУ МУКОЗА

(57) Фармацевтичният състав се прилага върху мукоза при лекарствена терапия. Той има висока и ефективна задържаща способност и повишена пропускливост за циклесонид на субмукозата и кръвоносните съдове на мукозата. Съставът включва неразтворимо и/или малко разтворимо във вода вещество, циклесонид и водна среда с осмотично налягане, по-ниско от 290 mOsm.

23 претенции

BG 106512 A

и, *сметав*

ЦИКЛЕСОНИД-СЪДЪРЖАЩА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦИЯ ЗА ПРИЛАГАНЕ ЗА МУКОЗА

ОБЛАСТ НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Осметав

Изобретението се отнася до фармацевтична композиция за прилагане за мукоза за използване при лекарствена терапия. Тази композиция включва неразтворимо и/или малко разтворимо във вода вещество, циклесонид и водна среда с осмотично налягане по-ниско от 290 mOsm. По-специално, изобретението се отнася до фармацевтична композиция за прилагане за мукоза, включваща неразтворимо и/или малко разтворимо във вода вещество, циклесонид и водна среда с осмотично налягане по-ниско от 290 mOsm, която композиция е по-добра от конвенционалните фармацевтични композиции за прилагане за мукоза благодарение на добрата задържаща способност и високата пропускливост за циклесонид на субмукозата и кръвоносните съдове на мукозата.

ПРЕДШЕСТВАЩО СЪСТОЯНИЕ НА ТЕХНИКАТА

Прилагането за мукоза като метод за лекарствена терапия се смята за добър начин за лечение поради това, че (1) позволява директно приложение към засегнатата област при заболявания с локален характер, например, към назалната мукоза, мукозата на устната кухина и вагиналната мукоза, (2) има незабавен ефект при общи заболявания, например, при назален спрей за назалната мукоза и супозитории за ректалната мукоза, и поради това, че (3) се прилага лесно в сравнение с инжекция като постига нейния ефект, дори и под формата на перорално лекарствено средство с цел чревната мукоза, и други подобни. Например, фармацевтични препарати за прилагане за мукоза вече са пуснати на пазара под формата на назален спрей за лечение на алергичен ринит и на супозитории за облекчаване на болка.

За фармацевтични препарати за локални заболявания на мукозата Saunders et al., (WO 92-14473), например, предлага препарат под формата на суспензия, съдържащ Tripredane като основна активна съставка, като фармацевтичен

препарат за лечение на алергичен ринит. Освен това, Helzner et al., (WO 97-01337), предлага фармацевтичен препарат, включващ антихистаминово лекарствено средство, стероид и вода като фармацевтичен препарат за лечение на алергичен ринит.

При фармацевтични препарати за общи заболявания са познати няколко метода, които улесняват абсорбцията на лекарствените средства от мукозата. Nagata et al. (Japanese Unexamined Patent Publication (Kokai) No. 63 (1988)-303931), например, предлагат метод за прилагане в носната кухина на фактор, стимулиращ отделянето на растежен хормон, в течна форма със съотношение на осмотичното налягане 1 (осмотично налягане 290 mOsm) или по-ниско като метод за бързо и ефективно абсорбиране на фактор, стимулиращ отделянето на растежен хормон, през назалната мукоза в кръвоносната система. Освен това, Ohwaki et al. (Japanese Unexamined Patent Publication (Kokai) No. 60 (1985)-123426), предлагат метод за прилагане в носната кухина на разтвор на секретин със съотношение на осмотичното налягане от 1 до 5 (осмотично налягане 290-1450 mOsm) и pH от 2 до 5 като метод за бърза абсорбция на секретин през назалната мукоза в кръвообращението. Също така, Awatsu et al. (Pharm. Res. Vol. 10, No. 9, 1372-1377, 1993) предлагат метод за прилагане към назална мукоза на фармацевтичен разтвор, към който за улесняване на абсорбцията се добавя полиоксиетилен-9-лаурилетер, като метод за ефективна абсорбция на фактор, стимулиращ гранулоцитното размножаване, през назалната мукоза в кръвообращението.

Циклесонидът представлява новосъздаден лиофилен кортикоид. Благодарение на биоактивността му е възможно пускане на пазара на циклесонид-съдържащ фармацевтичен препарат за локални или общи заболявания.

Когато циклесонид-съдържащ фармацевтичен препарат със същия състав като конвенционален препарат се прилага към мукоза, може да се появи капене или е възможно фармацевтичния препарат да бъде бързо екскретиран от

мукозната тъкан благодарение на изчистващата функция на цилиите на мукозния епител, преди фармацевтичният препарат да бъде подходящо транспортиран или пропуснат от мукозната тъкан. Методът, използващ вещество, улесняващо абсорбцията, все още се разработва, тъй като веществото, улесняващо абсорбцията, предизвиква дразнене в назалната мукоза.

Задача на изобретението е да се създаде циклесонид-съдържащ препарат за прилагане за мукоза, който позволява транспортирането на подходящо количество циклесонид през мукозата до субмукозата или кръвта след прилагането към мукозата.

ТЕХНИЧЕСКА СЪЩНОСТ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

Тази задача се решава като се създава циклесонид-съдържаща фармацевтична композиция за прилагане за мукоза с висока и ефективна пропускливост през мукоза до субмукозата или кръвта, в случаите когато се прилага за мукоза.

След интензивни изследвания за постигане на гореспоменатата първа задача беше установено, че е възможно да се осигури циклесонид-съдържаща композиция за прилагане за мукоза, която композиция е по-добра от конвенционалните течни композиции благодарение на високата си и ефективна пропускливост през мукозата до субмукозата или кръвообращението, чрез създаване на циклесонид, съдържащ неразтворимо и/или малко разтворимо във вода вещество с осмотично налягане по-ниско от 290 mOsm, с което се постига целта на изобретението.

Улеснена абсорбция на лекарственото средство през мукозата чрез контролиране на осмотичното налягане на фармацевтичния препарат е описано в патент на Osada или Ohwaki и е докладван в публикация на Awasu et al. (Pharm. Res. Vol. 10, No. 9, 1372-1377, 1993). Тези явления са наблюдавани единствено в препарати на основата на воден разтвор, които не съдържат неразтворимо и/или малко разтворимо във вода вещество, и следователно се

различават съществено от циклесонид-съдържащия фармацевтичен препарат на настоящото изобретение, в който препарат включването на неразтворимо и/или малко разтворимо във вода вещество е съществена характеристика. Освен това, в патента на Osada е посочено, че при плъхове абсорбцията на фактора, стимулиращ отделянето на растежен хормон, през назалната мукоза е по-висока, когато съотношението на осмотичното налягане е 1 (осмотично налягане 290 mOsm) или по-малко, докато в патента на Ohwaki абсорбцията е по-висока, когато секретинът има съотношение на осмотичното налягане 1 (осмотично налягане 290 mOsm) или по-високо, а в патента на Awazu абсорбцията на фактора, стимулиращ гранулоцитното размножаване, е по-висока, когато препаратът има осмотично налягане от 285 mOsm до 174 mOsm. Следователно, не може да се очаква, че абсорбцията на циклесонид може да се повиши чрез понижаване на осмотичното налягане.

Патентната заявка на Saunders (WO 92-14473) и Helzner (WO 97-01337) описват гореописаните фармацевтични препарати, съдържащи неразтворимо и/или малко разтворимо във вода вещество. Но в патентната заявка на Saunders (WO 92-14473), в патентните претенции липсва дори общо описание на осмотичното налягане на фармацевтичните препарати, а в описанието на изобретението бегло се описва, че се предпочита изотоничността. В патентната заявка на Helzner (WO 97-01337) липсва общо описание на осмотичното налягане на фармацевтичните препарати и само в описанието на изобретението бегло се описва, че е препоръчително добавянето на изотоничен агент. Следователно, от тези патенти не може да се очаква драстично улесняване на абсорбцията на циклесонида при ниски стойности на осмотичното налягане.

Следователно, е изненадващ фактът, че улесняването на абсорбцията на циклесонид при ниско осмотично налягане през мукозата е драстично, когато е добавено и неразтворимо и/или малко разтворимо във вода вещество.

Така настоящото изобретение осигурява фармацевтична композиция на водна основа за прилагане за мукоза, включваща едно или повече неразтворими

и/или малко разтворими във вода вещества и циклесонид като композицията има осмотично налягане по-ниско от 290 mOsm. Композицията представлява фармацевтична композиция за прилагане за мукоза, която композиция е по-добра от конвенционалните фармацевтични композиции за прилагане за мукоза благодарение на забележително ефективната и висока пропускливост за циклесонид на субмукозата или кръвоносните съдове на мукозата.

ПРИМЕРНО ИЗПЪЛНЕНИЕ И ВАРИАНТИ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

В настоящото изобретение и неразтворимото и/или малко разтворимото във вода вещество може да бъде всяко вещество като предпочитаните примери включват целулози, а по-специално кристални целулози.

В първия аспект на изобретението концентрацията на неразтворимото и/или малко разтворимото във вода вещество, представено под формата на твърди частици във водна среда, е препоръчително да бъде 0.3 % w/w или по-голяма в зависимост от общото количество на препарата, а по-препоръчително е да бъде от 1 % до 10 % w/w.

Във всички аспекти на изобретението е препоръчително неразтворимото и/или малко разтворимото във вода вещество, представено под формата на твърди частици във водна среда, да е хомогенно диспергирано във водна среда.

Във всички аспекти на настоящото изобретение е препоръчително към композицията да се добави неразтворим във вода полимер. По-специално могат да се споменат, например, алгинова киселина, пропиленгликол, пектин, нисш метоксилпектин, гума арабика, ирландски мъх, метилцелулоза, натриева карбоксиметилцелулоза, ксантанова гума, хидроксипропилцелулоза, хидроксипропилметилцелулоза и други подобни, а по-специално могат да се споменат натриева карбоксиметилцелулоза, ксантанова гума и хидроксипропилцелулоза. Допълнително, като предпочитани комбинации на разтворими във вода полимери и неразтворимо и/или малко разтворимо във вода вещество може да се спомене смес от натриева карбоксиметилцелулоза и кристална целулоза. За

предпочитане е, когато се добавят тези разтворими във вода полимери, концентрацията им да бъде от 1 % w/w до 3 % w/w в зависимост от неразтворимото и/или малко разтворимото във вода вещество.

В първия аспект на изобретението присъства основно изискване осмотичното налягане на фармацевтичния препарат да бъде по-ниско от 290 mOsm, за предпочитане 150 mOsm или по-ниско, по-препоръчително 60 mOsm или по-ниско, още по-препоръчително 30 mOsm или по-ниско, а най-препоръчително 10 mOsm или по-ниско.

В настоящото изобретение не се изисква специално добавяне на вещество, контролиращо осмотичното налягане (агент, контролиращ осмотичното налягане), но, ако се добавя, може да се използва всяко вещество. Специалните примери включват соли като натриев хлорид и водоразтворими захари като глюкоза като се предпочитат соли като натриев хлорид.

В настоящото изобретение може да се добави познат сърфактант като специалните примери включват полисорбат 80, глицеринмоностеарат, полиоксилстеарат, Laugomacrogol, сорбитан олеат, естери на мастна киселина и захароза.

Количеството на използвания в изобретението циклесонид представлява терапевтично ефективно количество и може да се определи в зависимост от типа и степента на заболяването, възрастта и теглото на пациента и други подобни критерии. Обикновено количеството варира от същото до 20 пъти количеството на всяко лекарствено средство, което се използва обичайно за инжекция, а по-препоръчително е да бъде същото или до 10 пъти повече.

Концентрацията на циклесонид в изобретението е препоръчително да бъде от 0.01 % w/w до 1 % w/w в зависимост от общото количество на фармацевтичния препарат, а най-препоръчително е да бъде от 0.05 % w/w до 0.5 % w/w.

За да се подобрят физичните свойства, проявления или миризми на композицията от настоящото изобретение, по желание, могат да се добавят познати антисептик, рН-коригиращ агент, консервант, буфер, оцветител, ароматизатор и

други подобни. Като примери могат да бъдат споменати бензалкониев хлорид като антисептик, солна киселина като рН-коригиращ агент, аскорбинова киселина като консервант, лимонена киселина и нейни съответни соли като буфер, Червено No. 2 като оцветител, ментол като ароматизатор.

Изобретението може да се прилага за всякаква мукоза. Специфичните примери включват чревната мукоза, стомашната мукоза, назалната мукоза, трахеалната/бронхиалната/белодробната мукоза, мукозата на устната кухина, ректалната мукоза, вагиналната мукоза и други като назалната мукоза е предпочитана.

Композицията на изобретението може да се дозира подходящо за приемане като фармацевтичен препарат. Композицията може да бъде в непряка дозировка, например, като перорална формула за приемане от стомашната и чревната мукоза. В този случай, композицията на изобретението може да бъде в киселинно-неустойчива или киселинно-устойчива капсула, например, и така композицията да прилага действието си в желаня участък от мукозата. В случаите, когато композицията се прилага за ректалната мукоза, настоящото изобретение може да бъде в капсула под формата на дозираща единица, която се приема като супозитория. В случаите, когато композицията се прилага за мукозата на устната кухина, за назалната или вагиналната мукоза, композицията на настоящото изобретение може да бъде в контейнер от типа на спрейовете, от който в устната кухина, носа или вагината се впръсква фиксирано количество. В случаите, когато композицията се прилага за трахеалната/бронхиалната/белодробната мукоза, настоящото изобретение може да бъде в контейнер от типа на инхалаторите, което позволява композицията да се инхалира в трахеята, бронхите или белия дроб.

Изобретение е обяснено по подробно със следните примери.

Циклесонидът се получава от Byk Gulden Lomberg Chemische Fabrik GmbH, сместа от натриева карбоксиметилцелулоза и кристална целулоза, AvicelTM RC-591NF, произведена от Asahi Chemical Industry, Co., Ltd.,

бензалкониевият хлорид е от Nakalai Tesque, глюкозата е от Wako Pure Chemicals.

Пример 1. Приготвя се циклесонид-съдържаща композиция No. 1 за прилагане за мукоза, включваща компоненти, описани в Таблица 1. За този фармацевтичен препарат осмотичното налягане се измерва с микроосмометър, модел ЗМО от Advanced Instruments, Inc. Резултатите са показани в Таблица 1.

Сто μl от композиция No. 1 за прилагане за назалната мукоза се впръсква едностранно в носната кухина на зайци (Japanese White, мъжки, с тегло по 3 kg) като се използва известно суспензиращо устройство. На 5, 15 и 30 min след приемането се събира слюзния секрет, който се стича от носната кухина към хранопровода, и се определят концентрациите на циклесонида чрез HPLC.

30 min след приемането останалият в носната кухина циклесонид се промива с етанол и концентрациите на циклесонид на промиващата течност се определят чрез HPLC.

Чистото количество на циклесонид от носната кухина до хранопровода се изчислява от количеството на изтеклия слузен секрет и концентрацията на циклесонид в него. След това останалото количество циклесонид се изчислява от количеството на приетия циклесонид и събраното количество циклесонид. Средните стойности от пет заека са показани в Таблица 1.

Таблица 1

No.	Състав	Осмотично налягане (mOsm)	Чисто количество (%)			Останало количество (%)
			5 min	15 min	30 min	
1	Циклесонид: 0.2 % w/w; Кристална целулоза и натриева карбоксимет- илцелулоза: 1.7 % w/w; бензалкониев хлорид: 0.02 % w/w	5	8.75	12.97	20.41	39.81

Справочен пример 1

Приготвя се циклесонид-съдържаща композиция No. 2 за прилагане за мукоза, включваща компоненти, описани в Таблица 2. За този фармацевтичен препарат осмотичното налягане се измерва с микроосмометър, модел ЗМО от Advanced Instruments, Inc. Резултатите са показани в Таблица 2.

Сто μl от композиция No. 2 за прилагане за назалната мукоза се впръсква едностранно в носната кухина на зайци (Japanese White, мъжки, с тегло по 3 kg) като се използва известно суспензиращо устройство. На 5, 15 и 30 min след приемането се събира слюзния секрет, който се стича от носната кухина към хранопровода, и се определят концентрациите на циклесонида чрез HPLC.

30 min след приемането останалият в носната кухина циклесонид се промива с етанол и концентрациите на циклесонид в промиващата течност се определят чрез HPLC.

Чистото количество на циклесонид от носната кухина до хранопровода се изчислява от количеството на изтеклия слuzен секрет и концентрацията на циклесонид в него. След това останалото количество циклесонид се изчислява от количеството на приетия циклесонид и събраното количество циклесонид. Средните стойности от пет заека са показани в Таблица 2.

Таблица 2

No.	Състав	Осмотично налягане (mOsm)	Чисто количество (%)			Останало количество (%)
			5 min	15 min	30 min	
2	Циклесонид: 0.2 % w/w; кристална целулоза и натриева карбоксимет- илцелулоза: 1.7 % w/w; бензалкониев хлорид: 0.02 % w/w глюкоза: 5.7 % w/w	330	39.85	51.11	55.08	17.76

Чистото количество в циклесонид-съдържаща композиция за прилагане за мукоза се увеличава драстично с повишаване на осмотичното налягане.

Тридесет минути след приемането на Композиция No. 2 (330 mOsm) чистото количество циклесонид е 2.5 пъти повече от това на Композиция No. 1 (5 mOsm) като при Композиция No. 1 (5 mOsm) останалото количество циклесонид е 2 пъти повече в сравнение с количеството от Композиция No. 2 (330 mOsm). Тези резултати показват, че задържащата способност на циклесонида се улеснява при понижаване на осмотичното налягане от 330 mOsm на 5 mOsm.

Улесненото задържане на циклесонида оставя голямо количество остатъчен циклесонид в слюзния секрет и създава градиент на циклесонидната концентрация в мукозата. Така пропускливостта за циклесонид на субмукозата и кръвоносните съдове на мукозата се улеснява и това състояние се запазва.

ПРОМИШЛЕНА ПРИЛОЖИМОСТ

Изобретението осигурява фармацевтична композиция за прилагане за мукоза, която композиция има ефективна и висока пропускливост за циклесонид през мукозата до субмукозата или кръвообращението, в случаите когато се прилага за мукоза.

Чрез използването на композиция съгласно изобретението за прилагане за мукоза може да се постигне равносилен или по-силен ефект в сравнение с ефекта, постигнат от конвенционални композиции, дори и при по-малки дози или по-малка честота на приемане в сравнение с тези на конвенционалните методи. Това може да доведе до намаляване на страничните ефекти.

Така настоящото изобретение е крайно полезно по отношение на терапевтичните и икономичните ефекти при циклесонидни терапии при прилагане за мукоза.

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Фармацевтична композиция на водна основа за прилагане за мукоза, характеризираща се с това, че включва едно или повече неразтворими и/или малко разтворими във вода вещества и циклесонид с осмотично налягане по-ниско от 290 mOsm.

2. Фармацевтична композиция за прилагане за мукоза съгласно претенция 1, характеризираща се с това, че споменатото осмотично налягане е 150 mOsm или по-ниско.

3. Фармацевтична композиция за прилагане за мукоза съгласно претенция 1, характеризираща се с това, че споменатото осмотично налягане е 60 mOsm или по-ниско.

4. Фармацевтична композиция за прилагане за мукоза съгласно претенция 1, характеризираща се с това, че споменатото осмотично налягане е 30 mOsm или по-ниско.

5. Фармацевтична композиция за прилагане за мукоза съгласно претенция 1, характеризираща се с това, че споменатото осмотично налягане е 10 mOsm или по-ниско.

6. Фармацевтична композиция за прилагане за мукоза съгласно всяка претенция от 1 до 5, характеризираща се с това, че включва агент за контролиране на осмотичното налягане.

7. Фармацевтична композиция за прилагане за мукоза съгласно претенция 6, характеризираща се с това, че споменатият агент за контролиране на осмотичното налягане е сол.

8. Фармацевтична композиция за прилагане за мукоза съгласно претенция 7, характеризираща се с това, че споменатият агент за контролиране на осмотичното налягане е натриев хлорид.

9. Фармацевтична композиция за прилагане за мукоза съгласно претенция 6, характеризираща се с това, че споменатият агент за контролиране на осмотичното налягане е водоразтворима захар.

10. Фармацевтична композиция за прилагане за мукоза съгласно претенция 9, характеризираща се с това, че споменатият агент за контролиране на осмотичното налягане е глюкоза.

11. Фармацевтична композиция за прилагане за мукоза съгласно всяка претенция от 1 до 10, характеризираща се с това, че неразтворимото и/или малко разтворимото във вода вещество е целулоза.

12. Фармацевтична композиция за прилагане за мукоза съгласно претенция 11, характеризираща се с това, че споменатата целулоза е кристална целулоза.

13. Фармацевтична композиция за прилагане за мукоза съгласно всяка претенция от 1 до 12, характеризираща се с това, че неразтворимото и/или малко разтворимото във вода вещество е във вид на твърди частици във водна среда.

14. Фармацевтична композиция за прилагане за мукоза съгласно всяка претенция от 1 до 12, характеризираща се с това, че неразтворимото и/или малко разтворимото във вода вещество е диспергирано като твърди частици във водна среда.

15. Фармацевтична композиция за прилагане за мукоза съгласно всяка претенция от 1 до 14, характеризираща се с това, че включва водоразтворимо полимерно вещество.

16. Фармацевтична композиция за прилагане за мукоза съгласно претенция 15, характеризираща се с това, че споменатото водоразтворимо полимерно вещество е селектирано от група, състояща се от алгинова киселина, пропиленгликол, пектин, нисш метоксилпектин, гума арабика, ирландски мъх, метилцелулоза, натриева карбоксиметилцелулоза, ксантанова гума, хидроксипропилцелулоза и хидроксипропилметилцелулоза.

17. Фармацевтична композиция за прилагане за мукоза съгласно претенция 15, характеризираща се с това, че споменатото водоразтворимо полимерно вещество представлява натриева карбоксиметилцелулоза.

18. Фармацевтична композиция за прилагане за мукоза съгласно претенция 15, характеризираща се с това, че споменатото водоразтворимо полимерно вещество представлява ксантанова гума.

19. Фармацевтична композиция за прилагане за мукоза съгласно претенция 16, характеризираща се с това, че споменатото водоразтворимо полимерно вещество представлява хидроксипропилметилцелулоза.

20. Фармацевтична композиция за прилагане за мукоза съгласно претенция 15, характеризираща се с това, че споменатото водоразтворимо полимерно вещество представлява смес на натриева карбоксиметилцелулоза и кристална целулоза.

21. Фармацевтична композиция за прилагане за мукоза съгласно всяка претенция от 1 до 20, характеризираща се с това, че включва сърфактант.

22. Фармацевтична композиция за прилагане за мукоза съгласно претенция 21, характеризираща се с това, че споменатият сърфактант представлява полисорбат 80.

23. Фармацевтична композиция за прилагане за мукоза съгласно всяка претенция от 1 до 22, характеризираща се с това, че споменатата мукоза представлява назална мукоза.