

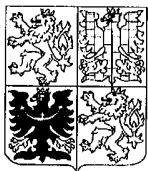
PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 4010

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **16.04.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **30.04.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/9800329**

(33) Země priority: **BE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **11.04.2001**
(Věstník č. 4/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/EP99/02551**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/56725**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 9/10

A 61 K 47/12

A 61 K 47/24

(71) Přihlašovatel:

UCB, S. A., Bruxelles, BE;

(72) Původce:

Fanara Domenico, Wanze, BE;

Vranckx Henry, Bruxelles, BE;

Deleers Michel, Linkebeek, BE;

(74) Zástupce:

Švorčík Otakar JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Farmaceutické kompozice schopné vytvářet gel

(57) Anotace:

Řešení se týká tekutých farmaceutických kompozice, které umožňují řízené uvolňování alespoň jedné účinné látky, které umožňují a) terapeuticky účinné množství alespoň jedné účinné látky, b) od 3 do 55 % hmot. fosfolipidu, c) od 16 do 72 % hmot. farmaceuticky přijatelného rozpouštědla, a d) od 4 do 52 % hmot. mastné kyseliny. Uvedená kompozice má schopnost okamžitě vytvářet gel v přítomnosti vodné fáze. řešení se dále týká způsobu výroby takových kompozic a jejich použití pro léčení člověka nebo zvířete.

JUDr. Otakar Švorčík advokát Hájkova 2, 120 00 Praha 2		2000-4010
--	--	-----------

Farmaceutické kompozice schopné vytvářet gel

Oblast techniky

Předložený vynález se týká farmaceutických kompozic, které umožňují trvalé uvolňování alespoň jedné účinné látky, způsobů přípravy těchto kompozic a jejich použití pro podávání lékařských produktů subkutánně a/nebo intramuskulárně.

Dosavadní stav techniky

Dva hlavní extravaskulární způsoby parenterálního podávání jsou podávání subkutánní (podkožní) a intramuskulární (vnitrosvalové). Ve srovnání s intravenózní injekcí tyto dva způsoby podávání téhož vodného roztoku účinné látky obecně přinášejí mírně zpožděný a mírně prodloužený účinek. Biologická dostupnost lékařského produktu je také obecně slabší v důsledku pomalejší absorpce nebo vazby nebo degradace lékařského produktu v místě injekce nebo ve tkáni, kterou prochází. Tak například TRH (hormon uvolňující thyrotropin - thyrotropin releasing hormone, tripeptid) má biologickou dostupnost u myši rovnou 67,5 % při subkutánním podávání a 31,4 % při intramuskulárním podávání (Redding T.W. a Schally A.V., Life Sci., 12, 23 (1970)).

Pro zlepšení biologické dostupnosti a pro získání přípravků se skutečně trvalým uvolňováním byly vyvinuty různé experimentální formy.

Tak například enkapsulace P-18, což je peptid s molekulární hmotností nižší než 5000 Daltonů, pomocí liposomů ukazuje, že po podání intramuskulární injekcí peptid zůstává v místě injekce po 7 dní (Crommelin D.J.A. a Storm G., Int. Pharm. J., 1, 179 (1987)).

Další prostředek pro dosažení trvalého uvolňování účinné látky spočívá v jejím zabudování do implantu. Tyto implanty mohou být připraveny z biodegradovatelných polymerů nebo polymerů, které nejsou biodegradovatelné. Nevýhoda této formy se vztahuje ke způsobu subkutánního vložení incisí nebo pomocí trokaru. Kromě toho pokud jsou použity polymery, které nejsou biodegradovatelné, implant musí být vyjmut incisí po vypotřebování veškeré účinné látky z polymerové matrice. Tyto systémy byly široce vyvinuty pro podávání hormonů jako je LHRH (hormon uvolňující luteinizující hormon - luteinizing hormone releasing hormone) a jeho syntetických analogů. Tak goserelin podávaný člověku ve formě PLA-GA (kopolymer kyseliny mléčné a kyseliny glykolové) implantů umožňuje dosažení velmi významných a dlouho trvajících hladin testosteronu v krvi (Vogelzang N.J., Chodak G.W., Soloway M.S., Block N.L., Schellhammer P.F., Smith J.A., Caplan R.J. a Kennealey G.T., Urology, 46, 220 (1995)).

Mohou být také použity další polymerní nosiče: mikro- nebo nanočástice. V tomto případě s používají pouze biodegradovatelné polymery. Ve srovnání s implanty mohou být tyto částice injektovány pomocí obvyklé injekční stříkačky, ale jejich nevýhodou je, že není možno je odebrat z těla v případě problémů. Byl také pozorován velmi

významný a trvalý pokles hladiny testosteronu u člověka po podávání PLA-GA mikročástic, obsahujících nafarelin.

Tyto různé systémy podávání mají nevýhodu, která spočívá v tom, vyžadují důmyslné a složité způsoby přípravy, které vyžadují použití specifických zařízení.

Přihlašovatelé právě nyní objevili nové farmaceutické kompozice, které je možno získat extrémně jednoduchými způsoby přípravy a které umožňují trvalé uvolňování účinné látky. Tyto kompozice mají vlastnost, že v přítomnosti vodné fáze vytvářejí okamžitě gel. Mohou proto být po uvážení použity k dosažení trvalého a řízeného uvolňování lékařských produktů při podávání subkutánním a intramuskulárním způsobem. Po kontaktu s mukózními membránami se pod pokožkou nebo ve svalu vytvoří gel a lékařský produkt může difundovat a být uvolňován z gelu. Lipidové kompozice, u kterých dochází k fázovému přechodu po kontaktu s vodou, již byly popsány v literatuře.

Evropská patentová přihláška 550960 popisuje kompozice pro topickou aplikaci, které jsou zamýšleny k prevenci pocení a obsahují antiperspirant, který obsahuje alespoň jednu amfifilní látku, přičemž tento antiperspirant je schopný vytvářet ve vodě nerozpustnou fázi představovanou kapalnými krystaly s periodicitou větší než 1. Konkrétně v Příkladu 14 ukazuje kompozice, které jsou schopny vytvářet obrácenou hexagonální krystalickou fázi po kontaktu s potem a které obsahují 34 až 50 % kyseliny olejové a 50 až 66 % lecitinu (fosfatidylcholin).

Mezinárodní patentová přihláška WO 94/10978 popisuje kompozice vytvářející emulze, které jsou zamýšleny pro náhradu syntetických emulzifikačních činidel, běžně používaných v průmyslu potravinářském, kosmetickém, toaletních potřeb nebo farmaceutickém. Tyto kompozice obsahují alespoň jeden membránový lipid (fosfolipid), alespoň jeden přírodní amfifil, který není primární emulzifikační činidlo (C_{11} až C_{22} mastná kyselina nebo mastný alkohol nebo kombinací mastné kyseliny a mastného alkoholu) a popřípadě hydrofilní médium (alifatický alkohol jako je propylenglykol). Tyto kompozice vytvářejí krémy (emulze olej ve vodě) s oleji nebo olejovitými látkami a jsou schopné vytvářet stabilní emulze nebo krémy, které se mísí s liposomy.

Konkrétně Příklad 4 popisuje kompozici sestávající z 15 % hmot. hydrogenovaného sójového lecitinu (fosfolipid), 15 % hmot. mastné kyseliny, 45 % hmot. mastného alkoholu a 25 % hmot. alkoholu (10 % ethanolu a 15 % glycerolu). Tato kompozice má podobu měkké voskovité hmoty.

Literatura také uvádí tekuté farmaceutické kompozice, určené pro léčení periodontitidy, které jsou ve formě více nebo méně viskózních emulzí nebo suspenzí a které se podávají do parodontního chobotu obecně pomocí injekčních stříkaček.

Mezinárodní patentová přihláška WO 95/34287 popisuje biodegradovatelné lipidové kompozice ve formě L2 krystalických fází, které umožňují řízené uvolňování účinných látek a které obsahují kromě účinné látky, alespoň

jeden nenasycený diacylglycerol mastné kyseliny o 16 až 22 atomech uhlíku nebo nasycený diacylglycerol mastné kyseliny o 14 až 22 atomech uhlíku, alespoň jeden fosfolipid, zvolený ze souboru zahrnujícího glycerofosfatidy a sfingofosfatidy a popřípadě alespoň jednu polární kapalinu, zvolenou ze souboru, zahrnujícího vodu, glycerol, ethylenglykol a propylenglykol. Tyto kompozice mají vlastnost transformace do fáze tvořené kubickými tekutými krystaly po kontaktu s vodou, což umožňuje "formovat" účinnou látku na místě, kde je požadováno její působení. Uvedený dokument uvádí mezi jinými způsoby použití také možnost použití takových kompozic pro léčení periodontitidy. Účinnost takových kompozic pro léčení periodontitidy však není v tomto dokumentu doložena.

Evropský patent 429224 popisuje kompozice, které jsou ve formě gelů, obsahujících od 1 do 99 % hmot. monooleinu a od 1 do 90 % hmot. účinné látky, které se umístí do periodontální dutiny. V přítomnosti obklopující vody voda se kompozice stanou více viskózní a udržují účinnou látku v blízkosti místa působení. Účinná látka se uvolňuje pomalu řízeným způsobem.

US patent 5230895 popisuje použití kompozic, které jsou ve formě roztoků nebo past, které se mohou transformovat na gel, pokud jsou umístěny do parodontního chobotu. Tyto kompozice jsou biodegradovatelné a umožňují řízené uvolňování účinné látky v místě působení. Kompozice obsahují směs glyceridů a účinné látky zvolené tak, aby byla schopna vytvářet gel v prostředí parodontního chobotu.

Kompozice ilustrované v uvedeném dokumentu obsahují alespoň 70 % látky Myverol™ 18-92, což je kompozice slunečnicových monoglyceridů s obsahem monoglyceridů alespoň 90 %.

US patent 5143934 popisuje kompozice, které umožňují podávání s řízeným uvolňováním účinné látky v parodontním chobotu a které obsahují alespoň jeden monoglycerid a alespoň jeden rostlinný olej v poměru, který je dostatečný pro vytvoření fáze tvořené tekutými krystaly po kontaktu s vodou přítomnou v parodontním chobotu. Tyto kompozice jsou při pokojové teplotě pevné, ale jejich teplota tání je nižší než tělesná teplota.

Podstata vynálezu

Předložený vynález se týká tekutých farmaceutických kompozic, který umožňují řízené uvolňování alespoň jedné účinné látky a které obsahují

- a) terapeuticky účinné množství alespoň jedné účinné látky,
- b) od 3 do 55 % hmot. fosfolipidu,
- c) od 16 do 72 % hmot. farmaceuticky přijatelného rozpouštědla, a
- d) od 4 do 52 % hmot. mastných kyselin,

příčemž tyto kompozice vytvářejí okamžitě gel v přítomnosti vodné fáze.

Další předmět vynálezu se týká způsobů přípravy těchto kompozic. Třetí předmět vynálezu se týká použití těchto

kompozic pro řízené uvolňování jedné nebo více účinných látek podaných subkutánní a/nebo intramuskulární injekcí.

Kompozice podle předloženého vynálezu obsahují terapeuticky účinné množství alespoň jedné účinné látky. Účinná látka může být rozpustná v lipidech nebo ve vodě. Jako příklad je možno uvést antibiotika, obzvláště antibiotika účinná proti anaerobním bakteriím jako je doxycyklin nebo minocyklin a jejich farmaceuticky přijatelné soli, činidla působící proti infekcím jako je metronidazol, chlorhexidin, benzalkoniumchlorid, p-chlor-m-cresol, 1,2-dichlorbenzylalkohol, hexamidin nebo chlorofen a jejich farmaceuticky přijatelné soli, lokální anestetika jako je lidokain, prokain, tetrakain, artikain, bupivakain, mepivakain nebo prilokain a jejich farmaceuticky přijatelné soli, steroidní nebo další protizánětlivá činidla jako je hydrokortison, kortison, prednison, prednisolon, methylprednisolon, triamcinolon, betamethason nebo dexamethason a jejich farmaceuticky přijatelné soli, stejně tak jako aceclofenac, diclofenac, ibuprofen a piroxicam a jejich farmaceuticky přijatelné soli, antimykotická činidla jako je griseofulvin, amfotericin B, natamycin nebo nystatin a jejich farmaceuticky přijatelné soli nebo alternativně peptidové účinné látky jako je kalcitonin, somatostatin, insulin, kostní růstový hormon a další růstové nebo opravné faktory.

Kompozice podle předloženého vynálezu obsahují od 3 do 55 % fosfolipidu. Fosfolipidy, které mohou být použity podle předloženého vynálezu, jsou fosforečné estery polyolů a mastných kyselin. Mohou pocházet z velmi rozmanitých zdrojů

a být přírodní nebo získané syntetickým způsobem. Fosfolipidy mohou být hydrogenované nebo nehydrogenované. Jako příklad je možno uvést fosfatidylcholin, hydrogenovaný fosfatidylcholin, soli fosfatidylglycerolu, dikaproylfosfatidylcholin nebo soli distearoylfosfatidylglycerolu. Tyto fosfolipidy mohou také být použity ve formě směsi. Výhodný fosfolipid pro použití v kompozicích podle předloženého vynálezu je fosfatidylcholin.

Pokud je fosfolipid zvolen ze souboru zahrnujícího fosfatidylcholin, soli fosfatidylglycerolu, dikaproylfosfatidylcholin nebo soli distearoylfosfatidylglycerolu, výhodné kompozice podle předloženého vynálezu obsahují od 15 do 55 % hmot. fosfolipidu. Pokud fosfolipid je hydrogenovaný fosfatidylcholin, kompozice podle předloženého vynálezu obsahují od 3 do 11 %, výhodně od 3 do 10 % hmot. fosfolipidu.

Kompozice podle předloženého vynálezu obsahují jedno nebo více farmaceuticky přijatelných rozpouštědel. Výraz "farmaceuticky přijatelné rozpouštědlo" znamená rozpouštědlo jako je propylenglykol, polyethylenglykoly, minerální oleje jako je parafínový olej nebo silikonové oleje nebo jakékoli jiné rozpouštědlo, ve kterém je použitý fosfolipid rozpustný. Mohou také být použity směsi několika farmaceuticky přijatelných rozpouštědel. Výhodně je používán propylenglykol. Použité rozpouštědlo je farmaceuticky přijatelné, což znamená, že rozpouštědlo

nevytváří žádnou biologickou reakci doprovázenou infekcemi, záněty nebo dalšími jevy doprovázejícími odmítání.

Kompozice podle předloženého vynálezu také obsahují od 4 do 52 % alespoň jedné mastné kyseliny. Mastné kyseliny, které mohou být použity podle předloženého vynálezu, jsou nasycené nebo nenasycené organické karboxylové kyseliny, obsahující od 4 do 22 atomů uhlíku, výhodně od 8 do 18 atomů uhlíku. Jako příklad mohou být uvedeny kyselina olejová, kyselina kaprylová, kyselina kaprinová, kyselina kapronová, kyselina myristová, kyselina máselná a podobně. Mohou také být použity směsi mastných kyselin. Výhodná mastná kyselina podle předloženého vynálezu je kyselina olejová.

Kompozice podle předloženého vynálezu mohou také popřípadě obsahovat až 15 % hmot. vody. Je možno uvést, že množství vody, které je přítomno v kompozicích podle vynálezu, je zvoleno tak, aby kompozice měla požadovanou konzistenci pro zamýšlené použití.

Přihlašovatelé také zjistili, že fosfolipidy, které jsou ve formě komerčně dostupných směsí jsou vhodné pro použití v kompozicích podle předloženého vynálezu. Jako příklady takových komerčně dostupných kompozic je možno uvést Phosal 50 PGTM (55,8 % fosfatidylcholinu, 1,9 % sójových mastných kyselin, 2,9 % slunečnicových monoglyceridů, 1,9 % ethanolu, 37,3 % propylenglykolu a 0,2 % askorbylpalmitátu) a Phosal 53 MCTTM (60,8 % fosfatidylcholinu, 2 % kyseliny olejové, 3 % slunečnicových monoglyceridů, 5 % ethanolu, 29

% triglyceridů a 0,2 % askorbylpalmitátu), které jsou dostupné od společnosti Nattermann Phospholipid GmbH.

Kompozice podle předloženého vynálezu mohou také obsahovat následující případné složky: až do 5 % hmot. monoglyceridů nebo diglyceridů nebo směsi mono- a diglyceridů a/nebo až do 15 % hmot. triglyceridů.

Kompozice podle předloženého vynálezu také mohou obsahovat jedno nebo více konzervačních činidel (jako je ethanol), jeden nebo více antioxidantů (jako je askorbylpalmitát) nebo jedno nebo více komplexujících činidel (jako je EDTA (ethylendiamintetraacetát)).

Kompozice podle předloženého vynálezu umožňují řízené uvolňování alespoň jedné účinné látky. Výraz "řízené uvolňování" je používán tak, že znamená profil uvolňování účinné látky, který je požadován pro zamýšlený způsob léčby. Uvolňování účinné látky tedy může být více či méně zadržováno nebo zpomaleno v závislosti na použité účinné látce a na požadovaném terapeutickém účinku. Je možno poznamenat, že uvolňování účinné látky může být snadno řízeno jednoduchými změnami poměru složek kompozice podle předloženého vynálezu. Kompozice jsou tedy velmi vhodné pro různé terapeutické aplikace, ve kterých je požadováno řízené uvolňování účinné látky na velmi přesně určeném biologickém místě.

Kompozice podle předloženého vynálezu jsou tekuté farmaceutické kompozice, které jsou ve formě emulzí, suspenzí nebo olejovitých přípravků. Kompozice mají

schopnost vytvářet gel okamžitě v přítomnosti vodné fáze. Konkrétněji, pokud se kompozice podle předloženého vynálezu umístí do přítomnosti přebytku vodné fáze, přecházejí z tekutého stavu do stavu gelu, který je nemísitelný s okolní vodnou fází.

Další předmět předloženého vynálezu se týká způsobů přípravy kompozic podle předloženého vynálezu. Kompozice podle předloženého vynálezu se získají způsobem, který zahrnuje následující po sobě jdoucí kroky:

- i) fosfolipid nebo fosfolipidy se rozpustí ve farmaceuticky přijatelném rozpouštědle nebo rozpouštědlech;
- ii) do roztoku fosfolipidu nebo fosfolipidů se za míchání přidá mastná kyselina nebo mastné kyseliny;
- iii) do směsi získané na konci kroku ii) se zahrne účinná látka nebo účinné látky, a
- iv) do kompozice získané v kroku iii) se popřípadě přidá voda.

Pokud je účinná látka rozpustná ve vodě, rozpustí se v minimálním množství vody před přidáním v kroku iii). Pokud účinná látka není rozpustná ve vodě, přidá se v kroku iii) ve směsi fosfolipidu, farmaceuticky přijatelného rozpouštědla a mastné kyseliny. V případě, že je látka nerozpustná ve vodě a přitom nerozpustná nebo relativně nerozpustná v lipidech, přidá se také v kroku iii), popřípadě v mikronizované formě.

Příklady provedení vynálezu

Následující příklady ilustrují předložený vynález aniž by jej však omezovaly. V těchto příkladech jsou všechny poměry vyjádřeny vzhledem k hmotnosti. Následující komerčně dostupné produkty byly získány od společnosti Nattermann Phospholipid GmbH a měly následující složení (hmotnostní procenta):

- Phospholipon 90TM : fosfatidylcholin;
- Phosal 50 PGTM : 55,8 % fosfatidylcholinu, 1,9 % sójových mastných kyselin, 2,9 % slunečnicových monoglyceridů, 1,9 % ethanolu, 37,3 % propylenglykolu a 0,2 % askorbylpalmitátu;
- NAT 8449TM : 60 % fosfatidylcholinu a 40 % propylenglykolu
- Phosal 53 MCTTM: 60,8 % fosfatidylcholinu, 2 % kyseliny olejové, 3 % slunečnicových monoglyceridů, 5 % ethanolu, 29 % triglyceridů a 0,2 % askorbylpalmitátu;
- Phospholipon G-NaTM: sodná sůl 3-(3-sn-fosfatidyl)glycerolu ze sójových bobů;
- Phospholipon CCTM: 1,2-dikaproyl-sn-glycero(3)fosfocholin;
- Phospholipon SG-NaTM: sodná sůl 1,2-distearoyl-sn-glycero(3)fosfoglycerolu;

- Phospholipon 90 HTM: hydrogenovaný sójový (3-sn-fosfatidyl)cholin.

Příklad 1.

Tento příklad ilustruje přípravu různých kompozice podle předloženého vynálezu. Kompozice popsané dále jsou ve formě více nebo méně viskózních emulzí, suspenzí nebo roztok, které okamžitě vytvářejí gel v přítomnosti vodné fáze.

Obecná procedura a:

Phosal 50 PGTM nebo NAT 8449TM a kyselina olejová se smíchají za míchání. Účinná látka se přidá do směsi za míchání. Po homogenizaci se popřípadě přidá voda pro vytvoření více viskózní směsi.

Obecná procedura b:

Phospal 50 PGTM nebo NAT 8449TM a kyselina olejová se smíchají za míchání. Účinná látka se rozpustí ve vodě a takto získaný roztok se vloží do Phosal 50 PGTM nebo směsi NAT 8449TM/kyselina olejová za míchání.

1.1. Přípravky s metronidazolbenzoátem.

Přípravky, které mají složení uvedené v Tabulce 1 se získají postupem podle Obecné procedury a.

Tabulka 1 - Metronidazolové kompozice A a B (části)

Složení	A ₁	A ₂	A ₃	B ₁	B ₂
Phosal 50 PG TM	54,6	77,4	81,9	-	-
NAT 8449 TM	-	-	-	72,8	45,5
Kyselina olejová	36,4	13,6	9,1	18,2	45,5
Metrodinazolbenzoát	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Voda	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0

1.2 Přípravky s chlorhexidindiacetátem.

Přípravky, které mají složení uvedené v Tabulce 2 byly získány postupem podle Obecné procedury a.

Tabulka 2 - Chlorhexidinové kompozice C a D (části)

Složení	C ₁	C ₂	D ₁	D ₂
Phosal 50 PG TM	51,0	63,8	-	-
NAT 8449 TM	-	-	59,5	51,0
Kyselina olejová	34,0	21,2	25,5	34,0
Chlorhexidindiacetát	15,0	15,0	15,0	15,0

1.3. Přípravky s doxycyklinhyclátem.

Přípravky, které mají složení uvedené v Tabulce 3 byly získány postupem podle Obecné procedury b.

Tabulka 3 - Doxycyklinové kompozice E a F (části)

Složení	E ₁	E ₂	F ₁	F-2
Phosal 50 PG TM	43,0	64,5	-	-
NAT 8449 TM	-	-	51,6	34,4
Kyselina olejová	43,0	21,5	34,4	51,6
Doxycyklinhyclát	5,0	5,0	5,0	5,0
Voda	9,0	9,0	9,0	9,0

1.4. Přípravky s hydrochloridem minocyklinu.

Přípravky, které mají složení uvedené v Tabulce 4 byly získány postupem podle Obecné procedury a.

Tabulka 4 - Minocyklinové kompozice G a H (části)

Složení	G ₁	G ₂	H ₁	H ₂
Phosal 50 PG TM	45,5	77,4	-	-
NAT 8449 TM	-	-	68,3	45,5
Kyselina olejová	45,5	13,6	22,7	45,5
Hydrochlorid minocyklinu	5,0	5,0	5,0	5,0
Voda	4,0	4,0	4,0	4,0

1.5. Přípravky s 1,2-dichlorbenzylalkoholem

Přípravky, které mají složení uvedené v Tabulce 5 byly získány postupem podle Obecné procedury a.

Tabulka 5 - 1,2-Dichlorobenzylalkoholové kompozice I a J (části)

Složení	I	J
Phosal 50 PG TM	80	-
NAT 8449 TM	-	80
Kyselina olejová	19	19
1,2-Dichlorobenzylalkohol	1	1

1.6. Přípravky s hydrokortisonsukcinátem.

Přípravky, které mají složení uvedené v Tabulce 6 byly získány postupem podle Obecné procedury b.

Tabulka 6 - Hydrokortisonové kompozice K a L (části)

Složení	K	L
Phosal 50 PG TM	80	-
NAT 8449 TM	-	67,0
Kyselina olejová	15	28,0
Hydrokortisonsukcinát	1	1
Voda	4	4

1.7. Přípravky s hydrochloridem lidokainu.

Přípravky, které mají složení uvedené v Tabulce 7 byly získány postupem podle Obecné procedury b.

Tabulka 7 - Lidokainové kompozice M a N (části)

Složení	M	N
Phosal 50 PG TM	80	-
NAT 8449 TM	-	66
Kyselina olejová	14	28
Hydrochlorid lidokainu	2	2
Voda	4	4

1.8. Přípravky se somatostatinem.

Přípravky, které mají složení uvedené v Tabulce 8 byly získány následujícími procedurami: přípravek Z₁; Procedura a; přípravky Z₂ až Z₅; Procedura b.

Tabulka 8 - Somatostatinové kompozice Z₁ až Z₅ (části)

Složení	Z ₁	Z ₂	Z ₃	Z ₄	Z ₅
Phosal 50 PG TM	85	62,25	74,70	62,25	74,70
PEG	-	-	8,30	-	8,30
Propylenglykol	-	20,75	-	20,75	-
Kyselina olejová	14,95	13	13	13	13
Somatostatin	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Acetátový pufr	-	3,95	3,95	-	-
Acetátový pufr + 7,5 % sodná sůl laurylsulfátu	-	-	-	3,95	3,95

Příklad 2. Testy uvolňování.

Přípravky A₂ a B₁ připravené v Příkladu 1 byly vystaveny testu uvolňování, prováděnému podle standardů uvedených ve

23. vydání U.S. pharmacopea (USP 23), použitím přístroje č. 1 při teplotě 37 °C, s otáčkami lopatek 50 ot./min.

Tento test ukázal, že přípravek A₂ uvolňuje přibližně 60 % účinné látky během 6 hodin, uvolňování potom postupuje pomalu pro dosažení přibližně 65 % během 24 hodin. U přípravku B₁ dochází k uvolňování přibližně 45 % účinné látky během 6 hodin a potom uvolňování postupuje pomalu pro dosažení přibližně 55 % během 24 hodin.

2.2 Přípravky Z₁ až Z₂ připravené v Příkladu 1 byly vystaveny testu uvolňování, prováděnému podle standardů uvedených ve 23. vydání U.S. pharmacopea (USP 23), použitím přístroje č. 1 při teplotě 37 °C, s otáčkami lopatek 50 ot./min.

Tento test ukázal, že přípravek Z₅ uvolňuje přibližně 23 % účinné látky během 24 hodin, uvolňování pokračuje pro dosažení přibližně 31 % během 48 hodin; přípravek Z₃ uvolňuje přibližně 18 % účinné látky během 24 hodin; přípravek Z₁ uvolňuje přibližně 14 % účinné látky během 24 hodin; přípravky Z₂ a Z₄ uvolňují přibližně 7 % účinné látky během 24 hodin. Tyto výsledky ukazují, že je možno ovlivnit uvolňování účinné látky změnami složení přípravků.

Příklad 3.

Tento příklad ukazuje, že různé farmaceuticky přijatelné soli mohou být použity v kompozicích podle předloženého vynálezu.

3.1. Kompozice O: Phospholipon 90TM (30 hmotnostních částí) se za horka rozpustí v polyethylenglykolu 400 (45 hmotnostních částí). Po ochlazení se přidá kyselina olejová za míchání. Po kontaktu s vodným roztokem přípravek okamžitě vytváří gel.

Tento příklad ukazuje, že propylenglykol může být nahrazen pomocí PEG 400.

3.2. Kompozice P: 40,9 částí NAT 8449TM, 27,3 částí PEG 400 a 22,8 hmotnostních částí kyseliny olejové se smíchá za míchání. Za míchání se přidá voda (9 hmotnostních částí), aby se přípravek stal více viskózní. Přípravky, které mají složení uvedené v Tabulce 9 byly získány tímto způsobem.

Tabulka 9 - Kompozice P (části)

Složení	P ₁	P ₂	P ₃
NAT 8449 TM	34,1	40,9	61,4
PEG 400	34,1	27,3	6,8
Kyselina olejová	22,8	22,8	22,8
Voda	9,0	9,0	9,0

Příklad 4.

Tento příklad ukazuje, že kompozice podle předloženého vynálezu mohou také obsahovat triglyceridy.

Kompozice Q: 61,2 částí Phosal 50 PGTM, 20,4 částí Phosal 53 MCTTM a 14,4 částí kyseliny olejové se smíchají za míchání. Za míchání se potom do této směsi přidají 4 části vody.

Tento přípravek okamžitě vytváří gel po kontaktu s vodnou fází.

Příklad 5.

Tento příklad ukazuje, že kompozice podle předloženého vynálezu mohou obsahovat různé typy fosfolipidů. Použité fosfolipidy jsou sodné soli 3-(3-sn-fosfatidyl)glycerolu ze sójových bobů (Phospholipon G-NaTM), 1,2-dikaproyl-sn-glycero(3)fosfocholin (Phospholipon CCTM), sodná sůl 1,2-distearoyl-sn-glycero(3)fosfoglycerolu (Phospholipon SG-NaTM) a hydrogenovaný sójový (3-sn-fosfatidyl)cholin (Phospholipon 90HTM).

Kompozice P uvedené v Tabulce 10 byly získány smícháním různých složek za míchání. Tyto čtyři kompozice okamžitě vytvářejí gel v přítomnosti vodné fáze.

Tabulka 10 - Kompozice R (části)

Složení	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
Phospholipon G-Na TM	30	-	-	-
Phospholipon CC TM	-	30	-	-
Phospholipon SG-Na TM	-	-	15	-
Phospholipon 90H TM	-	-	-	3
PEG 400	45	45	60	72
Kyselina olejová	25	25	25	25

Příklad 6.

Tento příklad ukazuje, že kyselina olejová může být v kompozicích podle předloženého vynálezu nahrazena mastnými kyselinami nebo mastnými alkoholy.

Kompozice S uvedené v Tabulce 11 byly získány smícháním různých složek za míchání. Tyto čtyři kompozice okamžitě vytvářejí gel v přítomnosti vodné fáze.

Tabulka 11 - Kompozice S (části)

Složení	S ₁	S ₂	S ₃	S ₄
Phosal 50P™	80	80	80	80
Kyselina kaprylová	20	-	-	-
Kyselina kaprinová	-	20	-	-
Kyselina olejová	-	-	20	-
Oleylalkohol	-	-	-	20

Příklad 7. Měření rychlosti uvolňování jako funkce excipientů.

7.1. Kompozice T uvedené v Tabulce 12 byly získány přidáním požadovaného množství vodného roztoku obsahujícího 10 % barviva Sicomet-FDC blue 1 do směsi ostatních složek za míchání. Kompozice T₁ až T₆ okamžitě vytvářejí gel v přítomnosti vodné fáze; gel tekutější u kompozice T7.

Tabulka 12 - Kompozice T (části)

Složení	Kontrola	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅	T ₆	T ₇
Phosal 50 PG TM	-	81,6	68,3	68,3	68,3	68,3	68,3	40,8
Kyselina olejová	-	14,4	22,7	18,2	13,7	18,2	9,0	14,4
Miglyol 810N TM	-	-	-	4,5	9,0	-	13,7	-
Phosal 53 MCT TM	-	-	-	-	-	4,5	-	40,8
Roztok barviva	100	4,0	9,0	9,0	9,0	9,0	9,0	4,0

Test uvolňování byl prováděn následujícím způsobem. Stejná množství přípravků T₁ až T₇ a kontrolního roztoku byly umístěny v jamce, která je vytvořena uprostřed vrstvy tryptikázového sójového agarů, která má konstantní tloušťku a která byla nalita do Petriho misky. Rychlost difuze barviva se určuje měřením průměru skvrny barviva v závislosti na čase. Výsledky získané pro kontrolní roztok a roztoky T₁ až T₇ jsou uvedeny v Tabulce 13.

Tabulka 13 - Rychlost uvolňování přípravků T₁ až T₇

Průměr skvrny v mm.

Čas (hodin)	Kontrola	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅	T _{6, T₇}
0	16,97	18,74	18,61	17,66	18,36	18,49	*
3	49,55	-	-	-	-	-	*
6	62,18	29,56	29,14	28,58	23,12	33,33	*
24	90,10	51,00	30,38	30,57	24,59	52,96	*
36	96,29	57,45	34,02	33,67	31,23	54,55	*
72	108,52	60,45	39,29	34,58	31,82	68,67	*

* Nebyla pozorována žádná difuze.

Tento příklad ukazuje, že rychlost uvolňování účinné látky může být řízena volbou složek přípravku.

7.2. Podobně byly připraveny kompozice U uvedené v Tabulce 14.

Tabulka 14 - Kompozice U (části)

Složení	U ₁	U ₂	U ₃	U ₄
Phosal 50 PG TM	81,6	86,4	91,2	91,2
Kyselina olejová	14,4	9,6	4,8	4,8
Roztok barviva	4,0	4,0	4,0	4,0

Test uvolňování stejný jako bylo popsáno v Příkladu 7.1 byl prováděn na kompozice U₁ až U₄; pro srovnání byl stejný test uvolňování současně prováděn na roztoku T₇ a s

roztokem obsahujícím 10 % Sicomet-FDC blue 1 (kontrola). Výsledky tohoto testu jsou uvedeny v Tabulce 15.

Tabulka 15 - Rychlost uvolňování přípravků U₁ až U₄ a T₇

Průměr skvrny v mm.

Čas (hodin)	Kontrola	U ₁	U ₂	U ₃	U ₄	T ₇
2	46	18	24	27	24	18
4	55	18	28	34	26	18
6	62	18	33	40	28	18
24	82	23	48	47	37	18

Tento příklad ukazuje, že rychlost uvolňování účinné látky může být řízena volbou složek přípravku.

Příklad 8. Pokusy *in vivo*.

Subkutánní a intramuskulární injekce přípravku s kalcitoninem.

Kalcitonin způsobuje pokles hladiny vápníku v séru, která se přímo vztahuje k jeho aktivitě. V průběhu těchto testů byl časový vývoj hladiny vápníku v séru u krys sledován po subkutánní nebo intramuskulární injekci přípravků podle předloženého vynálezu, která obsahovala 20 IU lososího kalcitoninu.

8.1 Přípravky.

Kompozice obsahující lososí kalcitonin, které byly použity v těchto testech, jsou uvedeny v Tabulce 16.

Tabulka 16 - Kompozice X (části)

Složení	X ₁	X ₂	X ₃
Phosal 50 PG TM	-	40,8	81,6
Phosal 53 MCT TM	-	40,8	-
Kyselina olejová	-	14,4	14,4
Kalcitonin 10,000 IU	10,000 IU	10,000 IU	
Acetátový puf. pH 4,3	100	4,0	4,0

Použitý kalcitonin obsahoval 5660 IU/mg. 10,000 IU přítomných v přípravcích X₁ až X₃ odpovídá 1,767 mg.

8.2. Experimenty se zvířaty.

Experimenty se týkaly dvou skupin 18 samců krys Wistar, bez hladovění a bez anestezie (získaných od IFFA CREDO) o hmotnosti od 169,1 g do 193,6 g (střední hodnota: 183,0 g; standardní odchylka: 5,9 g) v případě první skupiny a o hmotnosti od 170,2 g do 189,1 g (střední hodnota: 180,0 g; standardní odchylka: 5,2 g) v případě druhé skupiny. Každá skupina 18 zvířat byla rozdělena do 3 podskupin po 6:

První skupina:

Podskupina 1: každé kryse bylo podáno 200 µl přípravku X₁, to jest 20 IU kalcitoninu, subkutánně v abdominální oblasti;

Podskupina 2: každé kryse bylo podáno 200 μ l přípravku X₂, to jest 20 IU kalcitoninu, subkutánně v abdominální oblasti;

Podskupina 3: každé kryse bylo podáno 200 μ l přípravku X₂, to jest 20 IU kalcitoninu, subkutánně v abdominální oblasti.

Druhá skupina:

Podskupina 4: každé kryse bylo podáno 200 μ l přípravku X₁, to jest 20 IU kalcitoninu, intramuskulárně do stehenního svalu;

Podskupina 5: každé kryse bylo podáno 200 μ l přípravku X₂, to jest 20 IU kalcitoninu, intramuskulárně do stehenního svalu;

Podskupina 6: každé kryse bylo podáno 200 μ l přípravku X₂, to jest 20 IU kalcitoninu, intramuskulárně do stehenního svalu.

Po podání přípravků byla krysám podána potrava s malým obsahem vápníku a deionizovaná voda.

300 μ l vzorky krve byly odebírány z ocasní cévy před podáním ($t = 0$) a v následujících časových okamžicích po podání: 30 minut, 1 hodina, 2 hodiny, 4 hodiny, 8 hodin, 24 hodin, 32 hodin a 48 hodin. Vzorky byly ponechány v klidu po 1 hodinu při teplotě okolí, než podstoupily 2 po sobě jdoucí centrifugace při 6000 ot./min. po dobu 10 minut. Získaná séra byly zmrazena na teplotu -20 °C až do okamžiku provedení testu vápníku v séru.

8.3. Test vápníku v séru.

90 μ l vzorek séra se přidá do roztoku 2 ml lanthanumchloridu (15 mmol/l) v kyselině chlorovodíkové (50 mmol/l). Úroveň vápníku v takto zředěných vzorcích byla měřena pomocí atomového absorpčního spektrofotometru (Varian Spectra A-40) (extinkce při 422,7 nm). Na počátku byla vytvořena standardní křivka použitím 5 standardních roztoků:

- prázdné roztoky obsahující chlorid sodný (140 mmol/l), chlorid draselný (5 mmol/l), kyselinu chlorovodíkovou (30 mmol/l) a octan hořečnatý (1 mmol/l)
- standardní roztoky obsahující navíc proti prázdným roztokům uhličitan vápenatý v koncentracích 1,25/ 2,5/ 5 a 7,5 mmol/l.

Přístroj byl před každou podskupinou krys kalibrován. Úroveň vápníku ve vzorcích byla vypočtena ze standardní křivky (Data Station Varian). Vypočtené koncentrace byly potom vyjádřeny jako procento počáteční hodnoty, to jest hodnoty před započítáním ošetření ($t = 0$). Tyto počáteční hodnoty se měnily v závislosti na zvířeti od 3,34 do 2,26 mmol/l.

Výsledky získané s podskupinami 1, 2 a 3 (subkutánní podávání) jsou uvedeny v Tabulce 17, která uvádí střední hodnoty úrovně vápníku v séru, vyjádřené jako procento počáteční hodnoty ($t = 0$) a standardní odchylky těchto středních hodnot získaných pro přípravky X_1 , X_2 a X_3 .

Tabulka 17 - Úrovně vápníku v séru \pm standardní odchylka v závislosti na čase po subkutánní injekci přípravků X_1 , X_2 a X_3 .

Čas (hodin)	X_1	X_2	X_3
0	100	100	100
0,5	86,52 \pm 2,90	91,11 \pm 1,59	90,72 \pm 2,17
1	80,33 \pm 4,29	84,00 \pm 2,05	86,59 \pm 2,39
2	69,13 \pm 1,79	74,43 \pm 2,38	75,69 \pm 1,62
4	59,26 \pm 0,86	73,62 \pm 4,41	69,19 \pm 2,39
8	55,04 \pm 1,12	82,30 \pm 7,26	66,52 \pm 1,13
24	97,14 \pm 2,38	95,65 \pm 3,93	73,38 \pm 3,59
32	101,03 \pm 2,99	93,85 \pm 3,90	75,98 \pm 2,40
48	97,32 \pm 3,44	100,09 \pm 1,75	87,13 \pm 1,51

Výsledky získané s podskupinami 4, 5 a 6 (intramuskulární podávání) jsou uvedeny v Tabulce 18, která uvádí střední hodnoty úrovně vápníku v séru, vyjádřené jako procento počáteční hodnoty ($t = 0$) a standardní odchylky těchto středních hodnot získaných pro přípravky X_1 , X_2 a X_3 .

Tabulka 18 - Úrovně vápníku v séru \pm standardní odchylka v závislosti na čase po intramuskulární injekce přípravků X_1 , X_2 a X_3 .

Čas (hodin)	X_1	X_2	$X-3$
0	100	100	100
0,5	86,51 \pm 2,09	89,06 \pm 1,39	88,27 \pm 1,64
2	78,77 \pm 1,80	79,31 \pm 1,55	81,81 \pm 1,86
2	73,89 \pm 1,82	75,82 \pm 2,51	75,95 \pm 1,31
4	65,63 \pm 1,32	68,58 \pm 2,14	72,74 \pm 1,57
8	62,93 \pm 1,55	63,91 \pm 1,45	66,01 \pm 1,55
24	83,70 \pm 3,25	78,66 \pm 4,07	74,12 \pm 2,38
32	94,50 \pm 1,70	85,83 \pm 4,41	78,12 \pm 2,24
48	98,53 \pm 2,76	105,33 \pm 4,15	00,62 \pm 1,34

Tyto výsledky ukazují prodloužení působení kalcitoninu po subkutánním nebo intramuskulárním podání o několik hodin u přípravků X_2 a X_3 ve srovnání s referenčním roztokem X_1 , přičemž tento účinek je větší u přípravku X_3 než u přípravku X_2 .

Tyto testy také ukazují, že je možné *in vivo* modifikovat biologickou aktivitu účinné látky změnou složení přípravků. To je zřetelně patrné z Tabulky 19, která udává relativní biologické dostupnosti (vzhledem k roztoku X_1) přípravků X_2 a X_3 po subkutánní (s.c.) a intramuskulární (i.m.) injekci.

Tabulka 19 - Relativní biologická dostupnost (%) přípravků X₂ a X₃.

Injekce	X ₂	X ₃
Subkutánní	63,89	172,56
Intramuskulární	110,41	128,72

Zastupuje:

dr. O. Švorčík

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Tekutá farmaceutická kompozice, která umožňuje řízené uvolňování alespoň jedné účinné látky, **vyznačující se tím**, že zahrnuje
 - a) terapeuticky účinné množství alespoň jedné účinné látky,
 - b) od 3 do 55 % hmot. fosfolipidu,
 - c) od 16 do 72 % hmot. farmaceuticky přijatelného rozpouštědla, a
 - d) od 4 do 52 % hmot. mastné kyseliny,příčemž uvedená kompozice má schopnost okamžitě vytvářet gel v přítomnosti vodné fáze.
2. Farmaceutická kompozice podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že účinná látka je zvolena ze souboru, zahrnujícího antibiotika, protiinfekční činidla, lokální anestetika, protizánětlivá činidla, antimykotická činidla a peptidové účinné látky.
3. Farmaceutická kompozice podle jednoho z nároků 1 a 2, **vyznačující se tím**, že fosfolipid je zvolen ze souboru, zahrnujícího fosfatidylcholin, soli fosfatidylglycerolu, dikaproylfosfatidylcholin a soli distearoylfosfatidylglycerolu, jednotlivě nebo ve směsi.
4. Farmaceutická kompozice podle nároku 3, **vyznačující se tím**, že obsahuje od 15 do 55 % hmot. fosfolipidu, výhodně od 15 do 51 % hmot. fosfolipidu.

5. Farmaceutická kompozice podle jednoho z nároků 1 a 2, **vyznačující se tím**, že fosfolipid je hydrogenovaný fosfatidylcholin.
6. Kompozice podle nároku 5, **vyznačující se tím**, že obsahuje od 3 do 11 %, výhodně od 3 do 10 % hmot. fosfolipidu.
7. Kompozice podle kteréhokoli z nároků 1 až 6, **vyznačující se tím**, že farmaceuticky přijatelné rozpouštědlo zvoleno ze souboru, zahrnujícího propylenglykol, polyethylenglykoly a minerální oleje jako je parafínový olej nebo silikonové oleje, jednotlivě nebo ve směsi.
8. Kompozice podle kteréhokoli z nároků 1 až 7, **vyznačující se tím**, že použité mastné kyseliny jsou nasycené nebo nenasyčené organické karboxylové kyseliny obsahující od 4 do 22 atomů uhlíku, výhodně od 8 do 18 atomů uhlíku.
9. Farmaceutická kompozice podle nároku 8, **vyznačující se tím**, že mastné kyseliny jsou zvoleny ze souboru, zahrnujícího kyselinu olejovou, kyselinu kaprylovou, kyselinu kaprinovou, kyselinu kapronovou, kyselinu myristovou a kyselinu máselnou, jednotlivě nebo ve směsi.
10. Farmaceutická kompozice podle kteréhokoli z nároků 1 až 9, **vyznačující se tím**, že také obsahuje až 5 % hmot. monoglyceridu nebo diglyceridu nebo směsi mono- a diglyceridů a/nebo až 15 % hmot. triglyceridů.

11. Způsob výroby farmaceutické kompozice podle jednoho z nároků 1 až 10, **vyznačující se tím**, že zahrnuje následující po sobě prováděné kroky:

- i) fosfolipid nebo fosfolipidy se rozpustí ve farmaceuticky přijatelném rozpouštědle;
- ii) do roztoku fosfolipidu nebo fosfolipidů se za míchání přidá mastná kyselina nebo mastné kyseliny;
- iii) do směsi získané na konci kroku ii) se zahrne účinná látka nebo účinné látky, a
- iv) do kompozice získané v kroku iii) se popřípadě přidá voda.

12. Způsob podle nároku 11, **vyznačující se tím**, že účinná látka nebo účinné látky se rozpustí v minimálním množství vody před zahrnutím do směsi v kroku iii).

13. Způsob podle nároku 11, **vyznačující se tím**, že účinná látka nebo účinné látky se zahrnou v kroku iii), popřípadě v mikronizované formě.

14. Použití kompozice podle libovolného z nároků 1 až 13 pro řízené uvolňování jedné nebo více účinných látek subkutánní a/nebo intramuskulární injekcí účinných látek.

Zastupuje:

dr. O. Švorčík