

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19) ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **28.08.2001**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **29.08.2000**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/779**

(33) Země priority: **IN**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13.08.2003**
(Věstník č. 8/2003)

(86) PCT číslo: **PCT/IB01/01557**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO02/017923**

(21) Číslo dokumentu:

2003 -822

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/535

(71) Přihlašovatel:
RANBAXY LABORATORIES LIMITED, New Delhi,
IN;

(72) Původce:
Arora Vinod Kumar, New Delhi, IN;
Singla Ajay Kumar, Chandigarh, IN;
Kumar Mukesh, Jagraon, IN;

(74) Zástupce:
Matušková Martina Mgr., Mendlovo nám. 1a, Brno,
60300;

(54) Název přihlášky vynálezu:
**Farmaceutická kompozice pro topické dodávání
inhibitorů enzymu cyklooxygenázy-2**

(57) Anotace:
Řešení se týká farmaceutické kompozice pro topické dodávání
farmaceuticky účinného množství léku (léků), které selektivně
působí jako inhibitor enzymu cyklooxygenáza-2.

CZ 2003 - 822 A3

Farmaceutická kompozice pro topické dodávání inhibitorů enzymu cyklooxygenázy-2

Oblast techniky

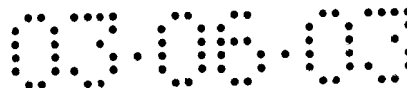
Vynález se týká farmaceutické kompozice pro topické dodávání farmaceuticky účinného množství léku (léků), které selektivně působí jako inhibitor enzymu cyklooxygenáza-2

Dosavadní stav vynálezu

Topické podávání léků je považováno za slibnou metodu dodání léku, pokud požadovaná dostupnost je systémová, dermální, regionální nebo lokalizovaná, pro použitelnost velké povrchové plochy, snadnou dostupnost, aplikační dynamiku a neinvazivní charakter terapie. Tato metoda dodávání léku poskytuje množství výhod vůči obvykle používaným postupům podávání. Obchází portální cirkulaci a tak hepatický „first-pass“ metabolismus při prvním průchodu, vyhýbá se variabilní systémové absorpci a metabolismu a také potenciálně redukuje gastrointestinální podráždění asociované s orálním podáváním. Dále omezuje riziko a neochotu pacientů spojenou s parenterální léčbou. Topický postup podávání nabízí kontinuitu podávání léku, umožňuje použití terapeutických látek s krátkým poločasem biodegradace, zajišťuje léčbu kožních projevů onemocnění obvykle léčených systémově, dodává medikament přímo do systémové cirkulace a je příznivý pro jednoduchost použití a velkou ochotu pacientů.

Byla udělena celá řada patentů, týkajících se topické kompozice léků. Například U.S.Patent č. 5093133 popisuje hydroalkoholický gel o pH 3,5 až 6,0 obsahující jako základ 1 až 15% vysoce čistého S-ibuprofenu, 0 až 20% propylenglykolu, asi 40 až 60% alkoholu, asi 2 až 5% gelovacího prostředku vybraného ze skupiny sestávající z hydroxypropylcelulózy a polymerů polyakrylové kyseliny a asi 0,25 až 2% trietanolaminu pro nastavení pH. Rychlost dodávání ibuprofenu z takového systému je údajně závislý na pH. Má se za to, že pokud je používán takový topický systém, který obsahuje takto vysoké koncentrace alkoholu, může opakovaná aplikace způsobit nepříznivý stav.

U.S.Patent č. 5976566 popisuje použití derivátů 1,3-dioxanu a 1,3-dioxolanu nebo acetátů jako látky usnadňující penetraci kůže pro nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID). Uvádí v podstatě neutrální ibuprofen obsahující alkoholickou nebo vodnou-alkoholickou kompozici obsahující pro usnadnění penetrace kůže účinné množství $C_7 - C_{14}$ hydrokarbylem substituovaného 1,3-dioxanu, 1,3-dioxolanu nebo acetátu v rozmezí 4 až 15%, asi 0 až 18% glykolu, alespoň 40% těkavého alkoholu, bázi pro nastavení pH v rozmezí od 6,5 do 8,0 a případně gelovací prostředek pro zahuštění kompozice, aby bylo zabráněno odtoku



kompozice nebo byl odtok kompozice po aplikaci minimální. Zde použité látky, usnadňující penetraci, jsou nestabilní při nízkých pH. Vynález je pak zejména přizpůsoben pouze pro NSAID ve formě neutrálních solí (pH 6 až 8), které údajně stabilizují gelovou formulaci.

U.S. Patent č. 4602040 popisuje nevodný čirý gel a topickou krémovou kompozici kyseliny meklofenamové. Zejména patent uvádí čirou gelovou formulaci kyseliny meklofenamové v systému několika rozpouštědel: polyethylenglykol ester, ve vodě rozpustný lanolinový olej a alkohol a zahušťovací činidlo; a krémovou formulaci, která představuje homogenizovanou emulzi polyethylenglykol esteru, glyceryl nebo propylenglykol esteru, triglyceridu a minerálního oleje.

Protizánětlivá analgetická gelová kompozice, jak je popsána v patentu U.S. Patent No. 4393076, zahrnuje ketoprofen jako účinnou složku, glykol, nízkomolekulární alkohol, vodu a/nebo směs nízkomolekulárního alkoholu s vodou, gelovací látku a případně solubilizační činidlo a/nebo neiontovou povrchově aktivní látku jako činidlo usnadňující penetraci.

U.S. Patent č. 5807568 popisuje usnadněné dodávání flurbiprofenu díky topické kompozici obsahující 0,5 až 10 % aktivní látky, asi 10 až 80% nízkomolekulárního alkoholu, asi 0 až 25 % glykolu, asi 0 až 5 % gelovací látky, množství činidla určujícího pH kompozice v rozmezí pH 2 až méně než 4,5 a vodu v dostatečném množství pro vytvoření kompozice.

Jak bylo uvedeno výše, jsou v literatuře popsány různé farmaceutické kompozice pro topickou aplikaci nesteroidních protizánětlivých léků (NSAID), o nichž je známo, že jsou nejčastěji předepisovanou skupinou léků po celém světě pro své analgetické, antipyretické a protizánětlivé účinky. Při opakované orální NSAID terapii jsou uváděny nepříznivé reakce většinou asociované s gastrointestinálními poruchami jako je překyselení, ulcerace, hepatická a nefritická onemocnění. V těchto případech je topická aplikace jedna z výhodných cest podávání. Přímá aplikace na zánětlivé klouby vede ke znatelně nižším systémovým krevním hladinám, k redukovanému množství lézí žaludku a tak lepší toleranci.

Dále je známo, že NSAID působí jako inhibitory cyklooxygenázové a lipoxigenázové metabolické dráhy metabolismu kyseliny arachidonové. Cyklooxygenázové enzymy (COX) katalyzují první krok v přeměně arachidonové kyseliny na prostanoidy (prostaglandiny a tromboxany). Centrální mechanismus, který vede k terapeutickému účinku NSAID, zahrnuje inhibici cyklooxygenázových enzymů. Nepříznivé gastrointestinální účinky těchto léků jsou také velkou měrou připisovány inhibici cyklooxygenáz. Poslední výzkumy ukázaly, že tento enzym existuje ve dvou izoformách COX-1 a COX-2. Předpokládá se, že inhibice COX-1 vede ke sdíleným nepříznivým účinkům, zatímco COX-2 je primární izoforma dostupná v místě zánětu, jejíž inhibice se přičítá terapeutickému prospěchu NSAID.

Na základě této hypotézy se mnoho nejnovějších výzkumů soustředilo na účinný způsob pro vývoj léku dodávajícího inhibitory enzymu COX-2 pro léčbu neduhů asociovaných se zánětem.

Podstata vynálezu

Ve světle výše uvedeného je hlavním úkolem vynálezu poskytnout způsob přípravy farmaceutické kompozice pro topické dodávání inhibitorů enzymu COX-2.

Dále je úkolem vynálezu poskytnout způsob přípravy takových kompozic, které vykazují usnadněnou penetraci kůží a zajišťují terapeutické hladiny inhibitorů enzymu COX-2 v cílových vnitřních tkáních.

Úkolem vynálezu je také poskytnout způsob přípravy takové kompozice, která vykazuje nízkou kožní dráždivost a zcitlivění pokožky.

Ještě dalším úkolem vynálezu je poskytnout způsob přípravy takových kompozic, které vykazují dobrou stabilitu a dobré kosmetické vlastnosti.

Dále je úkolem vynálezu poskytnout vehikulum, které je vhodné pro topickou aplikaci na kůži, a které vede k rychlé penetraci inhibitorů enzymu COX-2 v něm rozpuštěných nebo rozsuspendovaných.

Ve shodě s těmito úkoly se vynález týká farmaceutické kompozice obsahující jako lék inhibitor enzymu cyklooxygenáza-2 pro topickou aplikaci zajišťující snadnější rozpustnost aktivní složky a přenášející aktivní složku přes bariéru tvořenou stratum corneum a jejího použití. Vynález popisuje způsob přípravy farmaceutické kompozice pro topické dodávání zahrnující farmaceuticky účinné množství léku (léků), které působí selektivně jako inhibitor enzymu cyklooxygenáza-2, asi 0,3 až 40 % gelovací látky, asi 2 až 60% solubilizačního činidla a případně látku upravující pH a/nebo jiné farmaceuticky přijatelné pomocné látky, daná množství jsou uvedena jako hmotnostní poměr kompozice.

Vynález také zahrnuje farmaceutickou kompozici, která včleňuje inhibitor enzymu COX-2 do přenašečové báze, a případné farmaceutické pomocné látky, jako jsou látky usnadňující penetraci, hydratační a/nebo zvlhčovací látky, konzervační látky, aditiva zajišťující opacitu, vůni a barvu, látky působící proti podráždění a podobně.

Farmaceutické kompozice podle vynálezu jsou zamýšleny pro topickou neinvazivní aplikaci na kůži, zejména v oblasti, kde je předpokládáno, že inhibitor enzymu COX-2 uplatní svoji farmaceutickou aktivitu, obvykle do oblasti zánětu, zranění nebo bolesti, na svaly nebo klouby nebo další kutánní onemocnění nebo poškození charakterizovaných zánětem kůže a/nebo hyperproliferační aktivitou kožní epidermis.

Farmaceutická kompozice podle vynálezu je taková, že umožňuje uvolnění alespoň jednoho terapeutického činidla nebo léku. Lék může být farmakologicky aktivní sám o sobě nebo může být přeměněn na aktivní formu biotransformací v těle. Jako léková složka může být zahrnuta kombinace léků, které jsou obvykle podávány společně. Nicméně v těch provedeních podle vynálezu, kde je použita kombinace léků, alespoň jeden z těchto léků působí selektivně jako inhibitor enzymu cyklooxygenáza-2.

Ilustrativní příklady inhibitorů enzymu COX-2, které jsou s výhodou podávány pomocí farmaceutické kompozice podle vynálezu, zahrnují specifické inhibitory, jako je celecoxib, valdecoxib, rofecoxib, varecoxib, parecoxib a podobně, nebo výhodné inhibitory, jako je meloxicam, nimesulid, etodolac a podobně.

Zejména výhodná provedení podle vynálezu obsahují kompozice jako lék celecoxib nebo rofecoxib.

Ve vynálezu může být použit lék samotný nebo jeho farmaceuticky aktivní sůl nebo ester. Množství léku vhodného pro vynález je takové, které je obvykle podáváno za danou časovou periodu. To zahrnuje farmaceuticky účinné množství léku, což je množství dostatečně vysoké pro pozitivní ovlivnění léčeného stavu, ale dostatečně nízké pro vznik vážných vedlejších účinků (v rozumném poměru prospěch/riziko), v rámci fundovaného medicínského mínění. Přesné množství léků může kolísat v závislosti na specifitě léku, schopnosti kompozice penetrace léků skrze kůži, množství aplikované kompozice, aktuálním léčeném stavu, stupni onemocnění, délce léčby, povaze souběžné terapie, v závislosti na věku a fyzickém stavu léčeného pacienta a podobných faktorech. Podle toho může být zde rozpuštěný nebo rozsuspendovaný lék přítomen v množství v rozmezí od farmaceuticky účinného množství až do 25% celkové hmotnosti kompozice.

Podle vynálezu obsahuje kompozice činidlo, které zajišťuje vhodnou sjednocující strukturu kompozice. Výběr gelovací látky, která bude použita, se předpokládá, že je v kompetenci odborníka v dané oblasti, tak, aby byla zajištěna její kompatibilita s lékem, solubilizujícími látkami a dalšími pomocnými látkami.

Výhodné gelovací látky podle vynálezu zahrnují anorganické a organické makromolekuly schopné vytvořit gelovou strukturu. Mohou být hydrofilního nebo hydrofobního typu nebo přirozeně na pH závislé či nezávislé. Příklady látek tvořících gel vhodných pro vynález zahrnují látky dobře známé ve farmaceutické oblasti pro své gelující vlastnosti a mohou být vybrány ze skupiny obsahující etery celulózy jako je hydroxypropylcelulóza, hydroxyethylcelulóza, hydroxyethylmethylcelulóza, metylcelulóza, hydroxypropylethylcelulóza, hydroxypropylmethylcelulóza, karboxymethylcelulóza, sodná sůl karboxymethylcelulózy, hydroxycelulóza a

podobně; vinylové alkoholy, například Polyviol nebo Moviol a podobně; vinylové pyrrolidony, například Kollidon nebo Plasdon a podobně; přírodní gummy, například karaya guma, guma z lusků rohovníku, guarový polysacharid, gelan guma, xantanová guma, arabská guma, (tragant), karagen, pektin, agar, alginová kyselina, alginát sodný, a podobně; akrylové polymery, například metakryláty dostupné jako Eudragit a polyakryláty dostupné pod obchodní značkou Carbopol; kopolymery polyoxyetylenů a polyoxypropylenů (Poloxamer) dostupné jako Lutrol; a podobně.

Ve zvláště výhodném provedení podle vynálezu kompozice obsahuje jako látku tvořící gel polyakrylát nebo poloxamer.

Požadované množství gelovací látky použité ve vynálezu je množství, které je nezbytné pro získání gelové formulace vhodné konzistence umožňující snadnou aplikaci na kůži. Nízká koncentrace gelovací látky způsobuje, že formulace je řídká nebo tekutá a při aplikaci se roztéká, zatímco vyšší koncentrace způsobují vznik tuhé formulace těžce roztíratelné. Gelovací látka by měla být přítomna v množství v rozmezí asi 0,3 až asi 40 hmotn.% nebo s výhodou v rozmezí asi 0,5 až 30 hmotn.% kompozice.

Farmaceutická kompozice podle vynálezu obsahuje solubilizační činidla, která usnadňují rozpustnost a lepší penetraci léku kůží. Solubilizační činidla mohou být těkavá nebo netěkavá nebo jejich kombinace.

Kompozice vynálezu může obsahovat těkavé solubilizační činidlo, které obsahuje zejména nižší alkanoly výhodně se 2 nebo 4 atomy uhlíku, jako je etanol, denaturovaný etanol (komerčně dostupný jako SDA-40), propanol, izopropanol, butanol a jejich směsi. Ve vynálezu mohou být použity také další farmaceuticky přijatelné alkoholy.

Podle vynálezu mohou kompozice obsahovat netěkavá solubilizační činidla. Příklady netěkavých solubilizačních činidel, které mohou být použity ve vynálezu zahrnují glykoly a jejich deriváty, například butylenglykol, propylenglykol, polypropylenglykol, polyetylenglykol, hexylenglykol, dodecyleterpolyetylenglykol, monoetyleterdietylenglykol (komerčně dostupný jako Transcutol), polyetylenglykol-8glycerylkaprylát (komerčně dostupný jako Labrasol), propylenglykolmonokaprylát (komerčně dostupný jako Capryol 90) a podobně; polysorbáty dostupné jako Tween 20, Tween 40, Tween 60, Tween 80 a podobně; estery sorbitanu například monolaurylester sorbitanu (Span 20), monopalmytylester sorbitanu (Span 40), monostearylester sorbitanu (Span 60), trioylester sorbitanu (Span 85) a podobně; deriváty polyoxylových olejů jako je polyoxyl 60 hydrogenovaný ricinový olej (dostupný jako Cremophor RH40), polyoxyl ricinový olej, polyoxyl 35 ricinový olej, polyoxyl 40 hydrogenovaný ricinový olej a podobně. Mohou být také použita další farmaceuticky přijatelná solubilizační činidla jako je

dimetylsulfoxid, dimetylformamid, benzyl alkohol a podobně. Tato solubilizační činidla mohou být použita samostatně nebo ve směsi nejméně dvou nebo více činidel.

Celkové množství použitého solubilizačního činidla závisí na faktorech jako jsou množství inhibitoru enzymu COX-2, typ inhibitoru enzymu COX-2, množství a vlastnosti gelovací látky a podobně. Nicméně kompozice podle vynálezu mohou obsahovat solubilizační činidla v množství v rozmezí asi 2 hmotn.% až asi 60 hmotn.%, s výhodou v rozmezí asi 5 hmotn.% až 50 hmotn.% a výhodněji v rozmezí asi 10 hmotn.% až 40 hmotn.% kompozice.

Ve výhodném provedení vynálezu obsahují farmaceutické kompozice jako solubilizační činidlo kombinaci etanolu, polyetylen glykol-8 glyceryl kaprylátu, polyetylen glykolu a propylen glykolu.

Tyto kompozice obsahující alkohol jsou vysoce funkční v solubilizaci aktivních složek, jenž jsou hůře rozpustné v glykolu, ale vysoce rozpustné v alkoholu. Navíc alkohol obsažený v kompozici zajišťuje baktericidní a bakteriostatické účinky v oblastech kůže, na které jsou kompozice aplikovány, a navíc poskytují chladící účinek rovnovážně působící proti látkám solubilizujícím glykol, které mohou občas přivodit pocit tepla, pokud jsou aplikovány na kůži. Zde popsaná solubilizační činidla poskytují jedinečné výhody. Tento systém zajišťuje stabilní nedráždivou kompozici pro velké množství léků a pomáhá penetraci inhibitorů enzymu COX-2 s dokonce vysokou molekulovou hmotností skrze kůži.

Souhra alkoholu a glykolů jako solubilizačního činidla vylepšuje rozpustnost polárních léků a těch, které jsou ve vodě málo rozpustné. Navíc tato kombinace podporuje zvýšenou resorpci inhibitoru enzymu COX-2. Dále tato kombinace vylepšuje roztíratelnost a esteticitu farmaceutické kompozice. Také minimalizuje jakémukoliv zahušťování, zežmolkování nebo vysychání kompozice pokud je rozetřena na kůži. Navíc polyethylen glykol-8 kaprylát, který má vlastnosti surfaktantu, působí jako látka usnadňující permeaci a tím vylepšuje penetraci inhibitoru enzymu COX-2. Tato kombinace dává také lepší konzistenci, protože zatímco samotný etanol, polyetylen glykol-8 glyceryl kaprylát nebo polyetylen glykol dává vzniknout kompozici s vysokou tekutostí, propylen glykol samotný dává lepivou kompozici, která není jednotně roztíratelná.

Podle vynálezu kompozice mohou obsahovat také látku modifikující pH. Vynález je zaměřen na farmaceutickou kompozici vykazující optimální tok nebo difúzi topického doručování inhibitorů enzymu COX-2. Odborníkům v dané oblasti je dobře známé, že kompozice v optimálním pH umožňuje maximální tok tzn. rychlost dodávání léku skrze kůži. Dále, většina gelovacích látek použitelných v souladu s vynálezem jsou vysoce kyselé, což snižuje pH pod požadovanou hranici. Nicméně některé gelovací látky v souladu s vynálezem

tvoří integrální gelovou strukturu pouze při pH blízkém neutralitě. Takovým příkladem jsou karboxyvinylové polymery. Jsou to hydrofilní polymery, které jsou připraveny polymerizací monomerů zejména se sestávající se z akrylové kyseliny. Díky přítomnosti volných karboxylových kyselinových zbytků je vodný roztok tohoto polymeru přirozeně kyselý. Neutralizací dochází v roztoku ke křížovým reakcím (cross-link) a vzniká gelový polymer za vzniku viskózní integrální struktury požadované viskozity.

Obdobně mohou být pro modifikaci pH použity jakékoliv známé farmaceuticky bezpečné anorganické nebo organické bazické sloučeniny. Příklady anorganických bazických solí, které mohou být použity podle vynálezu zahrnují hydroxid amonný, soli alkalických kovů, soli kovů alkalických zemin jako je oxid hořečnatý, hydroxid hořečnatý, hydroxid vápenatý, hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydroxid litný, hydroxid hlinitý, uhličitán draselný, hydrogenuhličitán sodný a podobně. Příklady organických bazických solí, které mohou být použity podle vynálezu zahrnují alkanolaminy například metanolamin, etanolamin, propanolamin, butanolamin, dimetanolamin, dietanolamin, dipropanolamin, dibutanolamin, diisopropanolamin, trimetanolamin, trietanolamin, tripropanolamin, diisopropanolamin, tributanolamin, aminometylpropanol, N-metyl glukamin, tetrahydroxypropyl etylendiamin a podobně; alkylaminy jako je metylamin, etylamin, propylamin, butylamin, dietylamín, dipropylamin, izopropylamin a podobně.

Ve výhodném provedení podle vynálezu farmaceutická kompozice obsahuje jako látku ovlivňující pH trietanolamin.

Pro jakoukoliv konkrétní kompozici, lék a podobně mohou být vybrány další složky tak, aby bylo dosaženo požadovaného profilu uvolňování a stupně penetrace. Může být poté určeno pH optimum a bude záležet na faktorech jako je charakter inhibitoru enzymu COX-2, gelovací látka, stupeň požadovaného toku a podobně. Nicméně pH farmaceutické kompozice podle vynálezu může být v rozmezí 3,0 až 5,0, a s výhodou v rozmezí 4,0 až 7,0.

Případně mohou být do farmaceutické kompozice vynálezu zainkorporovány další běžné farmaceutické pomocné látky známé v oblasti vývoje formulací, jako jsou látky usnadňující penetraci, zvlhčující a/nebo hydratační látky, konzervační látky, látky zajišťující opacitu, vůni, barevná aditiva, látky působící proti podráždění a podobně. Vybrané pomocné látky by měly být vybrány tak, aby spolu neinteragovaly, což by mohlo podstatně redukovat farmaceutickou účinnost kompozice podle vynálezu. Farmaceutické pomocné látky musí být ve vysoce purifikované formě a musí vykazovat nízkou toxicitu, aby mohly být vhodnými látkami pro podávání.

Kompozice podle vynálezu může dále obsahovat látky usnadňující penetraci pro vylepšení transepidermálního nebo perkutánního doručování léku. Látky usnadňující penetraci vhodné pro vynález zahrnují terpeny, terpenové alkoholy, esenciální oleje, povrchově aktivní látky a podobně. Některé takové příklady jsou d-limonen, terpinen-4-ol, menthon, 1,8-cineol, 1-pinen, α -terpineol, karveol, karvon, pulegon, eukalyptol, pepermintový olej, estery sorbitanu, polysorbáty, lauryl sulfát sodný a podobně.

Farmaceutická kompozice v souladu s vynálezem může také obsahovat jednu a nebo více zvlhčujících a/nebo hydratačních látek. Ty mohou zahrnovat polyhydroxyalkoholy například sorbitol, glycerin, hexantriol, butandiol, manitol, glukózu, etylenglykol, propylen glykol a podobně.

Pro zajištění inhibice mikrobiální aktivity mohou být ke kompozici přidány konzervační látky jako je metylparaben, propylparaben, fenoxietanol, benzyl alkohol, bromopol, chlorokresol, thiomersal, benzalkonium chlorid a podobně.

Do kompozice podle vynálezu mohou být přidány látky zajišťující opacitu jako je kyselina behenová, glykoldiasterát, glyceridy sádla, polyetylenglykolestery a podobně; látky zajišťující vůni jako je amylsalicylát, p-anisaldehyd, anisylalkohol, pepermintový olej, gaultheriová silice a podobně; barevná aditiva jako je chinolová žluť a podobně; látky působící proti podráždění jako je metyl salicylát, mentol a podobně; další farmaceutické adjuvanty.

S výhodou, viskozita podle vynálezu může být v rozmezí asi 50 000 až $3,5 \times 10^6$ mPa.s, výhodněji v rozmezí od 300 000 do $2,5 \times 10^6$ mPa.s a dokonce ještě výhodněji v rozmezí od 800 000 do 2×10^6 mPa.s, pokud je viskozita měřena pomocí viskozimetru Brookfieldova typu série RVT s helipath odpor a při teplotě okolí 20 °C a pomocí 1,27 centimetrového (0,5 palcového) odporu a T-vřeten (velikost E) rotujícího rychlostí 2,5 otáček za minutu ve vzorku o hmotnosti od 90 do 100 gramů.

Zde uvedené kompozice mají dobrou stabilitu. Nevykazují žádné podstatné změny ve viskozitě při vyšších teplotách nebo krystalizaci při nižších teplotách. Navíc dobře adherují ke kůži a snadno se roztírají. Dále nevykazují pocit lepivosti a snadno schnou.

Profily *in vitro* uvolňování byly charakterizovány pomocí modifikované Franzovy difúzní cely sestávající se ze dvou částí, donorové a receptorové části oddělené membránou tvořenou acetát nitrát celulózu (0,45 μ m), na kterou byla jednotně rozetřena tenká vrstva testovaného produktu, zatímco jako médium udržující vsakovací podmínky v receptorové části byla použita směs izopropyl alkoholu a vody. Acetát nitrát celulózová membrána zabraňuje penetraci při průchodu kanálky a proces transportu nejlépe koreluje s molekulární permeací skrze porézní

kapilární endothelium. Nicméně transportní mechanismus je difúze nebo průchod přes makroskopické kanálky naplněné rozpouštědlem. Všechny studie probíhaly při 32°C.

Příklady provedení vynálezu

Následující příklady dále ilustrují vynález a nejsou zamýšleny jako omezující, ale je dobré je číst s ohledem na výše uvedené, aby bylo dosaženo dalšího porozumění vynálezu a vymezení postupu přípravy kompozice podle vynálezu.

Příklad 1

Tento příklad popisuje přípravu farmaceutické kompozice s využitím karboxyvinylového polymeru jako gelovací látky společně se solubilizační látkou obsahující glykoly, alkohol a surfaktant. Aktivní složka je celecoxib. Farmaceutická kompozice je popsána v níže uvedené tabulce 1.

Tabulka 1

Složka	Množství (hmotn./obj.%)
Celecoxib	3,0
Karboxypolymetylen (Carbopol 940)	1,0
Polyetylen glykol (PEG-400)	15,0
Propylen glykol	5,0
Polyetylen glykol-8 glyceryl kaprylát (Labrasol)	10,0
Etanol	10,0
Trietanolamin	1,0
Fenoxyetanol	1,0
Vůně (silice plodu citrónu)	0,4
Přečištěná voda	doplnit do 100

Polyetylenglykol, propylenglykol, polyetylenglykol-8 glycerylkaprylát, fenoxyetanol a část vody (asi 200 ml) bylo mícháno za vzniku disperze. Poté byl za pomalého míchání pomalu přidán celecoxib. V míchání se pokračovalo, dokud nebyla vytvořena uniformní disperze. Ve výsledné disperzi byl dále dispergován karboxyvinylový polymer a následně etanol a byla přidána vůně. Potom byl do směsi přidán trietanolamin dispergovaný v části vody (asi 50 ml) a

tento přídavek inicioval tvorbu viskózní struktury. Hmotnost směsi byla doplněna purifikovanou vodou do hmotnosti 500 g a výsledná směs byla intenzívně míchána, dokud se nestala homogenní za vzniku analgetické topické protizánětlivé kompozice. Výsledná kompozice měla pH 5,83 a viskozitu $1,62 \times 10^6$ mPa.s.

Kompozice byla studována z hlediska profilu *in vitro* uvolňování s použitím modifikované Franzovi difúzní cely. Vzorky receptorového média (IPA: voda – 55:45) byly analyzovány na obsah celecoxibu spektrofotometricky v pravidelných intervalech. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 2

Čas (min)	Tok ($\mu\text{g} / \text{cm}^2$)
15	1,268
30	3,325
60	5,513
120	7,714
180	8,536
240	8,837

Příklad 2

Tento příklad popisuje přípravu farmaceutické kompozice s použitím karboxyvinylového polymeru jako gelovací látky v kombinaci s glykoly, alkoholy a povrchově aktivními látkami jako solubilizačních činidel. Aktivní složka je rofecoxib.

Farmaceutická kompozice je popsána v níže uvedené tabulce 3.

Tabulka 3

Složka	Množství (hmotn./obj.%)
Rofecoxib	1,0
Karboxypolymetylen (Carbopol 940)	1,0
Polyetylen glykol (PEG-400)	15,0
Propylen glykol	5,0
Polyetylen glykol-8 glyceryl kaprylát (Labrasol)	10,0
Etanol	10,0

Trietanolamin	0,5
Fenoxyetanol	1,0
Vůně (silice plodu citrónu)	0,4
Přečištěná voda	doplnit do 100

Polyetylen glykol, propylen glykol, poetylen glykol-8 glyceryl kaprylát, fenoxyetanol a část vody (asi 200 ml) bylo mícháno za vzniku disperze. Poté byl za pomalého míchání pomalu přidán rofecoxib. V míchání se pokračovalo, dokud nebyla vytvořena uniformní disperze. Ve výsledné disperzi byl dále dispergován karboxyvinylový polymer a část vody. Následně byl do směsi dispergován etanol, vůně a roztok trietanolaminu. Hmotnost směsi byla doplněna purifikovanou vodou do hmotnosti 500 g a výsledná směs byla intenzívně míchána dokud se nestala homogenní. Výsledná kompozice měla pH 5,87 a viskozitu $1,5 \times 10^6$ mPa.s.

Kompozice byla studována z hlediska profilu *in vitro* uvolňování s použitím modifikované Franzovi difúzní cely a vzorky receptorového média (IPA: voda – 70:30) byly analyzovány na obsah rofecoxibu spektrofotometricky v předem stanovených intervalech. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 4.

Tabulka 4

Čas (min)	Tok ($\mu\text{g} / \text{cm}^2$)
15	3,495
30	5,962
60	10,303
120	13,665
180	14,970
240	17,015

Příklad 3

Tento příklad popisuje přípravu farmaceutické kompozice s použitím karboxyvinylového polymeru jako gelovací látky v kombinaci se solubilizačními činidly zahrnujícími pouze glykoly a alkoholy. Farmaceutická kompozice je popsána v níže uvedené tabulce 5.

Tabulka 5

Složka	Množství (hmotn./obj. %)
Rofecoxib	1,0
Karboxypolymetylen (Carbopol 940)	1,0
Polyetylen glykol (PEG-400)	15,0
Propylen glykol	5,0
Etanol	10,0
Trietanolamin	0,5
Fenoxyetanol	1,0
Vůně (silice plodu citrónu)	0,4
Přečištěná voda	doplnit do 100

Farmaceutická kompozice byla připravena způsobem popsaným v příkladu 2. Výsledná kompozice měla pH 5,82 a viskozitu $1,4 \times 10^6$ mPa.s.

Kompozice byla studována z hlediska profilu *in vitro* uvolňování jak je popsáno v příkladu 2. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 6.

Tabulka 6

Čas (min)	Tok ($\mu\text{g} / \text{cm}^2$)
15	2,320
30	4,327
60	6,561
120	11,096
180	15,034
240	16,283

Příklad 4

Tento příklad popisuje použití polyoxyetylen-polyoxypropylenového kopolymeru jako gelovací látky. Farmaceutická kompozice je popsána v níže uvedené tabulce 7.

Tabulka 7

Složka	Množství (hmotn./obj.%)
Celecoxib	3,0
Kopolymer polyoxyetylen-polyoxypropylen (Poloxamer 407, Lutrol)	25,0
Polyetylen glykol (PEG-400)	15,0
Propylen glykol	5,0
Polyetylen glykol-8 glyceryl kaprylát (Labrasol)	10,0
Etanol	10,0
Fenoxyetanol	1,0
Vůně (silice plodu citrónu)	0,4
Přečištěná voda	doplnit do 100

Polyetylenglykol, propylenglykol, polyetylenglykol-8 glycerylkaprylát, etanol a fenoxyetanol bylo mícháno za vzniku jasné disperze. Poté byl za pomalého míchání pomalu přidán celecoxib. V míchání se pokračovalo, dokud nebyla vytvořena jasná disperze. Polyoxyetylen-polyoxypropylenový kopolymer (Lutrol) byl zahřát na teplotu 60 až 70 °C. Kopolymer byl ochlazen na teplotu 50 °C a byla k němu za stálého míchání přidána směs obsahující lék připravená dříve. Dále byla přidána vůně a purifikovaná voda. Výsledná směs byla intenzívně míchána, dokud nevznikla homogenní kompozice o hmotnosti 500 g. Výsledná kompozice měla pH 5,97 a viskozitu 1×10^6 mPa.s.

Kompozice byla studována z hlediska profilu *in vitro* uvolňování jak je popsáno v příkladu 1. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 8.

Tabulka 8

Čas (min)	Tok ($\mu\text{g} / \text{cm}^2$)
15	1,393
30	5,297
60	10,785
120	30,074
180	60,142

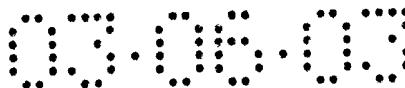
240

72,838

Ačkoliv byl vynález popsán s důrazem na výhodná provedení, je odborníkovi v dané oblasti zřejmé, že ve výhodných provedeních podle vynálezu mohou být použity jejich obměny, a že je zamýšleno, že vynález může být připraven jiným postupem, než je zde uvedeno. V souladu s tímto, zahrnuje vynález všechny modifikace spadající do oblasti a ducha vynálezu, jak je definován v následujících patentových nárocích.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Farmaceutická kompozice pro topické dodávání, vyznačující se tím, že obsahuje farmaceuticky účinné množství léku nebo léků, které působí selektivně jako inhibitor enzymu cyklooxygenáza-2, gelovací látku v rozmezí od 0,3 hmotn.% do 40 hmotn.%, solubilizační látku v rozmezí od 2 hmotn.% do 60 hmotn.% a případně látku ovlivňující pH a/nebo další farmaceuticky přijatelné pomocné látky.
2. Kompozice podle nároku 1, vyznačující se tím, že lék je vybrán ze skupiny sestávající z celecoxibu, rofecoxibu, varecoxibu, parecoxibu, valdecoxibu, etodolacu, nimesulfidu a meloxicamu.
3. Kompozice podle nároku 2, vyznačující se tím, že lék je celecoxib.
4. Kompozice podle nároku 2, vyznačující se tím, že lék je rofecoxib.
5. Kompozice podle nároku 1, vyznačující se tím, že lék je přítomný v množství nejvýše 25 % hmotnosti dané kompozice.
6. Kompozice podle nároku 1, vyznačující se tím, že gelovací látka zahrnuje etercelulózu, vinylalkohol, vinylpyrrolidon, přírodní gumu, akrylové polymery, kopolymer polyoxyatylene-polyoxypropylenu a jejich směsi.
7. Kompozice podle nároku 6, vyznačující se tím, že etercelulózy je vybrán ze skupiny zahrnující hydroxypropylcelulózu, hydroxyetylcelulózu, hydroxyetylmethylcelulózu, methylcelulózu, hydroxypropyletylcelulózu, hydroxypropylmethylcelulózu, karboxymethylcelulózu, sodnou sůl karboxymethylcelulózy, hydroxycelulózu a jejich směsi.
8. Kompozice podle nároku 6, vyznačující se tím, že vinylalkohol je polyvinylalkohol.
9. Kompozice podle nároku 6, vyznačující se tím, že vinylpyrrolidon je polyvinylpyrrolidon.
10. Kompozice podle nároku 6, vyznačující se tím, že přírodní guma je vybrána ze skupiny obsahující karaya gumu, gumu z listů rohovníku, guarový polysacharid, gelan gumu,



xanthanovou gumu, arabskou gumu, tragan, karagen, pektin, agar, alginovou kyselinu, alginát sodný a jejich směsi.

11. Kompozice podle nároku 6, vyznačující se tím, že akrylové polymery jsou vybrány ze skupiny obsahující metakryláty, kopolymery polyakrylátů a jejich směsi.
12. Kompozice podle nároku 6, vyznačující se tím, že polyoxyetylen-polyoxypropylenový kopolymer je poloxamer.
13. Kompozice podle nároku 1, vyznačující se tím, že gelovací látka představuje 0,5 % až 30 % hmotnosti dané kompozice.
14. Kompozice podle nároku 1, vyznačující se tím, že solubilizační látka obsahuje těkavou látku, netěkavou látku a jejich směs.
15. Kompozice podle nároku 14, vyznačující se tím, že těkáva solubilizační látka je vybrána ze skupiny sestávající z etanolu, denaturovaného etanolu, propanolu, isopropanolu, butanolu a jejich směsí.
16. Kompozice podle nároku 14, vyznačující se tím, že netěkavá solubilizační látka představuje glykol a jeho deriváty, polysorbát, ester sorbitanu, deriváty polyoxylových olejů a jejich směsi.
17. Kompozice podle nároku 16, vyznačující se tím, že glykol je vybrán ze skupiny sestávající z butylenglykolu, propylenglykolu, polypropylenglykolu, polyetylenglykolu, hexylenglykolu, polyetylenglykoldodecyleteru, dietylenglykolmonoetyleru, polyetylenglykol-8 glycerylkaprylátu, propylenglykol monokaprylátu a jejich směsí.
18. Kompozice podle nároku 16, vyznačující se tím, že polysorbát je vybrán ze skupiny sestávající z polyoxyetylen-sorbitan monolaurátu, polyoxyetylen-sorbitan monopalmitátu, polyoxyetylen-sorbitan monostearátu, polyoxyetylen-sorbitan monooleátu, polyoxyetylen-sorbitan trioleátu a jejich směsí.

19. Kompozice podle nároku 16, vyznačující se tím, že sorbitan ester je vybrán ze skupiny sestávající se ze sorbitan monolaurátu, sorbitan monopalmitátu, sorbitan monostearátu, sorbitan monooleátu, sorbitan seskvioleátu, sorbitan trioleátu a jejich směsí.
20. Kompozice podle nároku 16, vyznačující se tím, že deriváty polyoxylových olejů jsou vybrány ze skupiny sestávající z polyoxyl ricinového oleje, polyoxyl 35 ricinového oleje, polyoxyl 40 hydrogenovaného ricinového oleje, polyoxyl 60 hydrogenovaného ricinového oleje a jejich směsí.
21. Kompozice podle nároku 1, vyznačující se tím, že solubilizační látka představuje 10 % až 40 % hmotnosti dané kompozice.
22. Kompozice podle nároku 1, vyznačující se tím, že látka ovlivňující pH je anorganická bazická sůl nebo organická bazická sůl.
23. Kompozice podle nároku 22, vyznačující se tím, že anorganická bazická sůl je vybrána ze skupiny sestávající z hydroxidu amonného, oxidu hořečnatého, hydroxidu hořečnatého, hydroxidu vápenatého, hydroxidu sodného, hydroxidu draselného, hydroxidu litného, hydroxidu hlinitého, uhličitanu draselného, hydrogenuhlčitanu sodného a jejich směsí.
24. Kompozice podle nároku 22, vyznačující se tím, že organická bazická sůl je alkanolamin nebo alkylamin.
25. Kompozice podle nároku 24, vyznačující se tím, že alkanolamin je vybrán ze skupiny sestávající se z metanolaminu, etanolaminu, propanolaminu, butanolaminu, dimetanolaminu, dibutanolaminu, trimetanolaminu, trietanolaminu, tripropanolaminu, diisopropanolaminu, tributanolaminu, aminometylpropanolu, N-metylglukaminu, tetrahydroxypropyletylendiaminu a jejich směsí.
26. Kompozice podle nároku 24, vyznačující se tím, že alkylamin je vybrán ze skupiny sestávající z metylaminu, etylaminu, propylaminu, butylaminu, dietylaminu, dipropylaminu, izopropylaminu a jejich směsí.

27. Kompozice podle nároku 1, vyznačující se tím, že kompozice může mít pH v rozmezí mezi 3,0 až 8,0.
28. Kompozice podle nároku 1, vyznačující se tím, že farmaceuticky přijatelné pomocné látky představují látky usnadňující penetraci, zvlhčující a/nebo hydratační látky a konzervační látky.
29. Kompozice podle nároku 28, vyznačující se tím, že látky usnadňující penetraci jsou vybrány z terpenů, terpenového alkoholu, esenciálního oleje a povrchově aktivních látek.
30. Kompozice podle nároku 29, vyznačující se tím, že látka usnadňující penetraci může být vybrána ze skupiny sestávající z d-limonenu, terpinen-4-olu, menthonu, 1,8-cineolu, 1-pinenu, α -terpineolu, karveolu, karvonu, pulegonu, eukalyptolu, pepermintového oleje, esterů sorbitanu, polysorbátů, laurylsulfátu sodného a jejich směsí.
31. Kompozice podle nároku 28, vyznačující se tím, že zvlhčující a/nebo hydratační látky mohou být vybrány ze skupiny sestávající ze sorbitolu, glycerinu, hexantriolu, butandiolu, manitolu, glukózy, etylenglykolu, propylenglykolu a jejich směsí.
32. Kompozice podle nároku 28, vyznačující se tím, že konzervační látka může být vybrána ze skupiny sestávající z metylparabenu, propylparabenu, fenoxietanolu, benzylalkoholu, bromopolu, chlorokresolu, thiomersalu, benzalkonium chloridu a jejich směsí.
33. Kompozice podle nároku 28, vyznačující se tím, že kompozice dále obsahuje látky zajišťující opacitu, vůně, barevná aditiva, látky působící protidráždivě nebo jejich směsí.
34. Kompozice podle nároku 1, vyznačující se tím, že kompozice může mít viskozitu mezi 50 000 a $3,5 \times 10^6$ mPa.s.
35. Kompozice podle nároku 1, vyznačující se tím, že kompozice je gel, sprej, aerosol, mléko, krém nebo mast.