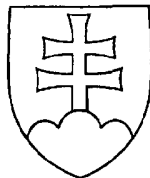


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

282 623

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁷:

A61K 9/107

A61K 47/40

- (21) Číslo prihlášky: **1469-96**
(22) Dátum podania prihlášky: **10. 5. 1995**
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **8. 10. 2002**
Vestník ÚPV SR č.: **10/2002**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **94201402.8**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **18. 5. 1994**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **EP**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **7. 5. 1997**
Vestník ÚPV SR č.: **05/1997**
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **23. 9. 2002**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/EP95/01760**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO95/31178**

- (73) Majiteľ: **Janssen Pharmaceutica N. V., Beerse, BE;**
(72) Pôvodca: **Putteman Peter, Schellebelle, BE;**
François Marc Karel Jozef, Kalmthout, BE;
Snoeckx Eric Carolus Leonarda, Beerse, BE;
(74) Zástupca: **Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Použitie cyklodextrínu a mukoadhezívna emulzia**

- (57) Anotácia:
Použitie cyklodextrínu alebo jeho derivátu ako mukoadhezíva v emulzii alebo vodnom roztoku, pričom cyklodextrín alebo jeho derivát sa používa v množstve v rozmedzí od 10 do 70 % hmotnostných, vzťahnuté na celkovú hmotnosť prostriedku. Mukoadhezívna emulzia, ktorá obsahuje itrakonazol a cyklodextrín alebo jeho derivát v množstve v rozmedzí od 10 do 70 % hmotnostných, vzťahnuté na celkovú hmotnosť prostriedku.

Oblasť techniky

Vynález sa týka použitia cyklodextrínu a mukoadhezívnej emulzie.

Doterajší stav techniky

Účinné prostriedky na vaginálnu aplikáciu, s ktorými sa dobre manipuluje, vyžadujú dostatočnú adhéziu k vaginálnej sliznici zabraňujúcu vylučovaniu produktu z pošvy von. Vaginálne prostriedky by teda prednostne mali mať vhodné mukoadhezívne vlastnosti. Gély, peny, krémy, čapíky a tablety, ktoré sa v súčasnej dobe používajú pri liečbe ochrnutí vagíny, sa po vložení do vaginálnej dutiny veľmi rýchlo rozpadajú a majú nedostatočnú príľnavosť k vaginálnym stenám. Po podaní takých prostriedkov dochádza preto k nepríjemnému úniku prostriedku, čím sa tiež účinnosť prostriedku znižuje. Úlohou tohto vynálezu bolo vyriešiť tento problém vyvinutím vhodnej mukoadhezívnej emulzie.

Podstata vynálezu

Vynález je založený na použití cyklodextrínu alebo jeho derivátu ako mukoadhezíva v emulzii alebo vodnom roztoku. Cyklodextrín alebo jeho derivát sa používa v množstve 10 až 70 % hmotnostných, vzťahnuté na celkovú hmotnosť prostriedku. Mukoadhezívne prostriedky podľa vynálezu je možné aplikovať na rôzne sliznice, ako napríklad na sliznicu nosa, úst, ale najmä na sliznicu pošvy. Prostriedky podľa vynálezu obsahujú prednostne liečivo, ako napríklad antibakteriálne, antivírusové liečivo alebo antikoncepčné činidlo. Najčastejšie budú prostriedky podľa vynálezu obsahovať antifungálne činidlo. Ako príklady antifungálnych činidiel, ktoré je možné včleniť do prostriedkov podľa vynálezu, je možné napríklad uviesť mikonazol, klotrimazol, ketokonazol, terkonazol, ekonazol, butokonazol, flukonazol a prednostne itraconazol.

Ďalším aspektom tohto vynálezu sú mukoadhezívne emulzie, ich podstata spočíva v tom, že obsahujú itraconazol a cyklodextrín alebo jeho derivát v množstve v rozmedzí od 10 do 70 % hmotnostných, vzťahnuté na celkovú hmotnosť prostriedku. Prostriedky podľa vynálezu môžu prípadne obsahovať okrem cyklodextrínu ešte ďalšie zložky s mukoadhezívnymi vlastnosťami.

Itraconazol je širokospektrálna antifungálna zlúčenina, ktorá bola publikovaná v US 4 267 179. Okrem výhodných mukoadhezívnych vlastností majú prostriedky na báze itraconazolu podľa vynálezu ďalšiu výhodu v tom, že sa pomocou nich vylieči ochorenie pošvy rýchlejšie a po vyliečení dochádza menej často k recidívam v porovnaní s obchodne dostupnými antifungálnymi prostriedkami. Okrem toho majú itraconazolové prostriedky vynikajúcu fyzikálne chemickú stálosť.

Itraconazol je generické označenie pre 4-[4-[4-[[2-(2,4-dichlórfenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]-1,3-dioxolán-4-yl]metoxy]fenyl]-1-piperaziny]fenyl]-2,4-dihydro-2-(1-metylpropyl)-3H-1,2,4-triazol-3-on. Označenie „itraconazol“ (itraconazole) sa používa v tomto opise na voľnú bázu, farmaceuticky vhodné soli, stereochemicky izomérne formy a tiež na tautomérmne formy uvedenej zlúčeniny. Prednostnou itraconazolovou zlúčeninou je (±)-cis-forma voľnej bázy. Adičné soli s kyselinami je možné získať reakciou voľnej bázy s vhodnými kyselinami. Ako príklady vhodných kyselín je možné uviesť anorganické kyseliny, a-

ko sú halogenovodíkové kyseliny, t. j. kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková a podobné kyseliny, kyselinu sírovú, kyselinu dusičnú, kyselinu fosforečnú a pod. alebo organické kyseliny, ako je napríklad kyselina octová, kyselina propánová, kyselina hydroxyoctová, kyselina 2-hydroxypropánová, kyselina 2-oxopropánová, kyselina etándiová, kyselina propándiová, kyselina butándiová, kyselina (Z)-buténdiová, kyselina (E)-buténdiová, kyselina 2-hydroxybutándiová, kyselina 2,3-dihydroxybutándiová, kyselina 2-hydroxy-1,2,3-propántrikarboxylová, kyselina metánsulfónová, kyselina etánsulfónová, kyselina benzénsulfónová, kyselina 4-metylbenzénsulfónová, kyselina cyklohexánamidosulfónová, kyselina 2-hydroxybenzoová, kyselina 4-amino-2-hydroxybenzoová a podobné kyseliny. Do rozsahu významu pojmu „farmaceuticky vhodné adičné soli s kyselinami“ tiež spadajú solváty, napríklad hydráty, alkoholáty a pod.

Adičné soli itraconazolu sú vhodné na zvýšenie rozpustnosti účinnej látky vo vodnej fáze.

Prostriedky podľa vynálezu obsahujú cyklodextrín alebo jeho derivát. Ako vhodné deriváty cyklodextrínu je možné uviesť α -, β - a γ -cyklodextrín alebo ich étery a zmesové étery, v ktorých je jedna alebo viaceré hydroxyskupiny anhydroglukózových jednotiek cyklodextrínu substituovaných alkylskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, najmä metylskupinou, etylskupinou alebo izopropylskupinou; hydroxyalkylskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, najmä hydroxyetylskupinou, hydroxypropylskupinou alebo hydroxybutylskupinou; karboxyalkylskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku, najmä karboxymetylskupinou alebo karboxyetylskupinou; alkykarbonylskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku, najmä acetylskupinou; alkoxykarbonylalkylskupinou alebo karboxyalkoxyalkylskupinou, kde všetky alkylové a alkoxylové zvyšky obsahujú vždy 1 až 6 atómov uhlíka, najmä karboxymetoxypylskupinou alebo karboxyetoxypropylskupinou; alkykarbonyloxyalkylskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka v každom z alkylových zvyškov, najmä 2-acetyloxypropylskupinou. Ako pozoruhodné komplexotvorné činidlá a/alebo solubilizátory je možné uviesť najmä β -cyklodextrín, 2,6-dimetyl- β -cyklodextrín, 2-hydroxyetyl- β -cyklodextrín, 2-hydroxyetyl- γ -cyklodextrín, 2-hydroxypropyl- γ -cyklodextrín a (2-karboxymetoxypyl)- β -cyklodextrín, osobitne potom 2-hydroxypropyl- β -cyklodextrín.

Pod označením „zmesové étery“ sa rozumie deriváty cyklodextrínu, v ktorých sú prinajmenšom dve cyklodextrínové hydroxyskupiny éterifikované rôznymi skupinami, ako napríklad hydroxypropylskupinou a hydroxyetylskupinou.

Ako mcradlo priemerného počtu mólov alkoxylových jednotiek v 1 mol anhydroglukózy sa používa priemerná molárna substitúcia (M.S.). Hodnotu M.S. je možné stanoviť rôznymi analytickými technikami, ako napríklad nukleárnou magnetickou rezonanciou (NMR), hmotnostnou spektrometriou (MS) a infračervenou spektroskopiou (IR). V závislosti od použitej techniky sa môžu namerané hodnoty pre každý cyklodextrínový derivát mierne líšiť. Hodnota M. S. pri hydroxyalkylderivátoch cyklodextrínu používaných v prostriedkoch podľa tohto vynálezu nameraná hmotnostnou spektrometriou leží v rozmedzí od 0,125 do 10, najmä potom od 0,3 do 3 a osobitne od 0,3 do 1,5. Prednostné rozmedzie hodnoty M. S. je asi 0,3 až asi 0,8 a najmä asi 0,35 až asi 0,5 a najvhodnejšie asi 0,4. Hodnoty priemernej molárnej substitúcie stanovené NMR alebo IR ležia prednostne v rozmedzí od 0,3 do 1, najmä potom od 0,55 do 0,75.

Pod pojmom priemerný stupeň substitúcie (D.S.) sa rozumie priemerný počet substituovaných hydroxyskupín v jednotke anhydroglukózy. Hodnotu D. S. je možné stanoviť rôznymi analytickými technikami, ako napríklad nukleárnou magnetickou rezonanciou (NMR), hmotnostnou spektrometriou (MS) a infračervenou spektroskopiou (IR). V závislosti od použitej techniky sa môžu namerané hodnoty pre každý cyklodextrínový derivát mierne líšiť. V derivátoch cyklodextrínu, ktoré prichádzajú do úvahy pre použitie v prostriedkoch podľa tohto vynálezu leží hodnota D. S. (určená prostredníctvom hmotnostnej spektroskopie) v rozmedzí od 0,125 do 3, najmä od 0,2 do 2 alebo od 0,2 do 1,5. Prednostná hodnota D. S. leží v rozmedzí od asi 0,2 do asi 0,7, osobitne potom od asi 0,35 do asi 0,5 a najvýhodnejšie je asi 0,4. Hodnoty priemerného stupňa substitúcie stanovené NMR alebo IR ležia prednostne v rozmedzí od 0,3 do 1, najmä potom od 0,55 do 0,75.

Prednostne je množstvo nesubstituovaného β - alebo gama-cyklodextrínu nižšie ako 5 %, najmä nižšie ako 1,5 % vztiahnuté na celý obsah cyklodextrínu. Ďalším osobitne zaujímavým derivátom cyklodextrínu je štatisticky metýlovaný β -cyklodextrín.

V prostriedkoch podľa tohto vynálezu sa ako hydroxyalkylderiváty β - a gama-cyklodextrínu používajú najmä sčasti substituované deriváty cyklodextrínu, v ktorých je priemerný stupeň alkylácie hydroxylových skupín v rôznych polohách anhydroglukózových jednotiek: asi 0 až 20 % v polohe 3, asi 2 až 70 % v polohe 2 a asi 5 až 90 % v polohe 6.

Najväčšia prednosť sa z derivátov cyklodextrínu pri použití podľa vynálezu venuje sčasti substituovaným éterom β -cyklodextrínu alebo zmesovým éterom obsahujúcim hydroxypropylové, hydroxyetylové a najmä 2-hydroxypropylové a/alebo 2- (1-hydroxypropylové) substituenty.

Derivátom cyklodextrínu, ktorému sa pri použití v prostriedkoch podľa tohto vynálezu venuje najväčšia prednosť, je hydroxypropyl- β -cyklodextrín s hodnotou M. S. v rozmedzí od 0,35 do 0,50, ktorý obsahuje menej ako 1,5 % nesubstituovaného β -cyklodextrínu. Hodnoty priemernej molárnej substitúcie stanovené NMR alebo IR ležia prednostne v rozmedzí od 0,55 do 0,75.

Substituované cyklodextríny je možné pripraviť spôsobmi opísanými v US 3 459 731, EP-A 0 149 197, EP-A 0 197 571, US 4 535 152, WO 90/12035 a GB 2 189 245. Ako ďalšie citácie obsahujúce opis cyklodextrínov na použitie v prostriedkoch podľa tohto vynálezu a zároveň tiež informácie, ktoré je možné použiť ako vodidlo pri ich príprave, purifikácii a analýze, je možné uviesť: „Cyclodextrin Technology“, József Szejtli, Kluwer Academic Publishers (1988) kapitola Cyclodextrins in Pharmaceuticals; „Cyclodextrin Chemistry“, M. L. Bender et al., Springer-Verlag, Berlín (1978); „Advances in Carbohydrate Chemistry“, zv. 12 vyd. M. L. Wolfrom, Academic Press, New York (1957), kapitola The Schardinger Dextrins, Dexter French str. 189 až 260; „Cyclodextrins and their Inclusions Complexes“, J. Szejtli, Akademiai Kiado, Budapešť, Maďarsko (1982); I. Tabushi, Acc. Chem. Research, 1982, 15, str. 66 až 72; W. Sanger, Angewandte Chemie, 92, str. 343 až 361 (1981); A. P. Croft a R. A. Bartsch, Tetrahedron, 39, str. 1417 až 1474 (1983); Irie et al. Pharmaceutical Research, 5, str. 713 až 716, (1988); Pita et al. Int. J. Pharm. 29, 73, (1986); DE 3118218; DE 3 317 064; EP-A-94 157; US 4 659 696 a US 4 383 992.

O cyklodextríne a jeho derivátoch je známe, že zvyšujú rozpustnosť a/alebo stálosť farmaceutických činidiel. V prípade prostriedkov na báze itrakonazolu podľa tohto vynálezu má cyklodextrín priaznivý účinok na rozpustnosť

antifungálnej prísady vo vodnej fáze tohto prostriedku. S prekvapením sa zistilo, že prostriedky obsahujúce viac ako 10 % hmotnostných, vztiahnuté na celkovú hmotnosť prostriedku, cyklodextrínu alebo jeho derivátu, majú užitočné mukoadhezívne vlastnosti.

Množstvá jednotlivých prísad v emulziách podľa vynálezu sú ďalej vyjadrené v percentách hmotnostných, vztiahnutých na celkovú hmotnosť prostriedku. Podobne tiež uvádzané pomery sú pomery hmotnostné.

Koncentrácia liečiva môže ležať najmä v rozmedzí od 0,1 do 20 %, prednostne od 0,5 do 10 %, osobitne výhodne od 1 do 5 %, najmä potom od 1 do 2 % hmotnostných. Množstvo cyklodextrínu v prostriedkoch podľa vynálezu môže ležať v rozmedzí od 10 do asi 70 %, prednostne od 25 do 60 % a najmä od 40 do 50 % hmotnostných. Pomer liečiva, t. j. itrakonazolu, k cyklodextrínu môže ležať v rozmedzí od asi 1 : 700 do 1 : 2, prednostne od 7 : 120 do 1 : 10 a najmä od 1 : 50 do 1 : 25.

Emulzie podľa vynálezu sa skladajú z vodnej fázy a olejovej fázy. Prostriedky podľa vynálezu môžu mať formu emulzie typu olej vo vode, v ktorej je olejová fáza považovaná na vnútornú alebo dispergovanú fázu, zatiaľ čo vodná fáza je považovaná za vonkajšiu alebo spojitú fázu. Emulzie typu olej vo vode podľa vynálezu majú výhodu v tom, že liečivo, najmä itrakonazol, je rozpustené vo vodnej, teda vonkajšej fáze, ktorá je v priamom styku so sliznicou. To má za následok zvýšenie účinnosti liečiva, ktoré môže viesť k možnosti zníženia početnosti aplikácií liečiva za časovú jednotku.

Alternatívne môžu mať prostriedky podľa vynálezu podobu emulzií typu voda v oleji, v ktorých je vodná fáza považovaná za vnútornú či dispergovanú fázu, zatiaľ čo olejová fáza je považovaná za vonkajšiu alebo spojitú fázu. Emulzie typu voda v oleji majú výhodu v tom, že majú dobré rozprestieracie vlastnosti a optimálne mukoadhezívne vlastnosti, takže také prostriedky sú osobitne „priateľské“ k užívateľovi. Olejová fáza emulzií prednostne obsahuje minerálny olej, najmä parafínový olej.

Prostriedky podľa vynálezu je možné aplikovať vo forme konvenčných výrobkov, ako sú krémy, kapsuly, pearsy, želatínové kapsuly, potiahnuté tampóny, prípravky na priame zavádzanie do pošvy prostredníctvom zariadenia s kanylou, ktoré pracuje pri manuálnom alebo mechanickom tlaku (sprejová pena) a pod.

Okrem liečiva a cyklodextrínu budú prostriedky podľa vynálezu obsahovať rôzne prísady, ako sú emulgátory, tlmiace roztoky, kyseliny alebo bázy, stabilizačné činidlá, zahusťovadlá, konzervačné činidlá a pod.

Ako vhodné emulgátory je napríklad možné uviesť aniónové, kationové a najmä potom neiónové emulgátory, ako napríklad estery sacharózy, estery glukózy, polyoxyetylované estery alifatických kyselín, étery polyoxyetylovaných alifatických alkoholov, estery glycerolu, ako je napríklad glycerolmonostearát, estery sorbitánu, ako je napríklad sorbitán monopalmitát (Span 40^(R)), sorbitán monostearát (Span 60^(R)), polyoxyetylénové deriváty esterov sorbitánu, napríklad polysorbate 40 (Tween 40^(R)), polysorbate 60 (Tween 60^(R)), cetyl dimetikonkopolyol a pod. Prednostne sa používa cetyl dimetikonkopolyol v množstve od 0,5 do 10 %, prednostne v množstve asi 2 %.

Tlmiace systémy sú tvorené zmesami vhodných množstiev kyseliny, ako je kyselina fosforečná, kyselina jantárová, kyselina vínna, kyselina mliečna alebo kyselina citrónová a bázy, najmä hydroxidu sodného alebo hydrogenfosforečnanu sodného. Také tlmiace systémy prednostne udržiavajú hodnotu pH prostriedku v rozmedzí od 1 do 4, výhodne od 2 do 3. Alternatívne je možné hodnotu pH prostried-

ku nastaviť prídavkom kyseliny, ako kyseliny chlorovodíkovej, alebo bázy, ako hydroxidu sodného a pod. Prostriedky podľa vynálezu s hodnotou pH nižšou ako 3 sú dobre tolerované sliznicou pošvy. To je celkom zrejme prekvapujúce vzhľadom na skutočnosť, že hodnota pH vaginálnych prípravkov známych z doterajšieho stavu techniky je len mierne kyslá (pH asi 4). Nízka hodnota pH prostriedku podľa vynálezu bude mať prospešný vplyv na antimikrobiálne vlastnosti prostriedku.

Ako vhodné stabilizačné činidlá, zaistujúce fyzikálne chemickú stálosť prostriedku podľa vynálezu, zahŕňajú napríklad anorganické soli, napríklad chlorid sodný a pod., 1,2-propándiol, glycerol a pod. Chlorid sodný a 1,2-propándiol sa prednostne používa vždy v množstve od 0,5 do 5 %. Prednostné množstvo chloridu sodného je 1 % a množstvo 1,2-propándiolu je 3 %.

Viskozitu prostriedku podľa vynálezu je možné zvýšiť prídavkom zahusťovadiel, napríklad lyofóbných činidiel, ako je napríklad 1-oktadekanol, 1-hexadekanol, monostearát glycerolu, karbauský vosk, včeli vosk, trihydroxystearát a pod. alebo lyofilných činidiel, ako sú napríklad deriváty celulózy, napríklad karboxymetylcelulóza, polyetylén glykol, glykol, chitín a jeho deriváty, napríklad chitosán, poloxaméry, íly, prírodné živice, deriváty škrobu a pod. Trihydroxystearát sa prednostne používa v množstve od 0,05 do 5 % osobitne prednostne v množstve asi 0,5 %.

Ako prednostné prostriedky podľa vynálezu je možné uviesť prostriedky, ktoré obsahujú:

itakonazol v množstve	od 0,1 do 5 %,
cyklodextrín v množstve	od 10 do 70 %,
zahusťovadlo v množstve	od 0,05 do 5 %,
emulgátor v množstve	od 0,5 do 10 % a
stabilizátor v množstve	od 0,5 do 10 %.

Osobitne výhodné prostriedky obsahujú ďalej uvedené zložky v ďalej uvedených množstvách (percentá sú hmotnostné a sú vzťahované na celý prostriedok):

- 0,5 až 3 % itakonazolu
- 30 až 70 % cyklodextrínu
- 0,1 až 1 % zahusťovacieho činidla
- 1 až 5 % emulgátora
- 1 až 4 % stabilizátora
- tlmivý roztok, kyselinu alebo bázu na udržanie hodnoty pH prostriedku v rozmedzí od 1 do 3
- 0,5 až 50 % dermatologicky vhodného oleja a
- vodu.

Ešte výhodnejšie prostriedky obsahujú ďalej uvedené zložky v ďalej uvedených množstvách (percentá sú hmotnostné a sú vzťahované na celý prostriedok):

- 1 % itakonazolu
- asi 43 % hydroxypropyl- β -cyclodextrínu
- 0,5 % trihydroxystearátu
- 2 % cetyl dimetikonkopolyolu
- 1 % chloridu sodného a 3 % 1,2-propándiolu
- asi 0,4 % kyseliny chlorovodíkovej a dostatočné množstvo hydroxidu sodného na udržanie pH prostriedku na asi 2,7
- 20 % parafinového oleja a
- vodu.

Iné výhodnejšie prostriedky obsahujú ďalej uvedené zložky v ďalej uvedených množstvách (percentá sú hmotnostné a sú vzťahované na celý prostriedok):

- 2 % itakonazolu
- asi 50 % hydroxypropyl- β -cyclodextrínu
- 0,5 % trihydroxystearátu
- 2 % cetyl dimetikonkopolyolu
- 1 % chloridu sodného a 3 % 1,2-propándiolu

- asi 0,9 % kyseliny chlorovodíkovej a dostatočné množstvo hydroxidu sodného na udržanie pH prostriedku na asi 2,2

- 12,5 % parafinového oleja a
- vodu.

Pri výrobe farmaceutických prostriedkov podľa tohto vynálezu sa homogénne premieša účinné množstvo liečiva s cyklodextrínom a vodou, ako tiež s olejovou fázou emulzie. V prednostnom rozpracovaní zahŕňa príprava takých prostriedkov nasledujúce stupne:

- prípravi sa vodná fáza obsahujúca liečivo a cyklodextrín;
- k fáze zo stupňa 1. sa pridáva kyselina, báza alebo zložky tlmivého roztoku tak dlho, kým sa nedosiahne požadovaná hodnota pH,
- prípravi sa olejová fáza miešaním pri teplote v rozmedzí od 80 do 85 °C,
- fáza zo stupňa 3. sa ochladí na teplotu pod 40 °C a pridajú sa k nej emulgátory,
- za miešania sa zmieša fáza zo stupňa 2. s fázou zo stupňa 3.

Takto získané prostriedky je prípadne možné homogenizovať pri použití techník dobre známych v tomto odbore.

Uvedený postup sa prípadne môže vykonávať pod atmosférou inertného plynu, napríklad dusíka alebo argónu, ktorý neobsahuje kyslík. Môžu sa výhodne používať liečivá v mikronizovaných formách. Mikronizované formy je možné pripraviť mikronizačnými technikami dobre známymi v tomto odbore, napríklad mletím vo vhodných mlynch a presievaním vhodnými sitami.

Ďalším aspektom tohto vynálezu je použitie definovaných prostriedkov na prevenciu, potlačovanie alebo liečbu chorôb slizníc, najmä pošvovej sliznice.

Ešte ďalším aspektom tohto vynálezu je spôsob prevencie, potlačovania alebo liečby chorôb sliznice, najmä vaginálnych infekcií pri teplokrvných živočíchoch, najmä človeka, pri ktorom sa týmto teplokrvným živočíchom podáva prostriedok definovaný v množstve, ktoré je účinné na prevenciu, potlačovanie alebo liečbu týchto chorôb.

Predpokladá sa, že účinná dávka prostriedku podľa vynálezu bude dodaná, keď sa prostriedok bude aplikovať raz denne počas asi 1 až 3 dní. Je zjavné, že túto účinnú dávku je možné znížiť alebo zvýšiť v závislosti od odpovede liečeného subjektu a/alebo v závislosti od hodnotenia ošetrojúceho lekára predpisujúceho prostriedok podľa vynálezu. Uvedené dávkovanie slúži preto len ako návod, nie je ním v žiadnom smere obmedzený rozsah tohto vynálezu.

Vynález je bližšie objasnený v nasledujúcich príkladoch rozpracovania. Tieto príklady majú výhradne ilustratívny charakter a rozsah vynálezu v žiadnom ohľade neobmedzujú.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Prostriedok F1 (krém)	
Zložka	Množstvo (mg/g)
Itakonazol	10
kyselina chlorovodíková p.a.	4,4
hydroxypropyl- β -cyclodextrín	436
1,2-propándiol	30
hydroxid sodný	q. s. pH 2,7
chlorid sodný	10
parafinový olej	200
cetyl dimetikonkopolyol	20
trihydroxystearát	5
purifikovaná voda	q. s. ad 1 g

Postup:

1. 10 mg itraconazolu a 4,4 mg kyseliny chlorovodíkovej sa za miešania pri 35 až 40 °C rozpustí v 30 mg 1,2-propándiole;

2. 436 mg hydroxypropyl-β-cyklohextrínu sa za miešania rozpustí v 284,6 mg purifikovanej vody;

3. za miešania sa premiešajú fázy zo stupňa 1. a 2.;

4. vo fáze zo stupňa 3. sa za miešania rozpustí 10 mg chloridu sodného;

5. pridá sa koncentrovaný hydroxid sodný do pH 2,7;

6. za miešania (25 min.⁻¹) sa pri teplote 80 až 85 °C počas 30 minút mieša 200 mg parafrínového oleja s 5 mg trihydroxystearátu;

7. fáza zo stupňa 6. sa ochladí za miešania na teplotu pod 40 °C a za miešania sa k nej pridá 20 mg cetyl-dimetik-konkopolyolu;

8. premieša sa fáza zo stupňa 5. a 7. 30 minútovým miešaním.

Podobným spôsobom sa tiež pripraví:

Prostriedok F2 (krém)	
Zložka	Množstvo (mg/g)
Itrakonazol	20
kyselina chlorovodíková p.a.	8,9
hydroxypropyl-β-cyklohextrín	500
1,2-propándiol	30
hydroxid sodný	q. s. pH 2,2
chlorid sodný	10
parafrínový olej	125
cetyl-dimetik-konkopolyol	20
trihydroxystearát	5
purifikovaná voda	q. s. ad 1 g

Prostriedok F3 (krém)	
Zložka	Množstvo (mg/g)
Itrakonazol	25
kyselina chlorovodíková p.a.	11,1
hydroxypropyl-β-cyklohextrín	530
1,2-propándiol	35
hydroxid sodný	q. s. pH 2,0
parafrínový olej	45
cetyl-dimetik-konkopolyol	15
trihydroxystearát	5
purifikovaná voda	q. s. ad 1 g

Príklad 2

Šiestim samiciam novozélandského bieleho kráľika sa intravaginálne podá krém F3 v množstve 0,05 g/kg telesnej hmotnosti. Všetky zvieratá sa počas 4 týždňov každý deň vyšetrujú na klinické príznaky zhoršeného zdravia, abnormálneho správania alebo neobvyklého vzhľadu, alebo výskytu neobvyklých klinických účinkov a prejavov dráždivosti, toxickej a farmakologickej odpovede.

Záver: Skúšaný krém nemá za následok ovplyvnenie klinického vzhľadu a správania. Pri žiadnom zo skúšaných zvierat nebol pozorovaný v priebehu 4 týždňov únik prostriedku z vagíny.

Príklad 3

Skúšobný roztok:

kyselina benzoová	2 mg
hydroxypropyl-β-cyklohextrín	250 mg
koncentrovaná kyselina chlorovodíková	q. s. pH 3,04
purifikovaná voda	q. s. ad 1 g

Trom samiciam albínskeho kráľika sa v priebehu 5 po sebe nasledujúcich dní intravaginálne podáva 0,25 g skúšaného roztoku na 1 kg telesnej hmotnosti. Pri žiadnom zo

skúšobných zvierat nebolo v priebehu týchto piatich dní pozorované vypudzovanie prostriedku.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Použitie cyklohextrínu alebo jeho derivátu ako mukoadhezíva v emulzii alebo vodnom roztoku, pričom cyklohextrín alebo jeho derivát sa používa v množstve v rozmedzí od 10 do 70 % hmotnostných vzťahnuté na celkovú hmotnosť prostriedku.

2. Použitie podľa nároku 1, kde množstvo cyklohextrínu leží v rozmedzí od 30 do 60 % hmotnostných vzťahnuté na celkovú hmotnosť prostriedku.

3. Použitie podľa nároku 1, kde prostriedok ďalej obsahuje liečivo.

4. Použitie podľa nároku 1, kde prostriedkom je vaginálny prostriedok.

5. Mukoadhezívna emulzia, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že obsahuje itraconazol a cyklohextrín alebo jeho derivát v množstve v rozmedzí od 10 do 70 % hmotnostných vzťahnuté na celkovú hmotnosť prostriedku.

6. Mukoadhezívna emulzia podľa nároku 5, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že je typu voda v oleji.

7. Mukoadhezívna emulzia podľa nároku 5, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že jej pH leží v rozmedzí od 1 do 4.

8. Mukoadhezívna emulzia podľa nároku 5, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že hmotnostný pomer itraconazolu k cyklohextrínu leží v rozmedzí od 1 : 700 do 1 : 2.

9. Mukoadhezívna emulzia podľa nároku 5, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že hmotnostne obsahuje: itraconazol v množstve od 0,1 do 5 %, cyklohextrín v množstve od 10 do 70 %, zahusťovadlo v množstve od 0,05 do 5 %, emulgátor v množstve od 0,5 do 10 % a stabilizátor v množstve od 0,5 do 10 %.

Koniec dokumentu
