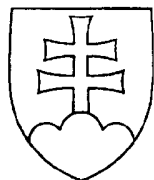


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

- (21) Číslo prihlášky: **948-99**
- (22) Dátum podania prihlášky: **14. 1. 1998**
- (24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **4. 3. 2003**
Vestník ÚPV SR č.: **3/2003**
- (31) Číslo prioritnej prihlášky: **9/19664**
- (32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **16. 1. 1997**
- (33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **JP**
- (40) Dátum zverejnenia prihlášky: **16. 5. 2000**
Vestník ÚPV SR č.: **05/2000**
- (47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **21. 1. 2003**
- (62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
- (86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/JP98/00108**
- (87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO98/31343**

(11) Číslo dokumentu:

283 164

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁷:

A61K 9/08
A61K 31/56

- (73) Majiteľ: **Bodor Nicholas, Gainesville, FL, US;**
- (72) Pôvodca: **Doi Koji, Kobe-shi, Hyogo, JP;**
- (74) Zástupca: **PATENTSERVIS BRATISLAVA, a. s., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Vodná suspenzia na nosné podanie**

- (57) Anotácia:
Loteprednol etabonátu má výborné protizápalové a antialergické vlastnosti a ak je vo forme vodnej suspenzie, jeho častice majú sklon k agregácii a ku kryštalizácii. Dlhodobá stabilizácia suspenzie loteprednol etabonátu sa dosiahla prídavkom zmesi mikrokryštalickej celulózy so sodnou soľou karmelózy. Výsledná suspenzia má zlepšenú retenciu v nosnej dutine a ne podráždi pokožku ani sliznicu.

SK 283164 B6

Oblasť techniky

Predložený vynález sa týka stabilizovanej vodnej suspenzie loteprednol etabonátu (chlórmetyl-(11 β ,17 α)-11,17--dihydro-3-oxoandrosta-1,4-dien-17-karboxylátu), ktorý má protizápalovú a antialergickú aktivitu, využiteľnej ako nosné kvapky.

Doterajší stav techniky

Loteprednol etabonát je syntetický adrenokortikálny hormón, ktorý má výbornú protizápalovú a antialergickú aktivitu. Očakáva sa, že bude hodnotným liekom na vonkajšie použitie (napr. ako masť alebo tekutina) vzhľadom na to, že uvedené vlastnosti sú spojené s nízkym potenciálom na dráždenie pokožky (sliznice) a s nízkym rizikom vedľajších účinkov.

Kvapalná lieková forma na vonkajšie použitie musí byť pripravená vo forme suspenzie, pretože loteprednol etabonát je prakticky nerozpustný vo vode. Ako činidlo stabilizujúce suspenziu vo vode nerozpustných liečiv tohto druhu (vrátane vo vode ťažko rozpustných) boli doteraz všeobecne používané napr. metylcelulóza (MC), hydroxypropylmetylcelulóza (HPMC), sodná soľ karboxymetylcelulózy (sodná soľ karmelózy, CMC-Na) alebo poly(1-vinyl-2-pyrrolidón) (PVP). V prípade loteprednol etabonátu však žiadna z uvedených látok (MC, HPMC, CMC-Na a PVP) nie je v obvykle používanom množstve schopná poskytnúť dostatočne stabilnú suspenziu. Pokiaľ je taká suspenzia nechaná stáť dlhý čas, napr. tri mesiace alebo dlhšie, častice loteprednol etabonátu agregujú a kryštalizujú, čím vznikajú usadeniny na dne a na bočných stenách nádoby. Pokiaľ k tomu dôjde, nemôže byť pôvodný stav prítomný bezprostredne po príprave obnovený ani v prípade, keď sa s nádobou intenzívne trepe alebo krúži. Koncentrácia aktívnej zložky v suspenzii sa samozrejme bude odchyľovať od koncentrácie bezprostredne po príprave. Ďalšou nevýhodou v prípade, keď liekovou formou sú nosné kvapky a suspenzia je poskytovaná v bežnom nosnom spreji, je agregácia a usadzovanie častíc v dýze dávkovača, čo spôsobuje nepresné dávkovanie alebo upchanie otvorov dýzy.

Dôležitou otázkou na zodpovedanie tiež bolo, ako udržať vodnú suspenziu loteprednol etabonátu stabilnú po dlhý čas.

Na základe toho bola navrhnutá stabilná vodná suspenzia loteprednol etabonátu (WO 95/11 669). Pokiaľ je však táto suspenzia aplikovaná do nosnej dutiny, vyteká z nosného otvoru vďaka svojej nízkej viskozite, ktorá je nižšia ako 80 mPa.s (80 cP). Preto má táto suspenzia nevýhody v tom, že jej retenčný čas je príliš krátky na dosiahnutie farmaceutického efektu a pocit z jej použitia nie je dobrý.

Podstata vynálezu

Vynálezca predloženého vynálezu naskúmal možnosti stabilizácie vodnej suspenzie loteprednol etabonátu, zlepšenie retencie aktívnej zložky v nose a zlepšenie pocitu z použitia s využitím zahusťovačov zahrnujúcich deriváty celulózy (metylcelulóza, sodná soľ karboxymetylcelulózy, hydroxypropylmetylcelulóza, atď.), syntetické makromolekulárne látky (poly(vinylalkohol), poly(1-vinyl-2-pyrrolidón), polymérna kyselina akrylová, atď.) a sacharidy (sorbitol, manitol, sacharóza, atď.), kationové povrchovo aktívne látky zahrnujúce kvartérne amóniové soli, aniónové povrchovo aktívne látky zahrnujúce alkylsulfáty a neiónové

povrchovo aktívne látky zahrnujúce polysorbát 80, oxyetylenát na báze hydrogenovaného oleja, atď. Zistilo sa, že zmes mikrokryštalickej celulózy so sodnou soľou karmelózy nielen veľmi dobre stabilizuje suspenziu loteprednol etabonátu, ale má tiež nízky potenciál na dráždenie pokožky (sliznice), priaznivý pocit z použitia a schopnosť zvyšovať retenciu aktívnej zložky v sliznici. Na základe tohto zistenia vyvinuli preložený vynález, ktorý je zameraný na vodnú suspenziu na nosné podanie obsahujúcu loteprednol etabonát a zmes mikrokryštalickej celulózy so sodnou soľou karmelózy, ktorá obsahuje 0,05 až 3 % hmotn. loteprednol etabonátu a 0,5 až 10 % hmotn. zmesi mikrokryštalickej celulózy so sodnou soľou karmelózy, výhodne 0,1 až 1,5 % hmotn. loteprednol etabonátu a 1 až 5 % hmotn. zmesi mikrokryštalickej celulózy so sodnou soľou karmelózy. Vynález sa týka aj spôsobu liečenia zápalu či alergie predstavujúci aplikáciu efektívneho množstva vodnej suspenzie na nosné podanie, ktorá obsahuje loteprednol etabonát a zmes mikrokryštalickej celulózy so sodnou soľou karmelózy na sliznicu nosa, pričom vodná suspenzia na nosné podanie obsahuje 0,05 až 3 % hmotn. loteprednol etabonátu a 0,5 až 10 % hmotn. zmesi mikrokryštalickej celulózy so sodnou soľou karmelózy.

Koncentrácia loteprednol etabonátu vo vodnej suspenzii na nosné podanie je podľa predloženého vynálezu výhodne 0,05 až 3 % hmotn. a ešte výhodnejšie 0,1 až 1,5 % hmotn.

Zmes mikrokryštalickej celulózy so sodnou soľou karmelózy všeobecne obsahuje minimálne 80 % hmotn. kryštalickej celulózy a 9 až 13 % hmotn. sodnej soli karmelózy. Koncentrácia tejto zmesi vo vodnej suspenzii je výhodne 0,5 až 10 % hmotn. a ešte výhodnejšie 1 až 5 % hmotn., aj keď to záleží aj od ostatných prítomných aditív.

Vodná suspenzia na nosné podanie podľa predloženého vynálezu môže vo vhodnom množstve obsahovať okrem loteprednol etabonátu ešte jednu alebo viacej aktívnych látok, ako je nesteroidná protizápalová látka, napr. kyselina mefenamová (kyselina A-(2,3-dimetylfenyl)antranilová), antihistaminikum, napr. klemastiniumhydrogenfumarát (2-[2-[1-(4-chlórfenyl)-1-fenyletoxy]etyl]-1-metylpyrrolidiniumhydrogénfumarát), terfena-dín, chlórphenaminiumhydrogémaleinat, difenhydraminiumchlorid, atď., antialergikum ako tranilast (kyselina N-[(3,4-dimetylstyryl)karbonyl]antranilová), chromoglykan sodný, ketotifeniumhydrogenfumarát (4-(4,9-dihydro-10-oxo-10H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-ylidén)-1-metylpyrrolidiniumhydrogenfumarát), atď., antibiotikum, napr. erytromycín, tetracyklín, atď., a/alebo antimikrobiálnu látku, napr. sulfametazol, sulfafeturazol, atď.

Vodná suspenzia na nosné podanie podľa predloženého vynálezu môže vo vhodnom množstve obsahovať ešte ďalšie farmakologické aktívne látky, ako látku zužujúcu cievy, povrchové anestetikum, atď. Látka zužujúca cievy zahrnuje, ale nie je obmedzená, na naftazoliniumnitrát a fenylefríniumchlorid. Povrchové anestetikum zahrnuje, ale nie je obmedzené, na lidokain, lidokainchlorid a mepivakainiumchlorid. Tieto farmakologicky aktívne látky sa používajú všeobecne v dávkach 0,01 až 10 % hmotn. a výhodne 0,05 až 5 % hmotn.

Vodná suspenzia na nosné podanie podľa predloženého vynálezu môže ďalej obsahovať rôzne aditíva, ktoré sú bežne používané v nosných kvapkách. Medzi tieto aditíva patria konzervačné prostriedky, látky udržiavajúce izotonické prostredie, pufre, stabilizátory, látky na kontrolu pH a látky uľahčujúce suspendáciu. Konzervačný prostriedok, ktorý môže byť použitý, zahrnuje parabény (napr. metyl-4-hydroxybenzoát, propyl-4-hydroxybenzoát, atď.), invertné

mydlá (napr. benzalkóniumchlorid, benzetoniumchlorid, chlorhexidíniumdiglukonát, N-cetylpyridíniumchlorid, atď.), alkoholy (napr. chlórbutanol, 2-fenyletanol, atď.), organické kyseliny (napr. kyselina dehydrooctová(3-acetyl-2,3-dihydropyran-2,4-dion), kyselina sorbová, atď.), fenoly (napr. p-chlórmetoxyfenol, 4-chlór-3-metylfenol, atď.), a organoortuťnaté zlúčeniny (napr. tiomersal, fenylhydrargyriumnitrát, nitromersol (5-metyl-2-nitro-7-oxa-8-merkura-bicyklo[4,2,0]pka-1,3,5-trien), atď.). Látka udržiavajúca izotonické prostredie zahrnuje, ale nie je obmedzená na glycerín, propylénglykol, sorbitol a mannitol.

Použiteľný pufer zahrnuje okrem iných kyselinu boritú, kyselinu fosforečnú, kyselinu octovú a aminokyseliny. Stabilizátor zahrnuje antioxidanty (napr. 2,6-bis(1,1-dimetylyetyl)-4-metylphenol(BHT), (1,1-dimetylyetyl)-4-metoxifenol(BHA), propyl-3,4,5-trihydroxybenzoát, atď.) a chelatačné činidlá (napr. kyselina etyléndiamitetraoctová, kyselina citrónová, atď.). Látka na kontrolu pH zahrnuje kyselinu chlorovodíkovú/kyselinu octovú, hydroxid sodný, kyselinu fosforečnú, kyselinu citrónovú, atď. Ako látky uľahčujúce suspendáciu môže byť použité množstvo povrchovo aktívnych látok (neiónové povrchovo aktívne látky ako polysorbát 80, oxyetylenát na báze hydrogenovaného ricínového oleja, tyloxapol (oxyetylenát na báze oligo[2-metyl-4-(1,1,3,3-tetrametylbutyl)fenolu]), kationové povrchovo aktívne látky, ako kvartérne amóniové soli, aniónové povrchovo aktívne látky, ako alkylsulfáty, a amfotérne povrchovo aktívne látky, ako lecitín).

Miera prídavkov týchto aditív je rozličná vzhľadom na rôzne aktívne zložky a ich množstvo, ale je všeobecnou snahou modelovať fyziologické podmienky v nose (izotonické k nosnému exudátu). Rozsah osmotického tlaku má zodpovedať všeobecne 0,2 až 4 % hmotn. fyziologického roztoku, výhodnejšie 0,5 až 2 % hmotn. fyziologického roztoku a ešte výhodnejšie 0,9 až 1,5 % hmotn. fyziologického roztoku.

Vodná suspenzia na nosné podanie sa podľa predloženeho vynálezu výhodne pripravuje v rozsahu pH všeobecne používanom na nosné kvapky, t. j. pH 5 až 7.

Vodná suspenzia na nosné podanie sa podľa predloženeho vynálezu pripravuje v rozsahu osmotického tlaku všeobecne používanom na nosné podanie, všeobecne 140 až 1140 mOsm, výhodnejšie 200 až 870 mOsm a ešte výhodnejšie 280 až 310 mOsm.

Vodná suspenzia na nosné podanie sa podľa predloženeho vynálezu výhodne pripravuje v takom rozsahu viskozity, aby sa dobre zadržala v nosnej dutine a po podaní nevykvapkávala z nosnej dierky, všeobecne 400 až 3000 mPa.s (400 až 3000 cP), výhodnejšie 1000 až 1600 mPa.s (1000 až 1600 cP) a ešte výhodnejšie 1200 až 1450 mPa.s (1200 až 1450 cP).

Vodná suspenzia na nosné podanie sa podľa predloženeho vynálezu môže vyrábať všeobecne známou technológiou. Môže byť vyrábaná metódou opísanou v Predpisových smerniciach IX redigovaných japonskou spoločnosťou farmaceutov (str. 128 až 129, Yakuji Nippo, Ltd.).

Vodná suspenzia na nosné podanie môže byť podľa predloženeho vynálezu aplikovaná spôsobmi všeobecne používanými na známe nosné kvapky, napr. sprejom alebo kvapkadlom. Na terapiu alergickej alebo vasomotorickej rinitídy predstavuje dávkovanie a aplikácia u dospelého pacienta v prípade spreja vdýchnutie 1 až 2 vstrekov z dýzy nosného rozprašovača jeden či dvakrát denne, aj keď to tiež závisí od veku, telesnej hmotnosti a stavu pacienta. Na terapiu alergickej rinitídy predstavuje odporúčané dávkovanie a aplikácia u dospelého pacienta pri použití kvapkadla 2 až 3 kvapky vodnej suspenzie, ktorá obsahuje 0,05 až

3,0 % hmotn. alebo výhodnejšie 0,1 až 1,5 % hmotn. loteprednol etabonátu, do nosnej dierky v stoji alebo v sede so zakloneným krkom s frekvenciou 1 až 2-krát denne.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Nasledujúce príklady uskutočnenia a pokusov sú určené na ďalší opis vynálezu a dokumentáciu jeho dopadu. Malo by však byť jasné, že sú ilustrované a nemali by byť chápané ako vymedzenie rozsahu tohto vynálezu.

Príklad 1

Predpis

Loteprednol etabonát	0,5 g
Koncentrovaný glycerín	2,6 g
Polysorbát 80	0,2 g
Zmes mikrokryštalickej celulózy so sodnou soľou karmelózy	2,0 g
Kyselina citrónová	podľa potreby
Benzalkóniumchlorid	0,005 g
Čistená voda na doplnenie na	100 g (pH 5,5)

Postup

Homogenizačným miešadlom (6000 otáčok za minútu) bolo 30 minút miešaných 90 g čistenej vody, 0,5 g loteprednol etabonátu, 2,6 g koncentrovaného glycerínu, 0,5 ml 1 % roztoku benzalkóniumchloridu a 0,2 g polysorbátu 80. K tejto zmesi boli pridané 2,0 g zmesi mikrokryštalickej celulózy so sodnou soľou karmelózy („Avicel RC-A591 NF“, výrobca Asahi Chemical Industry Co., Ltd.) a celá zmes bola miešaná miešadlom (750 otáčok za minútu) ďalších 60 minút. Nasledovala úprava pH na hodnotu 5,5 pridaním vhodného množstva kyseliny citrónovej a rovnako čistenej vody. Zmes bola ďalej miešaná 10 minút a poskytla 100 g vodnej suspenzie (a). Viskozita suspenzie meraná viskozimetrom typu BL (rýchlosť otáčania: 30 otáčok za minútu, adaptér č. 3, výrobca Tokimech Co., Ltd.) bola 1160 mPa.s (1160 cP).

Príklad 2

Predpis

Loteprednol etabonát	0,5 g
Koncentrovaný glycerín	2,6 g
Polysorbát 80	0,2 g
Zmes mikrokryštalickej celulózy so sodnou soľou karmelózy	3,0 g
Kyselina citrónová	podľa potreby
Benzalkóniumchlorid	0,005 g
Čistená voda na doplnenie na	100 g (pH 5,5)

Rovnakým postupom, ktorý bol uvedený v príklade 1, bolo pripravené 100 g vodnej suspenzie (b) na nosné podanie. Viskozita suspenzie bola 1380 mPa.s (1380 cP).

Príklad 3

Predpis

Loteprednol etabonát	1,0 g
Koncentrovaný glycerín	2,6 g
Polysorbát 80	0,2 g
Zmes mikrokryštalickej celulózy so sodnou soľou karmelózy	3,0 g
Kyselina citrónová	podľa potreby
Benzalkóniumchlorid	0,005 g
Čistená voda na doplnenie na	100 g (pH 5,5)

Rovnakým postupom, ktorý bol uvedený v príklade 1, bolo pripravené 100 g vodnej suspenzie (c) na nosné podanie. Viskozita suspenzie bola 1440 mPa.s (1440 cP).

Príklad 4

Predpis

Loteprednol etabonát	0,5 g
Propylénglykol	2,0 g
Oxyetylenát na baze hydrogenovaného ricínového oleja 60	0,2 g
Zmes mikrokryštalickej celulózy so sodnou soľou karmelózy	3,0 g
Kyselina fosforečná	podľa potreby
Benzalkóniumchlorid	0,005 g
Čistená voda na doplnenie na	100 g (pH 5,5)

Rovnakým postupom, ktorý bol uvedený v príklade 1, bolo pripravené 100 g vodnej suspenzie (d) na nosné podanie. Viskozita suspenzie bola 1340 mPa.s (1340 cP).

Príklad 5

Test pocitu z použitia

Vodné suspenzie (a) až (d) pripravené v príkladoch 1 až 4 a vodná suspenzia (e) s hodnotou pH 5,5, ktorých zloženie je až na absenciu zmesi mikrokryštalickej celulózy so sodnou soľou karmelózy zhodná so suspenziou (a), boli použité ako skúšobné liečivá.

Každá z uvedených suspenzií (a) až (e) bola naplnená do 8 ml nosných sprejov. Päť dobrovoľníkov bolo inštruovaných, aby si do svojich nosných otvorov vstrekli 70 µl tejto vodnej suspenzie a vyhodnotili pocit z použitia. Výsledky sú zhrnuté v tabuľke I.

Tabuľka I

Suspenzia	Výsledok
(a)	Žiadny z dobrovoľníkov nehlásil ani kvapkanie z nosa, ani dráždenie
(b)	Žiadny z dobrovoľníkov nehlásil ani kvapkanie z nosa, ani dráždenie
(c)	Žiadny z dobrovoľníkov nehlásil ani kvapkanie z nosa, ani dráždenie
(d)	Žiadny z dobrovoľníkov nehlásil ani kvapkanie z nosa, ani dráždenie
(e)	Všetci dobrovoľníci hlásili neprijemnosti s kvapkaním z nosa po aplikácii

Príklad 6

Test stability suspenzie

Vodné suspenzie (a) až (e) pripravené, ako je uvedené, boli naplnené do polyetylénových nádob (8 ml) na nosné podanie. Homogenita každej suspenzie bola vyhodnocovaná bezprostredne po príprave, po siedmich dňoch od prípravy a po troch mesiacoch skladovania pri 25 °C. Výsledky sú zhrnuté v tabuľke II.

Tabuľka II

Suspenzia	Bezprostredne po príprave	7 dní	3 mesiace
(a)	Žiadne plávajúce kryštály, vodná fáza bola úplne homogénna	Žiadne plávajúce kryštály, vodná fáza bola úplne homogénna	Žiadne plávajúce kryštály, vodná fáza bola úplne homogénna
(b)	dtto	dtto	dtto
(c)	dtto	dtto	dtto
(d)	dtto	dtto	dtto
(e)	Niekoľko kryštálov plávalo na vodnej fáze	Ďalšie hodnotenie nebolo vykonávané vzhľadom na to, že niekoľko kryštálov plávalo na vodnej fáze bezprostredne po príprave	Ďalšie hodnotenie nebolo vykonávané vzhľadom na to, že niekoľko kryštálov plávalo na vodnej fáze bezprostredne po príprave

Priemyselná využiteľnosť

Vodná suspenzia na nosné podanie podľa predloženého vynálezu zostáva stabilná po dlhú časovú dobu bez náznakov agregácie, kryštalizácie alebo usadzovania častíc aktívnej zložky loteprednol etabonátu. Navyše je po vstreknutí do nosných dierok zadržovaná na povrchu sliznice a neodkvapkáva. Ďalej táto suspenzia nevyvoláva dráždivú odpoveď a ponúka veľmi uspokojivý pocit z použitia.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Vodná suspenzia na nosné podanie, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že obsahuje loteprednol etabonát a zmes mikrokryštalickej celulózy so sodnou soľou karmelózy.
2. Vodná suspenzia na nosné podanie podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že obsahuje 0,05 až 3 % hmotn. loteprednol etabonátu a 0,5 až 10 % hmotn. zmesi mikrokryštalickej celulózy so sodnou soľou karmelózy.
3. Vodná suspenzia na nosné podanie podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že obsahuje 0,1 až 1,5 % hmotn. loteprednol etabonátu a 1 až 5 % hmotn. zmesi mikrokryštalickej celulózy so sodnou soľou karmelózy.
4. Vodná suspenzia na nosné podanie podľa nárokov 1 až 3 na liečenie zápalu alebo alergie.
5. Použitie loteprednol etabonátu a zmesi mikrokryštalickej celulózy so sodnou soľou karmelózy podľa nárokov 1 až 3 na prípravu vodnej suspenzie na nosné podanie na liečenie zápalu alebo alergie.

Koniec dokumentu