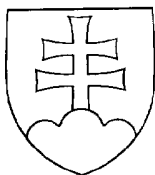


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

- (21) Číslo prihlášky: **495-96**
(22) Dátum podania: **20.10.94**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **9321876.6, 9322288.3**
(32) Dátum priority: **22.10.93, 29.10.93**
(33) Krajina priority: **GB, GB**
(40) Dátum zverejnenia: **05.02.97**
(45) Dátum zverejnenia udelenia vo Vestníku: **08.10.99**
(86) Číslo PCT: **PCT/US94/12026, 20.10.94**

(11) Číslo dokumentu:

280 222

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl⁶:

A 61K 7/00
A 61K 31/415
A 61K 31/47

(73) Majiteľ patentu: **SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION, Philadelphia, PA, US;**

(72) Pôvodca vynálezu: **Zimmerman Harvey Lee, Bristol, TN, US;**

(54) Názov vynálezu: **Farmaceutický alebo veterinárny prostriedok**

(57) Anotácia:

Farmaceutický alebo veterinárny prostriedok obsahuje krémový základ a terapeutické činidlo, ktorým je vápenatá soľ mupirocínu alebo jej dihydrát. Krémový základ obsahuje 45 až 60 % hmotnostných minerálneho oleja; 5 až 15 % hmotnostných jedného alebo viacerých mastných alkoholov alebo esterov mastných kyselín; 4 až 8 % hmotnostných polyoxyetyléneterového alebo esterového surfaktantu a 20 až 35 % hmotnostných vody.

Oblasť techniky

Farmaceutický alebo veterinárny prostriedok obsahujúci krémový základ, ktorý ďalej obsahuje minerálny olej, jeden alebo viac mastných alkoholov alebo esterov mastných kyselín, polyoxyetylénéter alebo esterový surfaktant a vodu.

Predkladaný vynález sa zameriava na nové prípravky na použitie ako nosiče terapeutických zlúčenín. Najmä sa zaoberá takzvanými "krémami" používanými ako vehikulum na povrchovú aplikáciu účinných terapeutických činidiel, ako sú antibiotiká.

Doterajší stav techniky

V EP-A-0 069 423 (Gist-Brocades) sú opísané tzv. "mastné krémy" pre povrchové farmaceutické prostriedky, ktoré obsahujú 50 až 80 % hmotnostných mastných látok, 1,5 až 5 % hmotnostných hydrofilného, neiónového surfaktantu a terapeutické činidlá. Výhodné prostriedky obsahujú cetylstearylalkohol, tekutý parafín, biely mäkký parafín a cetomacrogol 1000.

V EP-A-0 251 434 (Beecham Group) sú opísané medzi inými rôzne krémové prostriedky obsahujúce antibiotikum mupirocín. Jeden z nich obsahuje 1 až 3 % hmotnostné mupirocín (alebo jeho soli), 25 až 60 % hmotnostných tekutého parafínu, 20 až 50 % hmotnostných vody a 3 až 30 % hmotnostných emulgátora. V príklade 6 vynálezu sa opisuje krém obsahujúci tekutý parafín (42 %), stearylalkohol (16,4 %) a cetomacrogol 1000 (3,6 %).

Povrchové antibakteriálne prostriedky obsahujúce mupirocín sú vo Veľkej Británii dostupné na trhu od firmy Beechem Research Laboratories pod obchodnými názvami Bactroban masť a Bactroban Nasal. Prvý uvedený produkt je masť obsahujúca polyetylén glykolový základ rozpustný vo vode, kým druhý produkt obsahuje vápenatú soľ mupirocínu v masťovom základe z bieleho mäkkého parafínu s obsahom glycerínesteru.

Podstata vynálezu

V širokej škále prostriedkov opísaných, bola nájdená úzka skupina prostriedkov, ktoré majú zlepšené kozmetické vlastnosti, v porovnaní s prvotnými prostriedkami.

Podľa predkladaného vynálezu sa poskytuje farmaceutický alebo veterinárny prostriedok, obsahujúci krémový základ a terapeutické činidlo, ktorým je vápenatá soľ mupirocínu alebo jej dihydrát v množstve 1 až 3 % hmotnostných. Krémový základ obsahuje:

45 až 60 %, výhodne 50 až 55 % hmotnostných minerálneho oleja;

5 až 15 %, výhodne 5 až 10 % hmotnostných jedného alebo viacerých mastných alkoholov alebo esterov mastných kyselín;

4 až 8 %, výhodne 5 až 7 % hmotnostných polyoxyetylénéterového alebo esterového surfaktantu a

20 až 35 %, výhodne 25 až 35 % hmotnostných vody.

Percentá v uvedenom prostriedku sa vzťahujú na celkovú hmotnosť prostriedku.

Minerálny olej a mastný alkohol alebo ester spolu vhodne predstavujú 50 až 75 %, výhodne 55 až 70 %, výhodnejšie 55 až 65 % hmotnostných prostriedku. Výhodne

je pomer minerálneho oleja k mastnému alkoholu alebo esteru v rozmedzí od 1 : 3 do 1 : 12, výhodne od 1 : 5 do 1 : 11, podľa hmotnosti.

Terapeutickým činidlom môže byť akékoľvek činidlo účinné pri povrchovej aplikácii. Ako antibiotikum vhodné na povrchovú aplikáciu možno zvlášť spomenúť mupirocín, hlavne jeho vápenatú soľ, najmä vo forme dihydrátu. Mupirocín alebo jeho soľ sa vhodne nachádzajú v prostriedku v 1 až 3 % hmotnostných, bežne asi v 2 % (vyjadrené ako hmotnosť voľnej kyseliny).

Termín "minerálny olej", v tomto prípade predstavuje ktorýkoľvek olej vhodný na použitie v povrchovom farmaceutickom alebo veterinárnom prostriedku a zahŕňa minerálny olej USP, svetlý minerálny olej NF, tekutý parafín BP a svetlý tekutý parafín BP. Zvlášť vhodný je minerálny olej známy ako minerálny olej USP.

Ako mastný alkohol alebo ester možno použiť ktorúkoľvek z látok bežne používaných vo farmaceutických alebo veterinárnych prostriedkoch, ako sú stearylalkohol, cetylalkohol, cetylstearylalkohol, myristylalkohol a glycerínmonostearát. Vhodné je použitie zmesi stearylalkoholu a cetylalkoholu.

Ester polyoxyetylénu alebo alkohol použitý v tomto vynáleze má funkciu neiónového surfaktantu. Ako bolo naznačené v citovanom EP-A-O 069 423, mohlo by byť výhodné, aby surfaktant mal hodnotu HLB 14 alebo viac. Výhodné látky zahŕňajú monocetyléry polyoxyetylén glykolu, ako je napríklad látka predávaná pod obchodným názvom Cetomacrogol 1000 a monostearáty polyoxyetylén sorbitanu, ako je napríklad látka predávaná pod obchodným názvom Polysorbát 60 alebo monooleáty polyoxyetylén sorbitolu predávané pod obchodným názvom Tween 80.

Prípravok podľa tohto vynálezu môže tiež zahŕňať malé množstvá bežných aditív, akými sú modifikátory viskozity, napríklad xantánová živica v množstve asi 0,2 % hmotn. a konzervačné látky, ako fenoxyetanol alebo benzylalkohol vrátane ich zmesí. Tiež môže byť pre niektoré terapeutické činidlá nevyhnutné, aby bol pridaný pufer na udržanie vhodného pH. Výhodné prostriedky v predkladanom vynáleze obsahujú 50 až 55 % hmotnostných minerálneho oleja, výhodne minerálneho oleja USP; 5 až 10 % hmotnostných mastného alkoholu alebo esteru, výhodne cetylalkoholu alebo stearylalkoholu alebo ich zmesí; 5 až 7 % hmotnostných polyoxyetylénéterového alebo esterového surfaktantu, výhodne monocetyléry polyetylén glykolu, ako je cetomacrogol 1000; 25 až 35 % hmotnostných vody a 1 až 3, výhodne asi 2 % hmotnostné (vyjadrené ako hmotnosť voľnej kyseliny) vápenatej soli mupirocínu, najmä jeho soli vo forme dihydrátu.

Krémový základ možno pripraviť bežnými technikami, dobre známymi odborníkom v oblasti. Vo všeobecnosti vhodný postup zahŕňa zmiešanie rôznych zložiek krému v primeraných pomerných množstvách, v akomkoľvek ľubovoľnom poradí a potom, v prípade potreby, sa upraví pH na požadovanú hodnotu. Napríklad zložky základu možno zmiešať pri zvýšenej teplote, napríklad pri 60 až 70 °C, kým sa nevytvorí emulzia. Terapeutické činidlo možno pridať po vychladnutí z emulgovaného krémového základu alebo počas miešania, ak je toto činidlo stabilné proti použitým teplotám.

Prostriedky podľa vynálezu sú určené na farmaceutické alebo veterinárne použitie. Prostriedky možno v prípade potreby poskytnúť v sterilnej podobe, zavedením bežného sterilizačného kroku do spomenutého postupu. Alternatív-

ne možno sterilné zložky zmiešať za aseptických podmienok.

Z ďalšieho aspektu predkladaný vynález poskytuje farmaceutické alebo veterinárne prostriedky na použitie v terapii.

Na doplnenie, v ďalšom aspekte tohto vynálezu, krémový základ *per se*, ako je opísaný, môže byť použitý bez prítomnosti terapeutického činidla ako hydratačný krém alebo emolienium.

Nasledujúce príklady predstavujú prostriedky v súlade s vynálezom.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

	% hmotnostné
minerálny olej USP	54,9
monocetyléter* polyetylénglykolu (1000)	5,0
stearylalkohol NF	3,5
cetylalkohol NF	3,5
cenoxyetanol	0,5
vápenatá soľ mupirocínu	2,4
xantánová živica	0,2
purifikovaná voda	30,0

Príklad 2

	% hmotnostné
minerálny olej USP	51,9
monocetyléter polyetylénglykolu (1000)	6,0
stearylalkohol NF	3,5
cetylalkohol NF	3,5
fenoxyetanol	0,5
benzylalkohol	1,0
vápenatá soľ mupirocínu	2,4
xantánová živica	0,2
purifikovaná voda	31,0

Príklad 3

	% hmotnostné
minerálny olej USP	50,9
monocetyléter polyetylénglykolu (1000)	6,0
stearylalkohol NF	3,5
cetylalkohol NF	3,5
fenoxyetanol	0,5
benzylalkohol	1,0
vápenatá soľ mupirocínu	2,4
xantánová živica	0,2
purifikovaná voda	32,0

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Farmaceutický alebo veterinárny prostriedok obsahujúci krémový základ a terapeutické činidlo, ktorým je vápenatá soľ mupirocínu alebo jej dihydrát v množstve 1 až 3 % hmotnostných, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že krémový základ obsahuje:
45 až 60 % hmotnostných minerálneho oleja;
5 až 15 % hmotnostných jedného alebo viacerých mastných alkoholov alebo esterov mastných kyselín;
4 až 8 % hmotnostných polyoxyetyléneterového alebo esterového surfaktantu a
20 až 35 % hmotnostných vody.

2. Farmaceutický alebo veterinárny prostriedok podľa nároku 1, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje 50 až 55 % hmotnostných minerálneho oleja.

3. Farmaceutický alebo veterinárny prostriedok podľa nároku 1 alebo 2, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje 5 až 10 % hmotnostných jedného alebo viacerých mastných alkoholov alebo esterov mastných kyselín.

4. Farmaceutický alebo veterinárny prostriedok podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 3, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že v ňom mastné alkoholy sú zmesou stearylalkoholu a cetylalkoholu.

5. Farmaceutický alebo veterinárny prostriedok podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 4, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje 5 až 7 % hmotnostných polyoxyetyléneterového alebo esterového surfaktantu.

6. Farmaceutický alebo veterinárny prostriedok podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 5, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že surfaktantom je monocetyléter polyetylénglykolu.

7. Farmaceutický alebo veterinárny prostriedok podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 6, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje 25 až 35 % hmotnostných vody.

8. Farmaceutický alebo veterinárny prostriedok podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 7, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že ďalej obsahuje konzervačnú látku vybratú z fenoxyetanolu alebo benzylalkoholu alebo z ich zmesi.

9. Farmaceutický alebo veterinárny prostriedok podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 8, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že ďalej obsahuje modifikátor viskozity.

10. Farmaceutický alebo veterinárny prostriedok podľa nároku 9, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že modifikátor viskozity je xantánová živica.

11. Farmaceutický alebo veterinárny prostriedok podľa nároku 10, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že množstvo xantánovej živice v prostriedku je 0,2 % hmotnostných.

12. Farmaceutický alebo veterinárny prostriedok podľa nároku 1, 8 až 11, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje 2,4% hmotn. dihydrátu vápenatej soli mupirocínu, 50,9 % hmotn. minerálneho oleja, 6 % hmotn. monocetyléter polyetylénglykolu, 3,5 % hmotn. stearylalkoholu, 3,5 % cetylalkoholu, 0,5 % hmotn. fenoxyetanolu, 1 % hmotn. benzylalkoholu, 0,2 % hmotn. xantánovej živice a 32 % hmotn. purifikovanej vody.

13. Farmaceutický alebo veterinárny prostriedok podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov na použitie ako liečivo.

Koniec dokumentu
