



(19) **HU**

MAGYAR KÖZTÁRSASÁG
Magyar Szabadalmi Hivatal

(11) Lajstromszám: **223 840**

(13) **B1**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 97 01928**

(22) A bejelentés napja: **1995. 10. 26.**

(40) A közzététel napja: **1998. 03. 02.**

(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlöny és Védjegyértesítőben: **2005. 02. 28.**

(51) Int. Cl.7: **A 61 K 31/435**

A 61 K 9/107

A 61 K 31/445

A 61 K 31/55

A 61 K 47/10

A 61 P 37/00

(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:

PCT/EP 95/04208

(87) A nemzetközi közzétételi szám: **WO 9613249**

(30) Elsőbbségi adatok:

9421612.4 **1994. 10. 26.** **GB**

9422306.2 **1994. 11. 04.** **GB**

9503553.1 **1995. 02. 22.** **GB**

(72) Feltalálók:

Jackman, Martin, Bazel (CH);

Popp, Xue-Ping, Bazel (CH);

Richter, Friedrich, Grenzach-Wyhlen (DE);

Schmook, Fritz, Bécs (AT)

(73) Jogosult:

Novartis AG, Bazel (CH)

(74) Képviselő:

**ifj. Szentpéteri Ádám, S. B. G. & K. Szabadalmi
Ügyvivői Iroda, Budapest**

(54)

Makrolidot tartalmazó gyógyászati kompozíciók

(57) Kivonat

A találmány tárgya helyileg alkalmazható kompozíciók emulzió alakjában. A kompozíciók egy, az FK506 osztályba tartozó vegyületet, az FK506 osztályba tartozó vegyület oldószereként egy fiziológiailag elfogadható, legfeljebb 8 szénatomot tartalmazó alkándiol, éterdiolt

vagy diéter-alkoholt, egy telítetlen zsíralkoholt és vizet tartalmaznak.

A találmány tárgyához tartozik a készítmények előállítására és a fenti készítmények stabilizálása is zsíralkohol felhasználásával.

HU 223 840 B1

A találmány helyileg alkalmazható gyógyászati kompozíciókra vonatkozik, amelyek egy FK506 osztályba tartozó makrolidot tartalmaznak.

Az FK506 egy ismert makrolid antibiotikum, amelyet a 9993-as *Streptomyces tsukubaensis* termel. Ez a vegyület hatásos immunoszuppresszáns anyag is. Az FK506 szerkezetét a Merck Index 11. kiadásának függeléke A5 tételként adja meg. Az FK506 előállítás módjait a 184 162 számú európai szabadalmi leírás ismerteti.

Az FK506-nak számos olyan származéka, antagonistája, agonistája és analógja ismert, amely megtartja a vegyület alapszerkezetét és legalább egyet a biológiai (például immunológiai) tulajdonságai közül. Ezeket a vegyületeket számos publikáció ismerteti, például az EP 184 162 számú, az EP 315 978 számú, az EP 323 042 számú, az EP 423 714 számú, az EP 427 680 számú, az EP 465 426 számú és az EP 474 126 számú európai szabadalmi leírások, a WO 91/13889 és a WO 91/19495 számú nemzetközi közrebocsátási iratok, az EP 484 936 számú, az EP 532 088 számú, az EP 532 089 számú, az EP 569 337 számú és az EP 626 385 számú európai szabadalmi leírások, a WO 93/5059 számú nemzetközi közrebocsátási iratok és hasonlóak. Ezeket a vegyületeket összefoglalva mint az FK506 osztály vegyületeit szokás megnevezni.

Az is ismert (például az EP 315 978 számú és az EP 474 126 számú európai szabadalmi leírásból), hogy az FK506 osztály vegyületei rendkívül hasznosak gyulladásszerű és hiperproliferációs bőrbetegségek, valamint immunológiai alapú betegségek bőrön megnyilvánuló megjelenéseinek a helyi kezelésében.

Az FK506 osztályba tartozó vegyületet, valamint a vegyület oldódását lehetővé tevő, szolubilizáló és adszorpciót elősegítő anyagokat tartalmazó kenőcsöket ismertet az EP 474 126 számú európai szabadalmi leírás. Szolubilizáló és adszorpciót elősegítő anyagként különböző szerves oldószereket javasolnak. Az ebben az európai szabadalmi leírásban kinyilvánított kompozíciók azonban olajalapúak, és nem tartalmaznak vizet.

Vizet tartalmazó kompozíciókat ismertetnek a szakirodalomban, és az FK506 csoportba tartozó vegyületeket finom szuszpenziókként is előállították (EP 484 936, EP 483 842 számú európai szabadalmi leírás és a JP 6183970 számú szabadalmi leírás).

Meglepő módon azt találtuk, hogy az FK506 osztályba tartozó vegyületeket stabil emulziókként is lehet formulálni. A vizes fázist tartalmazó emulziókból a hatóanyag sokkal könnyebben jut ki, mint az olajalapú kompozíciókból, és ezért az ilyen emulziókat a kezelt személyek sok esetben jobban tűrik.

Ennek megfelelően a találmány helyileg alkalmazható (topikális) kompozíciókra vonatkozik emulzió alakjában, amelyek egy, az FK506 osztályba tartozó vegyületet, továbbá az FK506 osztályba tartozó vegyület oldószereként legfeljebb 8 szénatomot tartalmazó, fiziológiailag elfogadható alkándiolt, éterdiolt vagy diéter-alkoholt, továbbá egy telítetlen zsíralkoholt és vizet tartalmaznak.

Ez a topikális kompozíció hatásos, a bőr jól tűri, és rendkívül, de legalább kielégítő mértékben stabil.

Ebben a leírásban az „FK506 osztályba tartozó vegyület” kifejezésen olyan vegyületet értünk, amely ugyanolyan alapszerkezettel rendelkezik, mint az FK506, és amely az FK506 biológiai tulajdonságai (például immunoszuppresszív tulajdonságai) közül legalább egyvel rendelkezik. A vegyület szabad bázis alakban vagy gyógyászatilag elfogadható savaddíciós só alakjában lehet. Az FK506 osztályba tartozó vegyületek például az (I) általános képletű vegyületeket említjük meg – ahol a képletben

az R_1 és R_2 , R_3 és R_4 vagy R_5 és R_6 párok jelentése egymástól függetlenül (a) hidrogénatompár, de R_2 alkilcsoport is lehet, vagy (b) egy második kötés azon szénatomok között, amelyekhez kapcsolódnak;

R_7 jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport, védett hidroxilcsoport, formil-oxi-csoport vagy alkoxycsoport, vagy R_7 R_1 -gyel együtt egy oxocsoportot képez;

R_8 és R_9 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy hidroxilcsoport;

R_{10} jelentése hidrogénatom, alkilcsoport, egy vagy több hidroxilcsoporttal szubsztituált alkilcsoport, alkenilcsoport, egy vagy több hidroxilcsoporttal szubsztituált alkenilcsoport, vagy egy oxocsoporttal szubsztituált alkilcsoport;

X_1 jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport;

X_2 jelentése hidrogénatom; vagy

X_1 és X_2 együtt egy oxocsoportot vagy $-CH_2O-$ csoportot képez;

Y_1 jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport;

Y_2 jelentése hidrogénatom; vagy

Y_1 és Y_2 együttes jelentése oxocsoport, $N-NR_{11}R_{12}$ vagy $N-OR_{13}$ általános képletű csoport;

R_{11} és R_{12} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkilcsoport, arilcsoport vagy tozilcsoport;

R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} , R_{19} , R_{22} és R_{23} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport;

R_{24} jelentése adott esetben szubsztituált gyűrűrendszer, amely egy vagy több heteroatomot tartalmazhat;

n jelentése 1, 2 vagy 3; vagy

Y_1 , Y_2 , R_{10} és R_{23} azokkal a szénatomokkal együtt, amelyekhez kapcsolódnak, telített vagy telítetlen 5 vagy 6 tagú, nitrogénatomot, kénatomot és/vagy oxigénatomot tartalmazó heterociklusos gyűrűt képeznek, amely adott esetben szubsztituálva lehet egy vagy több alkilcsoporttal, hidroxilcsoporttal, alkoxycsoporttal, benzilcsoporttal, $-CH_2Se(C_6H_5)$ -csoporttal vagy olyan alkilcsoporttal, amely egy vagy több hidroxilcsoporttal van szubsztituálva –

szabad bázis vagy savaddíciós só alakjában.

Az R_{24} szubsztituens előnyös jelentése

(a) 3,4-dioxo-ciklohexil-csoport;

(b) 3- $R_{20}4$ - R_{21} -ciklohexil-csoport, amelyben R_{20} jelentése hidroxilcsoport, alkoxycsoport vagy $-OCH_2OCH_2CH_2OCH_3$ -csoport lehet, és R_{21} jelentése hidroxilcsoport, $-OCN$, alkoxycsoport,

–OCH₂OCH₂CH₂OCH₃-csoport, védett hidroxilcsoport, klóratom, brómatom, jódatom, metil-tio-metoxi-csoport, izobutanoil-oxi-csoport, amino-oxalil-oxi-csoport, azidocsoport, p-tolil-oxi-tiokarbonil-oxi-csoport vagy R₂₅R₂₆ CHCOO– általános képletű csoport lehet, amelyben R₂₅ jelentése adott esetben védett hidroxilcsoport vagy adott esetben védett aminocsoport, és R₂₆ jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport, vagy pedig R₂₀ és R₂₁ együtt egy epoxidgyűrűben egy oxigénatomot képez; vagy

(c) 5 vagy 6 tagú cikloalkilcsoport, amely adott esetben szubsztituált lehet.

R₂₄ jelentése például ciklopentilcsoport, amely szubsztituálva van metoxi-metil-csoporttal, adott esetben védett hidroxil-metil-csoporttal, acil-oxi-metil-csoporttal (amelyben az acilcsoport adott esetben tartalmazhat egy dimetil-amino-csoportot, amely kvaternizált lehet, vagy egy karboxilcsoportot, amely észterezett lehet) vagy egy vagy több aminocsoporttal és/vagy hidroxilcsoporttal, amelyek védettek lehetnek, vagy amino-oxalil-oxi-metil-csoporttal. R₂₄ előnyös példája a 2-formil-ciklopentil-csoport.

Előnyös alkilcsoportokat, alkenilcsoportokat, arilcsoportokat, védőcsoportokat és acilcsoportokat az EP 484 936 számú európai szabadalmi leírás ismerteti.

A találmány szerinti kompozíciókban felhasznált makrolid előnyösen immunszuppresszív tulajdonságokkal rendelkezik. A makrolid lehet rapamicin vagy olyan O-szubsztituált származék, amelyben a 40-es helyzetű, A képletű hidroxilcsoportot – amelyet a WO 95/16691 számú nemzetközi közrebocsátási irat (amelyet a leírásba hivatkozásként iktatunk be) 1. oldalán ábrázolnak – –OR₁ csoport helyettesíti – ahol R₁ jelentése hidroxil-alkil-csoport, hidroalkoxil-alkil-csoport, acil-amino-alkil-csoport vagy amino-alkil-csoport. Ilyen makrolid példáiként a 40-O-(2-hidroxi)-etil-rapamicint, a 40-O-(3-hidroxi)-propil-rapamicint, a 40-O-[2-(2-hidroxi)-etoxi]-etil-rapamicint és a 40-O-(2-acetamino-etil)-rapamicint említjük. Ezeket az O-szubsztituált származékokat olyan módon lehet előállítani, hogy a rapamicint (vagy a dihidro- vagy a dezoxo-rapamicint) megfelelő reakciókörülmények között egy kilépőcsoporthoz kapcsolódó szerves csoporttal (például RX általános képletű vegyülettel – ahol R jelentése olyan szerves csoport, amelyet O-szubsztituensként kívánunk alkalmazni, így alkilcsoport, arilcsoport vagy benzilcsoport, míg X a kilépőcsoport, így CCl₃C(NH)O vagy CF₃SO₃) reagáltatjuk megfelelő reakciókörülmények között. A reakciókörülmények savasak vagy semlegesek lehetnek, például savszerű trifluor-metánszulfonsav, kámforszulfonsav, p-toluolszulfonsav vagy azok megfelelő piridiniumsói vagy szubsztituált piridiniumsói jelenlétében, amikor X jelentése CCl₃C(NH)O, vagy pedig egy bázisszerű vegyület, így piridin, szubsztituált piridin, diizopropil-etilamin vagy pentametil-piperidin jelenlétében, amikor X jelentése CF₃SO₃-csoport.

Előnyös vegyület a 40-O-(2-hidroxi)-etil-rapamicin (a továbbiakban A vegyület), amelyet a WO 94/09010 számú nemzetközi közrebocsátási irat ismerteti.

Az FK506 osztályba tartozó vegyületek egyik előnyös képviselőjét ismerteti az EP 427 680 számú európai szabadalmi leírás, például a 66a vegyületet (amelyet 33-epiklór-33-dezoxi-aszkomicinnek is neveznek), amelyet a továbbiakban B vegyületnek nevezünk. Az FK506 osztályba tartozó további előnyös vegyületeket az EP 465 426 számú, az EP 569 337 számú és az EP 626 385 számú európai szabadalmi leírások ismertetik; így például az EP 569 337 számú európai szabadalmi leírás 6d) példája ismerteti a továbbiakban C vegyületnek és az EP 626 385 számú európai szabadalmi leírás 8. példája ismerteti a továbbiakban D vegyületnek nevezett vegyületet.

Az FK506 osztályba tartozó vegyületek oldására alkalmas alkándiol oldószerek közül megnevezzük a propilénlikolt (1,2-propándiolt), a butilénlikolt, a 2-etil-1,3-hexándiolt, a hexilénlikolt (2-metil-2,4-pentándiolt) és hasonlókat. Az éterdiol oldószerek példáiként a dipropilénlikolt, a dietilénlikolt és hasonlókat nevezünk meg. A diéter-alkohol oldószerek példáiként a dietilénlikol-monoetil-étert és hasonlókat adjuk meg. Az oldószer előnyösen hexilénlikol lehet. Az oldószer előnyösen kb. 5 tömeg/tömeg%-tól 50 tömeg/tömeg% mennyiségben, még előnyösebben 5–20 tömeg/tömeg% mennyiségben, és legelőnyösebben 5–10 tömeg/tömeg% mennyiségben van jelen az emulzióban.

Az emulzió olajos fázisa kb. 20–80 tömeg/tömeg%, előnyösebben 25–75 tömeg/tömeg% és még előnyösebben 35–65 tömeg/tömeg% mennyiségben van jelen a kompozícióban. Az emulzió „olaj a vízben” típusú vagy „víz az olajban” típusú lehet. Az „olaj a vízben” típusú emulzió emulziógél alakjában (ebben az esetben a folytonos vizes fázist polimer sűrítővel lehet sűríteni) vagy krém alakjában lehet.

A telítetlen zsíralkohol az emulzió olajfázisának részét képezheti, és előnyösen egy lanolin-alkohol vagy egy 16–18 szénatomos zsíralkohol lehet; előnyösebben oleil-alkohol vagy elaidin-alkohol lehet, bár az oleil-alkohol különösen előnyös. A kompozíció előnyösen elegendő mennyiségben tartalmaz telítetlen zsíralkoholt, hogy ezáltal elősegítsük az FK506 osztályba tartozó vegyület felszívódását a bőrbe. Ennek a vegyületnek a mennyisége előnyösen mintegy 2–10 tömeg/tömeg% és még előnyösebben 5–10 tömeg/tömeg% lehet.

Az olajos fázis egyéb folyékony olajokat és zsírszerű alapanyagokat tartalmazhat, amelyeket szokásosan használnak helyileg alkalmazott kompozíciókban.

A megfelelő folyékony olajok közül megemlítjük a közepes lánchosszúságú triglicerideket, amelyeket frakcionált növényi olajokból lehet kapni; ilyenek a kaprilsav/kaprinsav trigliceridek. Az ilyen trigliceridek egyik példáját kereskedelmileg lehet kapni Miglyol 812 kereskedelmi néven (amelynek molekulatömege kb. 520, n_D²⁰ törésmutatója közelítőleg 1,448–1,450 és viszkozitása 0,28–0,32 Pa·s). A folyékony olaj közelítőleg 5–60 tömeg/tömeg% mennyiségben, előnyösen 5–15 tömeg/tömeg% mennyiségben lehet jelen az emulzióban.

Megfelelő sűrítőszer lehetnek a szokásos keményítőszer, így cetil-alkohol, cetosztearil-alkohol,

sztearil-alkohol, hidrogénezett ricinusolaj (Cutina HR), sárga viasz, fehér viasz, cetil-észter-vasz, emulgeáló-vasz, mikrokristályos viasz és hasonlók. A sűrítőanyag az emulzióban előnyösen mintegy 2–30 tömeg/tömeg%, előnyösebben 2–10 tömeg/tömeg% mennyiségben van jelen.

A megfelelő zsírszerű alapanyagok közül megemlítjük a természetes viaszt, a vazelint (petróleumzselé, kereskedelmileg petrolátum néven is beszerezhető), sűrű paraffin, gyapjúviasz-alkoholok (például azok, amelyeket Eucerinum vagy Eucerin kereskedelmi néven árusítanak), gyapjúviasz-származékok, triglicerid-vaszok (például azok, amelyeket Softisan 378 néven lehet a kereskedelemben beszerezni) és hasonlók.

A kompozíciók megfelelő emulgeálószereket is tartalmazhatnak, amelyeket az emulziókompozíciókban szokásosan alkalmaznak. Ilyen emulgeálószereket írunk le alpművekben, mint például Fiedler, H. P. „Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete” (A gyógyszerészeti, kozmetikai és rokon területek segédanyagainak lexikona) c. művében (Editio Cantor, D-7960 Aulendorf, Németország) és a „Handbook of Pharmaceutical Excipients” (A gyógyszerészeti segédanyagok kézikönyve) c. könyvben (Joint Publication of the American Pharmaceutical Association, Washington DC, USA and the Pharmaceutical Society of Great Britain, London, UK, 1986).

A megfelelő emulgeálószer példáiként az alábbiakat soroljuk fel:

(a) propilén-glikol-mono- és -dizsír-savészterek, így propilén-glikol-dikaprilát (amelyet kereskedelmileg Miglyol 840 néven lehet kapni), propilén-glikol-dilaurát, propilén-glikol-hidroxi-sztearát, propilén-glikol-izosztearát, propilén-glikol-laurát, propilén-glikol-ricinoleát és propilén-glikol-sztearát;

(b) poli(oxi-etilén)-szorbitán-zsír-savészterek, így mono- és trilauril-, -palmitil-, -sztearil- és -oleil-észterek. A kereskedelmileg kapható észterek példáiként megnevezzük a Tween kereskedelmi néven (lásd: Fiedler, 1300–1304. oldal) és különösen a Tween 60 [poli(oxi-etilén)(20)-szorbitán-monosztearát] és a Tween 80 nevű [poli(oxi-etilén)(20)-szorbitán-monooleát] kereskedelmi termékeket;

(c) poli(oxi-etilén)-zsír-savészterek, például poli(oxi-etilén)-sztearinsav-észterek, amelyeket Myrj kereskedelmi néven ismernek és forgalmazznak (lásd: Fiedler, 834. és 835. oldal), különösen a Myrj 52 [amelynek törésmutatója 25 °C-on (D^{25}) körülbelül 1,1, olvadáspontja körülbelül 40–44 °C és HLB-értéke mintegy 16,9];

(d) poli(oxi-etilén)-poli(oxi-propilén) kopolimerek és blokk-kopolimerek, így a Pluronic, Emkalyx és Poloxamer néven ismert és beszerezhető termékek (lásd: Fiedler, 959. oldal), különösen a Pluronic F68 (amelynek olvadáspontja körülbelül 52 °C és molekulatömege körülbelül 6880–8975) és a Poloxamer 188;

(e) dioktil-szulfoszukcinát vagy di(2-etil-hexil)-szukcinát;

(f) foszfolipidek és különösen lecitinek (lásd: Fiedler, 943. és 944. oldal);

(g) zsíralkoholszulfátok sói, így nátrium-lauril-szulfát és nátrium-cetil-sztearil-szulfát;

(h) szorbitán-zsír-savészterek, így szorbitán-monosztearát és szorbitán-monooleát, amelyek Arlacel 60 kereskedelmi néven kaphatók (HLB-értéke mintegy 4,7 és olvadáspontja mintegy 53 °C) és Span 80 (D^{25} -értéke körülbelül 1, HLB-értéke körülbelül 4,3 és viszkozitása körülbelül 950–1100 cP) kereskedelmi néven kaphatók;

(i) glicerín-monosztearát, amely Imwitor (lásd: Fiedler, 645. oldal) és különösen Imwitor 960 kereskedelmi néven kapható;

(j) polietilén-glikol-glicerín-éterek észterei, amelyeknek legalább egy hidroxilcsoportja van, továbbá alifás 6–22 szénatomos karbonsavak észterei. E vegyületek példáiként megemlítjük a PEG-20 kereskedelmi nevű glicerín-monosztearátot;

(k) természetes glicerínolaj és etilén-oxid reakciótermékei, amelyek példái Cremophor kereskedelmi név alatt kaphatók; ilyen a Cremophor RH 40 (elszappanosítási száma körülbelül 50–60, savszáma <1, n_D^{60} törésmutatója körülbelül 1,453–1,457 és HLB-értéke körülbelül 14–16), a Cremophor RH 60 (elszappanosítási száma körülbelül 40–50, savszáma <1, n_D^{25} törésmutatója körülbelül 1,453–1,457 és HLB-értéke körülbelül 15–17) és a Cremophor EL (elszappanosítási száma körülbelül 65–70, savszáma körülbelül 2, n_D^{25} törésmutatója körülbelül 1,471 és molekulatömege körülbelül 1630). Ilyen célra megfelelnek a Nikkol, Emulgin, Mapeg és Incrocas kereskedelmi nevű különböző tenzidok (lásd Fiedler könyvét);

(l) sztearinsav;

(m) olaj- és viaszalapú emulgeálószer, így cetil-alkohol és emulgeálóvasz;

(n) poli(oxi-etilén)-gliceridek, így a Labrafil M2130 CS kereskedelmi néven kapható anyagok (lásd Fiedler, 707. oldal);

(o) poli(oxi-etilén)-alkil-éterek, így poli(oxi-etilén)-sztearil-éter, poli(oxi-etilén)-oleil-éter és poli(oxi-etilén)-cetil-éter, amelyek Brij és Cetomacrogol sorozatba tartozó kereskedelmi nevek alatt kaphatók (lásd: Fiedler, 222–224. és 184. oldal);

(p) glicerín-szorbitán-zsír-savészterek, így az Arlacel 481 kereskedelmi név alatt kapható észter (molekulatömege körülbelül 630 és HLB-értéke körülbelül 4,5); és

(q) a felsorolt anyagok keverékei.

Az emulgeálószer előnyösen az alábbiak közül választjuk: polietilén-glikol(20)-glicerín-monosztearát, szorbitán-monosztearát (Arlacel 60), szorbitán-monooleát (Span 60), Tween 60, Tween 80, glicerín-monosztearát (Imwitor 960), sztearinsav, cetil-alkohol, gyapjúviasz-származékok és alkoholok, valamint Labrafil M2130 CS és azok keverékei. Ha az emulzió „víz az olajban” típusú, az emulgeálószer célszerűen a 10–15 HLB-értékű anyagok közül választjuk. Ha az emulzió „olaj a vízben” típusú, az emulgeálószer HLB-értéke előnyösen 4–8. Az emulgeálószer előnyösen körülbelül 1–30 tömeg/tömeg%, előnyösen 10–25 tömeg/tömeg% mennyiségben van jelen.

Gélesítőanyagokat is alkalmazhatunk, ha géles emulziót akarunk kapni. Megfelelő gélesítőanyagok a karbomerek (poliakrilsv-származékok); ilyenek a carbopol kereskedelmi néven kapható anyagok (lásd: Fiedler, 254–256. oldal). Előnyösek a Carbopol 974 és a Carbopol 1342. A gélesítőszerket előnyösen 0,2–2 tömeg/tömeg%-nál, előnyösebben körülbelül 1 tömeg/tömeg%-nál kisebb mennyiségben alkalmazzuk.

Az emulzióban jelen lehetnek tartósítószerke és antioxidánsok is, így benzil-alkohol, butil-hidroxi-toluol, aszkorbil-palmitát, nátrium-piroszulfít, butil-hidroxi-anizol, propil-p-hidroxi-benzoát (a kereskedelemben Paraben néven kapható), metil-p-hidroxi-benzoát (kereskedelmileg például mint Paraben kapható), szorbinsav és tokoferol. A tartósítószerke és az antioxidánsok arra szolgálnak, hogy megakadályozzák a baktériumok növekedését, és előnyösen mintegy 0,01–2,5 tömeg/tömeg% mennyiségben vannak jelen. Beiktathatunk a kompozícióba pH-módosító anyagokat is annak érdekében, hogy az emulzió pH-ját 4 és 6 közötti értékre állítsuk be gyógyszeratilag elfogadható pufferrendszerek hozzáadásával.

A bőrizgató hatás elkerülése érdekében 4 és 6 közötti pH-érték kívánatos.

Az emulzió vizes fázisa az emulzió körülbelül 20–80 tömeg/tömeg%-át, előnyösebben 25–75 tömeg/tömeg%-át, még előnyösebben 35–65 tömeg/tömeg%-át képezheti. A vizes fázis előnyösen sterilizált víz formájában van jelen.

Az FK506 osztályba tartozó vegyület előnyösen mintegy 0,01–10 tömeg/tömeg% mennyiségben, még előnyösebben mintegy 0,1–1 tömeg/tömeg% mennyiségben van jelen az emulzióban.

Az FK506 osztályba tartozó vegyület és a telítetlen zsíralkohol előnyösen 1:1000–5:1, előnyösen 1:100–1:5 tömegarányban van jelen.

Meglepő módon azt találtuk, hogy a makrolidok stabil gyógyászati kompozíciókká alakíthatók, ha a vegyületek szuszpenzióban vannak.

Ennek megfelelően a találmány oltalmi köre olyan, helyileg alkalmazható emulzió alakú gyógyászati kompozíciókra is vonatkozik, amelyekben a makrolid szuszpendálva van.

A találmány szerinti szuszpenziós kompozíciók hatásosak, a bőr jól tűri őket, és rendkívül stabilak, de legrosszabb esetben jó stabilitást mutatnak.

A szuszpenzió körülbelül 5 μ , például 10–90 μ átmérőjű makrolidokat tartalmaz. A makrolidrészecskéket szokásos módon, például darálással vagy őrléssel lehet előállítani.

A találmány oltalmi köre kiterjed továbbá „olaj a vízben” típusú emulzióigél alakú, helyileg alkalmazható kompozíciókra, amelyek az alábbi komponenseket tartalmazzzák:

a) egy makrolidot 5 tömeg%-ig terjedő mennyiségben,

b) egy sűrítőanyagot 20 tömeg%-ig terjedő mennyiségben,

c) egy hidrophil komponens 40 tömeg%-ig terjedő mennyiségben,

d) egy vagy több szerves savat 5 tömeg%-ig terjedő mennyiségben,

e) egy vagy több stabilizátort 5 tömeg%-ig terjedő mennyiségben,

5 f) vizet 90 tömeg%-ig terjedő mennyiségben.

Megfelelő sűrítőszerke a fentebb meghatározottak, így paraffin, viaszok és petrolátum.

5 Megfelelő hidrophil komponensekként megemlítjük a propilélglikolt és az alkoholokat, így a cetil-alkoholt, a sztearil-alkoholt és az oleil-alkoholt.

A találmány szerinti felhasználás céljára alkalmas szerves savak példajaként megemlítjük a szorbinsavat. A sav tartósítószerként hat, és lényegileg a baktériumok növekedésének megakadályozására szolgál.

15 A találmány szerinti, helyileg alkalmazható kompozíciók lehetnek emulziók vagy szuszpenziók alakjában, miként ezt fentebb már ismertettük, gyulladássos és hiperproliferációs bőrbetegségek, valamint immunológiai eredetű bőrbetegségek kezelésére.

20 A találmány az FK506 osztályba tartozó vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására is vonatkozik olyan kompozícióban, amely az FK506 osztályba tartozó vegyület mellett egy fiziológiailag elfogadható, legfeljebb 8 szénatomot tartalmazó alkándiolt, éterdiolt vagy diéter-alkoholt tartalmaz az FK506 osztályba tartozó vegyület oldószerként, továbbá egy telítetlen zsíralkoholt és vizet emulzió alakjában, gyulladássos és hiperproliferációs bőrbetegségek, valamint immunológiai eredetű bőrbetegségek kezelésére.

30 Az emulziókompozíciót úgy állíthatjuk elő, hogy egy, az FK506 osztályba tartozó vegyületet az oldószerben és a telítetlen zsíralkoholban oldunk az olajos fázis előállítására céljából. Kívánt esetben folyékony olajokat, zsírszerű alapanyagokat és sűrítőszerkeket lehet az olajos fázishoz keverni. Ezután az olajos fázist egy vizes fázissal és kívánt esetben megfelelő emulgeálószerkekkkel emulgeáljuk. Egyéb segédanyagokat is lehet megfelelő időben adni a megfelelő fázishoz, a szokásos módon.

40 Azt találtuk, hogy a makrolidok instabilak lehetnek helyi alkalmazásra szánt kompozíciókban. Úgy véljük, hogy ezt az instabilitást degradálódási és átrendeződési folyamatok okozzák, amelyeket még nem ismerünk tökéletesen. Mélyreható kísérleti munka után megállapítottuk, hogy telítetlen zsíralkoholt lehet alkalmazni a makrolidkompozíciók stabilizálására.

A találmány oltalmi köre kiterjed a telítetlen zsíralkoholok felhasználására makrolidok stabilizálása céljából gyógyászati kompozíciókban.

50 A találmány oltalmi köre kiterjed egy olyan módszerre is, amely abban áll, hogy egy makrolidot egy gyógyászati kompozícióban stabilizálunk olyan módon, hogy egy telítetlen zsíralkoholt keverünk össze a makroliddal.

55 A telítetlen zsíralkohol 8–22 szénatomos alkohol vagy ezeknek az alkoholoknak az elegye lehet. A telítetlen zsíralkohol egy, két vagy három kettős kötést tartalmazhat. Előnyösen a telítetlen zsíralkoholban egy kettős kötés van, és az alkohol cisz-konfigurációjú. Előnyös az oleil-alkohol. Stabilizáló hatást lehet megfigyel-

ni a telítetlen zsíralkohol és a hatóanyag legalább 1:5, például 1:2–1:1 vagy ennél nagyobb, például körülbelül 5:1 súlyaránya esetén.

Azt találtuk, hogy a telítetlen zsíralkohol, például oleil-alkohol alkalmas a makrolid stabilizálására helyileg alkalmazandó gyógyászati kompozíciók esetében. A helyi alkalmazásra szolgáló kompozíciók példáit az alábbiakban fogjuk ismertetni.

A telítetlen zsíralkoholt, például az oleil-alkoholt felhasználhatjuk az olyan makrolid stabilizálására, amely az (a) képletű csoportból legalább egyet tartalmaz.

Azt találtuk, hogy az oleil-alkohol hasznos az aszkomicin és az FK506 osztályba tartozó vegyületek, például az FK506, az aszkomicin és a 33-epiklór-33-dezoxi-aszkomicin stabilizálására.

A fentebb ismertetett, helyi alkalmazásra alkalmas kompozíciók előnyösen felhasználhatók gyulladásos és hiperproliferációs bőrbetegségek, valamint immunológiai eredetű bőrbetegségek kezelésére. Az ilyen betegségek példáiként az alábbiakat említjük meg: pikkelysömör, atopikus bőrgyulladás, kontakt bőrgyulladás és további ekcémás bőrgyulladások, seborrhoeás bőrgyulladás, lichen planus (csoportokba rendezett bőrgöbök keletkezésével járó bőrfolyamat), pemphigus (hólyagképződéssel járó bőrbetegség), hólyagos pemphigus, epidermolysis bullosa (a felhám hólyagos leválása), csalánkiütés, érvizenyők, érgyulladások, bőrpír, bőreozinofíliák, lupus erythematosus és foltos kopaszság. A helyileg alkalmazható kompozíciók hasznosságát szabályos klinikai vizsgálatokkal, így például az alábbi 12. példában ismertetett vizsgálatokkal lehet megállapítani; a vizsgálatokban az FK506 osztályba tartozó vegyületet 0,01–10 tömeg/tömeg%, előnyösen 0,1–1 tömeg/tömeg% koncentrációban használtuk. A felhasználhatóságot az EP 315 978 számú európai szabadalmi leírásban ismertetett szabványos állatmodellek felhasználása esetén is meg lehet állapítani.

Az FK506 osztályba tartozó vegyületek és az ilyen vegyületeket tartalmazó kompozíciók pontos mennyisége számos tényezőtől, például a kezelés kívánt időtartamától és az FK506 osztályba tartozó vegyület felszabadulási sebességétől is függ. Kielégítő eredményeket kapunk nagyobb emlősöknél, például embereknél, ha a vegyületet a kezelendő felületen 0,01–10 tömeg/tömeg%, előnyösen 0,1–3 tömeg/tömeg% koncentrációban alkalmazzuk naponta egyszer vagy többször (például naponta 2–5-ször). Általában a kompozíciót 1 cm²-től 1 m²-ig terjedő bőrfelületeken lehet alkalmazni. Az FK506 osztályba tartozó vegyületekből célszerűen 0,1–1 mg/cm² mennyiséget helyezünk a bőrfelületre.

A találmány szerinti kompozíciókat a bőr jól tűri. Jó bőrátthatolást és felszívódási mértékeket lehet kapni a találmány szerinti kompozíciókkal.

A 13., 14. és 19. példákban ismertetett kompozíciók előnyös emulziókompozíciók emlősökön, például embereken való felhasználás céljára.

Embereken krónikus plakk-övsömör kezelésénél az alábbi vegyületeket 0,01–1 tömeg/tömeg% koncentrá-

cióban végzett helyi alkalmazás esetén találtuk hatásosnak:

(i) [3S-[3R*[E(1S*,3S*,4S*)],4S*,-5R*,8S*,9E,12R*,14R*,15S*,16R*,18S*-19S*,26aR*]]-5,6,8,11,12,13,14,15,16,17,18,19,24,25,26,26a-hexadakahidro-5,19-dihidroxi-3-[2-(4-hidroxi-3-metoxi-ciklohexil)-1-metil-etenil]-14,16-dimetoxi-4,10,12,18-tetrametil-8-(2-propenil)-15,19-epoxi-3H-pirido[2,1-c][1,4]oxaaza-ciklotrikozín-1,7,20,21(4H,23H)-tetron,

(ii) [3S-[3R*[E(1S*,3S*,4S*)],4S*,-5R*,8S*,9E,12R*,14R*,15S*,16R*,18S*-19S*,26aR*]]-5,6,8,11,12,13,14,15,16,17,18,19,24,25,26,26a-hexadakahidro-5,19-dihidroxi-3-[2-(4-hidroxi-3-metoxi-ciklohexil)-1-metil-etenil]-14,16-dimetoxi-4,10,12,18-tetrametil-8-etyl-15,19-epoxi-3H-pirido[2,1-c][1,4]oxaaza-ciklotrikozín-1,7,20,21(4H,23H)-tetron és

(iii) [3S-[3R*[E(1S*,3S*,4S*)],4S*,-5R*,8S*,9E,12R*,14R*,15S*,16R*,18S*-19S*,26aR*]]-5,6,8,11,12,13,14,15,16,17,18,19,24,25,26,26a-hexadakahidro-5,19-dihidroxi-3-(3-hidroxi-metil-ciklopentil)-1-metil-etenil]-14,16-dimetoxi-4,10,12,18-tetrametil-8-etyl-15,19-epoxi-3H-pirido[2,1-c][1,4]oxaaza-ciklotrikozín-1,7,20,21(4H,23H)-tetron.

Ezekben az alkalmazásokban a kompozíciók olyan hatásosak, mint a rendkívül hatékony Clobetasol kompozíció (0,05%).

Az alábbi példákban a találmány szerinti kompozíciókat ismertetjük.

A példákban az „1. számú vegyület” a

[3S-[3R*[E(1S*,3S*,4S*)],4S*,-5R*,8S*,9E,12R*,14R*,15S*,16R*,18S*-19S*,26aR*]]-5,6,8,11,12,13,14,15,16,17,18,19,24,25,26,26a-hexadakahidro-5,19-dihidroxi-3-[2-(4-hidroxi-3-metoxi-ciklohexil)-1-metil-etenil]-14,16-dimetoxi-4,10,12,18-tetrametil-8-(2-propenil)-15,19-epoxi-3H-pirido[2,1-c][1,4]oxaaza-ciklotrikozín-1,7,20,21(4H,23H)-tetron. Ezt a vegyületet inkább mint FK506 jelű vegyületet ismerik.

A „2. számú vegyület” a

[3S-[3R*[E(1S*,3S*,4S*)],4S*,-5R*,8S*,9E,12R*,14R*,15S*,16R*,18S*-19S*,26aR*]]-5,6,8,11,12,13,14,15,16,17,18,19,24,25,26,26a-hexadakahidro-5,19-dihidroxi-3-(3-hidroxi-metil-ciklopentil)-1-metil-etenil]-14,16-dimetoxi-4,10,12,18-tetrametil-8-etyl-15,19-epoxi-3H-pirido[2,1-c][1,4]oxaaza-ciklotrikozín-1,7,20,21(4H,23H)-tetron. Ezt a vegyületet és előállítás módját az EP 465 426 számú európai szabadalmi leírás ismerteti.

A „3. számú vegyület” a

[3S-[3R*[E(1S*,3S*,4S*)],4S*,-5R*,8S*,9E,12R*,14R*,15S*,16R*,18S*-19S*,26aR*]]-5,6,8,11,12,13,14,15,16,17,18,19,24,25,26,26a-hexadakahidro-5,19-dihidroxi-3-[2-(4-hidroxi-3-metoxi-ciklohexil)-1-metil-etenil]-14,16-dimetoxi-4,10,12,18-tetrametil-8-etyl-15,19-epoxi-3H-pirido[2,1-c][1,4]oxaaza-ciklotrikozín-1,7,20,21(4H,23H)-tetron. Ezt a vegyületet mint aszkomicint ismerik.

Az A vegyület, a B vegyület, a C vegyület és a D vegyület jelentését fentebb már ismertettük.

Az alábbi példákban használt „stabil” kifejezés alatt azt értjük, hogy az illető kompozíció esetén nem lehet a

komponensek elkülönülését megfigyelni, ha négy hónapig vagy hosszabb ideig tároljuk őket szobahőmérsékleten.

A hatóanyag vegyi elemzését fordított fázisú, nagy teljesítményű folyadékkromatografálással végeztük, $\lambda=210$ nm ultraibolya sugárzással végezve a detektálást. A mennyiségi meghatározás határa 0,1 tömeg%.

A találmány szerinti kompozíciók tűrés vizsgálatát disznóbőrön és emberi bőrön vizsgáltuk. A meghatározást a kompozíció felvitele után 0,5, 1, 2 és 4 óra elteltével vizuálisan végeztük.

1. példa

Olaj a vízben típusú emulziót készítünk a következő alkotórészekből (a megadott mennyiségek tömegrészeket jelentenek):

2. számú vegyület	0,10
Oleil-alkohol	10,00
Miglyol 812	10,00
Hexilénlikol	10,00
Cetil-alkohol	5,00
Sztearil-alkohol	5,00
Benzil-alkohol	1,00
Szorbitán-monosztearát	2,00
Tween 80	4,00
Glicerín-monosztearát	3,00
Víz	49,90

A kompozíciót úgy állítjuk elő, hogy a 2. számú vegyületet az oleil-alkohollal, a Miglyol 812-vel, a hexilénlikollal, a cetil-alkohollal és a sztearil-alkohollal összekeverjük, majd az elegyet 65 °C hőmérsékleten melegítjük, amíg az összes komponens fel nem oldódik. A Tween 80-at (poli(oxi-etilén)-(20)-szorbitánmonooleátot) és a glicerín-monosztearátot ezután hozzáadjuk az olajos fázishoz, és az elegyet addig keverjük, amíg az összes alkotórész fel nem oldódik. Ezután a vizet keverővel és homogenizátorral ellátott edényben felmelegítjük, majd hozzáadjuk a benzil-alkoholt. Ezután az olajos fázist lassan hozzáadjuk keverés és homogenizálás közben a vizes oldathoz, amíg 20 μm -nél kisebb szemcseméretű homogén emulziót nem kapunk. Az emulziót ezután szobahőmérséklet eléréséig keverjük. Az így kapott emulzió stabil.

2. példa

Egy „olaj a vízben” típusú emulziót készítünk az 1. példában ismertetetthez hasonló módon az alábbi alkotórészekből (a mennyiségeket tömegrészekben adjuk meg):

1. számú vegyület	0,10
Oleil-alkohol	10,00
Miglyol 812	10,00
Hexilénlikol	10,00
Cetil-alkohol	5,00
Sztearil-alkohol	5,00
Benzil-alkohol	1,00
Szorbitán-monosztearát	2,00
Tween 80	4,00
Glicerín-monosztearát	3,00
Víz	49,90

Az emulzió stabil, nem figyelhető meg az alkotórészek különválása.

3. példa

Víz az olajban típusú emulziót készítünk az 1. példában megadott módon, azzal az eltéréssel, hogy a vizet lassan az olajos fázishoz adjuk. A kompozíció az alábbi alkotórészeket tartalmazza (a mennyiségeket tömegrészekben adjuk meg):

2. számú vegyület	0,10
Oleil-alkohol	5,00
Hexilénlikol	5,00
Sárga viasz	3,00
Benzil-alkohol	1,00
Arlacel 481	7,00
Fehér vazelin	15,00
Paraffin	5,00
Víz	58,4
MgSO ₄ ·7H ₂ O	0,5

Az emulzió stabil.

4. példa

Olaj a vízben típusú emulziót állítunk elő az 1. példában leírthoz hasonló módon az alábbi alkotórészekből (a mennyiségeket tömegrészekben adjuk meg):

2. számú vegyület	0,10
Oleil-alkohol	7,50
PEG-glicerín-monosztearát	7,00
Propilénlikol	10,00
Cetil-alkohol	6,00
Glicerín-monosztearát	4,00
Paraffin	10,00
Fehér vazelin	15,50
Szorbinsav	0,01
Víz	39,89

5., 6. és 7. példa

Olaj a vízben típusú emulziókat állítunk elő az 1. példában leírthoz hasonló módon az alábbi alkotórészekből (a mennyiségeket tömegrészekben adjuk meg):

A példa sorszáma	5.	6.	7.
2. számú vegyület	1,00		
1. számú vegyület		0,10	1,00
Oleil-alkohol	7,50	7,50	7,50
PEG-glicerín-monosztearát	7,00	7,00	7,00
Propilénlikol	10,00	10,00	10,00

Táblázat (folytatás)

A példa sorszáma	5.	6.	7.
Cetil-alkohol	6,00	6,00	6,00
Glicerín-monosztearát	4,00	4,00	4,00
Paraffin	10,00	10,00	10,00
Fehér vazelin	15,50	15,50	15,50
Szorbinsav	0,01	0,01	0,01
Víz	38,99	38,99	38,99

8–11. példák

Az alábbi emulziókat az 1. példában ismertetetthez hasonló módon állítjuk elő.

15

A példa sorszáma	8.	9.	10.	11.
3. számú vegyület	0,10	0,10	0,10	0,10
Hexilénnglikol	5,00	10,00	10,00	5,00
Cetil-palmitát	2,00	–	–	–
Oleil-alkohol	–	10,00	10,00	–
Lanolin-alkoholok	–	–	–	1,50
Közepes lánchosszúságú trigliceridek	–	10,00	10,00	5,00
Izopropil-mirisztát	8,00	–	–	–
Cetil-alkohol	4,00	5,00	5,00	2,00
Sztearil-alkohol	4,00	5,00	–	2,00
Benzil-alkohol	1,00	1,00	1,00	1,00
Szorbitán-monosztearát	1,90	2,00	–	3,00
Szorbitán-monooleát	–	4,00	–	–
Glicerín-monosztearát	–	3,00	10,00	–
Tween 80	6,10	–	–	–
Fehér vazelin	–	–	–	23,50
Víz	67,90	49,90	53,90	56,40
Magnézium-szulfát-heptahidrát	–	–	–	0,50

*=például Miglyol 812.

A 4–11. példák szerinti kompozíciók stabilak.

12. példa

Egy központú, kétszeresen vak, placebóval kontrollált próbát végzünk annak meghatározására, hogy a 4–7. példák szerinti kompozíciók milyen mértékben hatékonyak krónikus plakk-övsömör esetén. 18 évnél idősebb tíz olyan pácienset választunk ki, akik krónikus plakk-pszoriázisban szenvednek, és akiket nem kezeltek szisztémásan vagy helyileg krónikus plakk-pszoriázis ellen. A –1. napon eltávolítjuk a pikkelyeket egy olyan helyi kompozícióval, amely 10% szalicilsavat tartalmaz vazelinben. A 0. napon a 4–7. példák szerinti kompozíciókat, egy Dermovate védjegyzett névvel kapható, 0,05% Clobetasol-kompozíciót és egy placebót

viszünk fel a lehámlott plakkokra szemiokkluzív feltételek mellett, és a felvitt anyagokat 24 órán át hagyjuk a bőrön.

45 A pácienseket hagyjuk fürdeni, és a sérüléseket enyhén megszáritjuk. A sérüléseket vizuálisan (a bőrpír alapján) és tapintással (a beszűrődésre) értékeljük ki. Az értékelésre 0-tól 3-ig terjedő számokat használunk, ahol 0 tünetmentes állapotot, míg 3 súlyos állapotot jelöl. Az eljárást a 10/11. napig naponta megismételjük.

A kiértékelésnél kapott összegezett pontértékeket az 1. és a 2. táblázatban mutatjuk be.

1. táblázat
Bőrpírértékelés

Nap	0.	2.	4.	6.	8.	10.	11.
3. számú példa	30	20,5	15	11,5	9	6	7,5
4. számú példa	30	21,5	17,0	12	9,5	6	6,5
5. számú példa	30	22	17	11	8	5,5	5
6. számú példa	30	20	15,5	10	8,5	4,5	4,5
Placebo	30	28	25,5	25	23	23	22,5
Dermovate	30	20	13,5	10,5	8,5	8,0	8,0

2. táblázat
Beszűrődési értékek

Nap	0.	2.	4.	6.	8.	10.	11.
3. számú példa	30	21	15,5	12	5,5	2	3
4. számú példa	30	24	16,5	12	6,5	3	2,5
5. számú példa	30	21,5	17	12	5	2	2
6. számú példa	30	21,5	14,5	10	5,5	2,5	1,5
Placebo	30	28,5	24,5	23	21	19	18,5
Dermovate	30	19	14	8	3,5	2	2,5

A 4–7. példák szerinti kompozíciók esetén nem figyeltünk meg kedvezőtlen jelenségeket, de bőrsorvadást figyeltünk meg két olyan páciensnél, aki Dermovate-ot kapott. A 4–7. példák szerinti kompozíciók azonban legalább olyan hatékonyak, mint a Dermovate.

Az 1–11. példákban leírt kompozíciókat az A, B, C vagy D vegyülettel helyettesíthetjük.

13–16. példák

Olaj a vízben típusú emulziókat készítünk az 1. példában ismertetetthez hasonló módon az alábbi összetevővel:

A példa sorszáma	13.	14.	15.	16.
Oleil-alkohol	10	10	10	10
Miglyol 812	15	15	15	15
Cetil-alkohol	4	4		
Sztearil-alkohol	4	4		
Glicerín-monosztearát	2	2		
Szorbitán-monosztearát	3			
Poliszorbát 20			5	
Poliszorbát 60	5			
Nátrium-cetil-sztearil-szulfát		1		
Metil-parabén	0,07	0,07	0,07	0,07
Propil-parabén	0,03	0,03	0,03	0,03
Carbopol 974p			1	0,3
Carbopol 1382				0,7
B vegyület	0,3	0,3	0,3	0,3
Citrátpuffer, pH=5,5	0,05	0,05		
Propilénglikol	5	5	10	10
Vizes NaOH-oldat, 5 tömeg/térfogat%			2,5	2,5
Víz			100 tömegrészhez szükséges mennyiség	

A 13–16. példák szerinti kompozíciókat mind a disznóbőr, mind az emberi bőr jól tűri. A fő bomlási termékek mennyisége a 15. és a 16. példa szerinti kompozíciók esetén 72 órán át, 70 °C-on 0,1% (meghatározási

határ); az oleil-alkoholt Miglyol 812-vel helyettesítve a fő bomlási termékek mennyisége 0,5%-ra növekszik. Szobahőmérsékleten 4 hónapon át végzett tárolás esetén nem tapasztaltuk az alkotórészek szétválását.

17–19. példák

Olaj a vízben típusú kompozíciókat készítünk 1 tömeg% hatóanyag-tartalommal.

A példa sorszáma	17.	18.	19.
Oleil-alkohol	2,5	5	10
Miglyol 812	22,5	20	15
Cetil-alkohol	4	4	4
Sztearil-alkohol	4	4	4
Glicerín-monosztearát	2	2	2
Szorbitán-monosztearát	3	3	3
Poliszorbát 60	5	5	5
Metil-parabén	0,07	0,07	0,07
Propil-parabén	0,03	0,03	0,03
Citromsav	0,05	0,05	0,05
NaOH 1 M absz. tömeg/100 g	0,02	0,02	0,02
Propilénglikol	5	5	5
B vegyület	1	1	1
Ásványmentesített víz	100 tömegrészhez szükséges mennyiség		

A 17., 18. és 19. példa szerinti emulziók stabilak, és nem lehet megfigyelni az alkotórészek szétválását. Azt állapíthatjuk meg, hogy az emberi bőr jól tűri a kompozíciókat. A kompozíciókat nyolc héten át 40 °C hőmérsékleten tároljuk, majd vegyelemzésnek vetjük alá nagynyomású folyadékkromatográfiával. A 17., 18. és 19. kompozíció fő bomlástermékeinek mennyisége 1,1%, 0,8%, illetve 0,4%.

A 13–19. példák szerinti kompozíciókban a B vegyületet A vegyülettel, C vegyülettel, D vegyülettel, 1. számú vegyülettel, 2. számú vegyülettel vagy 3. számú vegyülettel helyettesíthetjük.

20. példa

Olaj a vízben típusú emulziókompozíciót készítünk krém alakjában, hatóanyagként C vegyületet használva.

Alkotórész	Mennyiség (tömeg%)
C vegyület	0,3
Hexilénglikol	10
Oleil-alkohol	10
Miglyol 812	10
Metil-parabén	0,07
Propil-parabén	0,03
Cetil-alkohol	5
Glicerín-monosztearát	10
Víz	100 tömeg%-hoz szükséges mennyiség

A krém stabil, és nem figyelhető meg az alkotórészek elkülönülése.

21–30. példák

A 21–30. példákban szuszpenziókompozíciókat készítünk.

21. példa

Helyi alkalmazásra szolgáló szuszpenziókompozí-

ciót készítünk az alábbi alkotórészekből (a mennyiségeket tömegrészekben adjuk meg):

1., 2., 3. számú, A, B, C vagy D vegyület	0,10
Vazelin	99,9

A kompozíciót úgy állítjuk elő, hogy a vegyületet és a másik alkotórészt összekeverjük.

22. példa

Egy központú, kétszeresen vak, placebóval ellenőrzött próbát végzünk a 21. példa szerinti kompozíciók krónikus plakk-pikkelysömörben való hatékonyságának meghatározása céljából. 18 évnél idősebb tíz olyan pácienszt választunk ki, akik krónikus plakk-pikkelysömörben szenvednek, és akiket nem kezeltek szisztémásan vagy helyileg krónikus plakk-pikkelysömör ellen 1 hónapon, illetőleg 1 héten belül. A –1. napon eltávolítjuk a pikkelyeket vazelinben 10% szalicilsavat tartalmazó helyi kompozícióval. A 0. napon a 21. példa szerinti kompozíciókat, a Dermovate védjegyzett név alatt kapható, 0,05% Clobetasol tartalmazó kompozíciót és placebót viszünk fel a lehámolt plakkokra szemiookkluzív körülmények között, és a felvitt anyagokat 24 órán át hagyjuk a plakkokon.

A pácienseket fürödni hagyjuk, és a sérüléseket enyhén megszáritjuk. A sérüléseket vizuálisan (bőrpírra) és tapintással (beszűrődésre) értékeljük ki. A kiértékelésnél 0-tól 3-ig terjedő számokat használunk, ahol 0 tünetmentes állapotot, míg 3 súlyos állapotot jelöl. Az eljárást a 10/11. napig naponta megismételjük; ekkor a pikkelysömör megszűnését észleljük.

23. példa

Helyileg alkalmazható kompozíciót készítünk az alábbi alkotórészekből „olaj a vízben” típusú emulzióként (a mennyiségeket tömegrészekben adjuk meg):

B vegyület	0,3	
Paraffin	15	
Glicerín-monosztearát	0,3	
Propilénglikol	10	
Carbopol 974p	0,5	5
Carbopol 1342	0,5	
5%-os NaOH-oldat	2,5	
Szorbinsav	0,1	
Víz	70,8	

A kompozíciót úgy készítjük, hogy a B vegyületet a többi komponenssel összekeverjük. A kompozíciót stresszfeltételeknek vetjük alá olyan módon, hogy 95 °C hőmérsékleten 24 órán át centrifugáljuk. Nagy teljesítményű folyadékromatográfiával nem volt megfigyelhető a hatóanyag elbomlása.

A 24–30. példákban szuszpenziókompozíciókat állítottunk elő.

<i>24. példa</i>	<i>Mennyiség (g/100 g)</i>	
B vegyület	0,1	20
Paraffin	48	
Glicerín-monosztearát	8	
Fehér vazelin	43,9	

<i>25. példa</i>	<i>Mennyiség (g/100 g)</i>	25
B vegyület	0,1	
Paraffin	20	
Fehér vazelin	71,9	
Mikrokristályos viasz	8	

<i>26. példa</i>	<i>Mennyiség (g/100 g)</i>	
Paraffin	30	
Cetil-alkohol	5	
Sztearil-alkohol	5	
Szorbitán-monosztearát	2	35
Poliszorbát 80 (polihidroxi-etilén-szorbitán-monooleát)	4	
Glicerín-monosztearát	3	
Aszkorbil-palmitát	0,05	
B vegyület	0,1	40
Szorbinsav	0,1	
Propilénglikol	5	
Víz	45,75	

<i>27. példa</i>	<i>Mennyiség (g/100 g)</i>	45
Propilénglikol	10	
Paraffin	15	
B vegyület	0,1	
Carbopol 1342 (poliakrilsav, részben hosszú szénláncú alkil-észter)	1	50
Metil-parabének	0,07	
Propil-parabének	0,03	
Vizes NaOH-oldat, 5%-os	2,5	
Víz	71,30	

<i>28. példa</i>	<i>Mennyiség (g/100 g)</i>	
B vegyület	0,1	
Carbopol 947	1	
Vizes 1 N NaOH-oldat	2,5	
Víz	96,4	60

<i>29. példa</i>	<i>Mennyiség (g/100 g)</i>
B vegyület	0,1
Cetil-sztearil-alkohol	0,5
Gyapjúviasz-alkoholok	6
Fehér vazelin	93,4

<i>30. példa</i>	<i>Mennyiség (g/100 g)</i>
B vegyület	0,1
Cetil-sztearil-alkohol	0,25
Gyapjúviasz-alkoholok	3
Fehér vazelin	46,65
Víz	50

A 24–30. példák szerinti szuszpenziókompozíciók esetében jótól nagyon jóig terjedő stabilitást figyeltünk meg. A szuszpenziókat egészséges önkénteseken alkalmaztuk, és azt találtuk, hogy azokat jól tűrték. A B vegyületet a 23–30. példákban ismertetett kompozíciókban az 1. számú, 2. számú, 3. számú, A, C vagy D vegyülettel helyettesítettük.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Helyileg alkalmazható készítmény emulzió alakjában, amely az FK506 osztályba tartozó vegyületet; egy fiziológiailag elfogadható, az FK506 osztályba tartozó vegyület oldószereként legfeljebb 8 szénatomos alkándiolt, éterdiolt vagy diéter-alkoholt; telítetlen zsíralkoholt és vizet tartalmaz.

2. Az 1. igénypont szerinti készítmény, ahol az FK506 osztályba tartozó vegyület aszkomicin, 33-epiklór-dezoxi-aszkomicin vagy FK506.

3. A 2. igénypont szerinti készítmény, ahol az FK506 osztályba tartozó vegyület 33-epiklór-dezoxi-aszkomicin.

4. Az előző igénypontok bármelyike szerinti készítmény, amelyben az oldószer hexilénglikol vagy propilénglikol.

5. Az előző igénypontok bármelyike szerinti készítmény, amelyben a telítetlen zsíralkohol oleil-alkohol.

6. Eljárás az előző igénypontok bármelyike szerinti készítmény előállítására, amelynek során egy FK506 osztályba tartozó vegyületet egy fiziológiailag elfogadható, az FK506 osztályba tartozó vegyület oldószereként legfeljebb 8 szénatomos alkándiollal, éterdiollal vagy diéter-alkohollal; egy telítetlen zsírsavval és vízzel keverünk össze.

7. Eljárás az FK506 osztályba tartozó vegyületet tartalmazó, gyulladáscsökkentő vagy hiperproliferatív bőrbetegségek vagy immunológiai eredetű betegségek bőrön való manifesztációjának csökkentésére szolgáló készítmény stabilizálására, amelynek során egy telítetlen zsírsavat egy FK506 osztályba tartozó vegyülettel keverünk össze.

8. Az 1. igénypont szerinti készítmény, amely „olaj a vízben” emulziós gél alakú, és amely tartalmaz

a) az FK506 osztályba tartozó vegyületet legfeljebb 5 tömeg% mennyiségben;

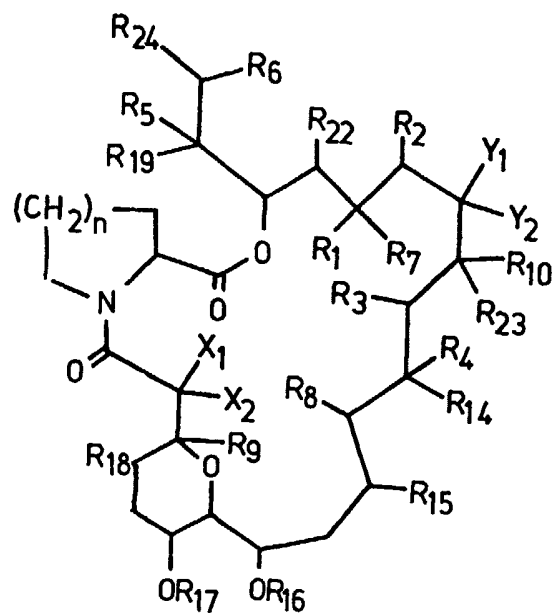
b) egy polimer sűrítőszert a folytonos vizes fázis biztosítása érdekében legfeljebb 20 tömeg% mennyiségben;

c) oldószerként hidrofil komponenst, amely propilénlikol legfeljebb 40 tömeg% mennyiségben;

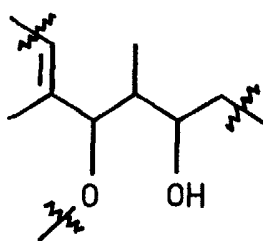
d) egy vagy több szerves savat összesen legfeljebb 5 tömeg% mennyiségben;

e) egy vagy több stabilizálószer, amely telítetlen zsíralkoholokból áll legfeljebb 5 tömeg% mennyiségben,

5 f) vizet legfeljebb 90 tömeg% mennyiségben.



(1)



(a)