Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Formulierungen der bekannten antimykotischen Azolderivate, die eine höhere Bioverfügbarkeit der Wirkstoffe aufweisen und dadurch eine Kurzzeittherapie ermöglichen.

Für die Behandlung von Vaginal-Infektionen mit Pilzen sind bereits Zubereitungen von antimykotischen Azolderivaten bekannt geworden, die Vaginaltabletten darstellen. Mit diesen Zubereitungen werden für eine vollständige Vaginal-Sanierung 14 bis 3 Tage Therapiezeit benötigt. Die ist u. a. darauf zurückzuführen, daß in den üblichen Vaginaltablettenzubereitungen die enthaltenen Wirkstoffe nur zum Teil in wäßrigen Medien löslich sind.

Um zu einer Verkürzung der Therapiedauer zu kommen, benötigt man, besonders zur Eliminierung der Keime im Vaginalsekret, eine höhere Bioverfügbarkeit der Wirkstoffe im wäßrigen Milieu. Dafür sind die bekannten Formulierungen nur begrenzt geeignet, weil sich von dem vorhandenen Wirkstoffangebot nur ein kleiner Anteil im Flüssigkeitsvolumen der Vagina löst. Wenn man nun durch weitere Erhöhung der Wirkstoffkonzentration eine Verkürzung der Therapiedauer, z. B. auf eine Tag bei einmaliger Applikation, erreichen will, muß man für eine optimale Freisetzung des Wirkstoffes Sorge tragen.

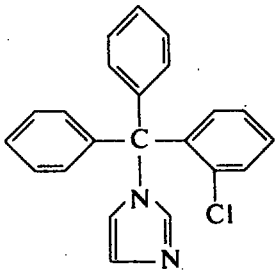
Es wurde nun gefunden, daß solche Vaginaltablettenformulierungen antimykotischer Azolderivate, die den Wirkstoff in feinstgemahlener Form, d. h. in Partikelgrößen bis herunter auf 3—4 µm, die üblichen Tablettenhilfsstoffe und außerdem eine Säure und ein Puffersystem, bestehend aus einer organischen Säure und deren Salzen, enthalten, eine höhere Freisetzung des Wirkstoffes und damit eine verkürzte Therapiedauer von einem Tag durch das Erreichen von fungiziden Konzentrationen des Wirkstoffes, z. B. Clotrimazol, ermöglichen.

Dieser Effekt wird dadurch erreicht, daß der in den bekannten Formulierungen enthaltene pH-Wert von über 5 bis 6 bis herunter auf 3 bis 4 in wäßriger Lösung vermindert wird. Die dadurch erzielte Erhöhung der Wirkstofffreisetzung kann bis zu einer Zehnerpotenz betragen.

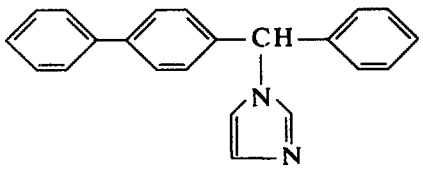
Die Löslichkeit der Azolderivate wird vermöge der Ionenstärke durch Ionenbindung weiter gesteigert. Die Ionenstärke liegt zwischen 0,1—0,8.

Wirkstoffe, die in dieser Weise formuliert werden können, sind alle antimykotisch wirksamen Azolderivate, insbesondere Imidazolderivate.

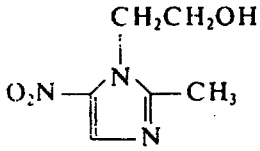
Beispielsweise seien die Verbindungen der nachstehenden Formeln genannt:



(I)



(II)



(III)

Zahlreiche weitere antimykotisch wirksame Azolderivate sind bekannt aus der DE-OS 2 430 039. Insbesondere wurde gefunden, daß solche Vaginaltablettenzubereitungen der Verbindung der Formel II, die außerdem Milchsäure und Calciumactat, oder der Formeln II und III, die außerdem Citronensäure oder primäres Natriumcitrat enthalten, so viel besser formuliert sind, daß eine einmalige Applikation Vaginalmykosen, z. B. hervorgerufen durch Candida-Arten und Torulopsis-Arten, zur Abheilung gebracht werden können. Die Verträglichkeit solcher Formulierungen ist einwandfrei.

Auch andere Puffersysteme und/oder die Säuren oder die sauren Salze allein beeinflussen die Zubereitungen in der angegebenen günstigen Weise. Solche können sein:

Citronensäure/Na-citrat primär

Milchsäure/Na-lactat
Weinsäure DL/K-Na-tartrat
Adipinsäure
Ascorbinsäure/Ethylendiamintetraessigsäure-$^1/_2$Na-salz bzw. Na-salz
Fumarsäure
Glykokoll-Puffer
Kaliumhydrogenphthalat-Puffer
Tartrat-Puffer ($KHC_2H_4O_6$)
Phosphat-Puffer

Unter üblichen Tablettenhilfsstoffen werden hier die nachstehenden verstanden.
Stärke, z. B. Maisstärke, Reisstärke, Kartoffelstärke, Weizenstärke, Milchzucker, Glucose, Saccharose, mikrokristalline Cellulose, Siliciumdioxid kolloidal, Magnesiumstearat, Stearinsäure, Talcum, Polyvinylpyrrolidon (linear und quervernetzt), Natriumchlorid, Polyethylenglykol, Hydroxypropylmethylcellulose, Gelatine, Ca-Phosphate, Cellulose, Mannit, Natriumcarboxymethylstärke, Natriumcarbonat, Natriumbicarbonat, Calciumcarbonat, Natriumcarboxymethylcellulose (linear und quervernetzt), Magnesiumcarbonat.

Weitere Tablettenhilfsstoffe siehe »Die Tablette, Grundlagen und Praxis des Tablettierens, Granulierens und Dragierens« von W. A. Ritschel, S. 85—144, sowie »Katalog pharmazeutischer Hilfsstoffe« verfaßt von einer Arbeitsgruppe der Firmen Ciba-Geigy, Hoffmann-La Roche und Sandoz, Basel 1974.

Aus GB-A-860877 ist es bekannt, durch Zusatz von Hilfsstoffen eine rasche Zerfallbarkeit von Zubereitungen und die Aufrechterhaltung eines physiologischen pH-Wertes im Vaginalmedium zu gewährleisten. Ferner ist es aus DE-A 2 309 575 bekannt, Säuren dafür zu verwenden, den physiologischen Säureschutz der Vagina aufrechtzuerhalten und die Anwendungsform »gewebsfreundlich« zu machen.

Aus FR-A-2 390 162 und US-A-4 032 645 sind Pufferzusätze zu Azolderivaten bekannt, die eine gute und schnelle Löslichkeit der Wirkstoffe gewährleisten. Es handelt sich dabei jedoch um Injektionslösungen, bei denen der Wirkstoff in einem geringen Volumen voll gelöst sein muß. Dagegen handelt es sich bei den erfindungsgemäßen Formulierungen um Wirkstoffe, die in fester Form vorliegen und mittels derer am Ort der Infektion durch Zerfall der Formulierung eine weitere Erhöhung der Wirkstoffkonzentration erreicht wird. Dieser Effekt ist im Hinblick auf die beiden Zitate überraschend. In DAZ, 104 (1964), 950—955, J. Pharm. Pharmacol. 15 (T), (1963), 43T—55T und DAZ 110 (1970), 942—946, werden Möglichkeiten der Freisetzung von Wirkstoffen zwecks besserer biopharmazeutischer Verfügbarkeit diskutiert. Insbesondere wird auch die Mikronisierung der Arzneistoffe erwähnt.

Die in dieser Literatur beschriebenen Mikronisierung von Wirkstoffen zur Verbesserung der Bioverfügbarkeit beruht auf der Vergrößerung der Lösungsgeschwindigkeit.

Beispiel 1

500 g Wirkstoff der Formel I werden in einem Wirbelschichtgranulator mit folgenden Mengen an Tablettenhilfsstoffen zunächst trocken gemischt: 190 g Citronensäure, 195 g Na-citrat prim., 314 g Milchzucker, 148 g Maisstärke, 230 g mikrokristalline Cellulose, 4 g Polyethylenglykol-Sorbitanoleat, dann wird durch Einsprühen von Wasser granuliert und getrocknet. Dann werden dem Granulat 34 g Mg-stearat und 85 g quervernetztes Polyvinylpyrrolidon zugemischt und zu Vaginaltabletten mit einem Gesamtgewicht von 1700 mg tablettiert.

Beispiel 2

500 g Wirkstoff der Formel III werden mit 831 g Milchzucker, 200 g Ethylendiamintetraessigsäure-$^1/_2$ Na-Salz, 126 g Maisstärke, 4 g Siliciumdioxid kolloidal und 4 g Polyethylenglykol-Sorbitanoleat in einem Planetenmischer trocken vermischt, mit Wasser im selben Gerät granuliert, in der Wirbelschicht im Vakuum oder Umlufttrockenschrank getrocknet, dem erhaltenen Granulat noch 39 g Mg-stearat zugemischt und dann zu 1700 g schweren Vaginaltabletten verpreßt.

Patentansprüche

1 Antimykotische Vaginaltabletten mit höherer Bioverfügbarkeit der Wirkstoffe, enthaltend Azolderivate und übliche Tablettenhilfsstoffe, dadurch gekennzeichnet, daß sie einen pH-Wert von 3 bis 4 und eine Ionenstärke von 0.1 bis 0.3 besitzen, den Wirkstoff in Partikeln unter 4 µm und außerdem eine Säure und ein Puffersystem bestehend aus einer organischen Säure und deren Salzen enthalten.

2. Antimykotische Vaginaltabletten nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Wirkstoff ein Imidazolderivat enthalten.

Milchsäure/Na-lactat
Weinsäure DL/K-Na-tartrat
Adipinsäure
Ascorbinsäure/Ethylendiamintetraessigsäure-$^1/_2$Na-salz bzw. Na-salz
Fumarsäure
Glykokoll-Puffer
Kaliumhydrogenphthalat-Puffer
Tartrat-Puffer ($KHC_2H_4O_6$)
Phosphat-Puffer

Unter üblichen Tablettenhilfsstoffen werden hier die nachstehenden verstanden.
Stärke, z. B. Maisstärke, Reisstärke, Kartoffelstärke, Weizenstärke, Milchzucker, Glucose, Saccharose, mikrokristalline Cellulose, Siliciumdioxid kolloidal, Magnesiumstearat, Stearinsäure, Talcum, Polyvinylpyrrolidon (linear und quervernetzt), Natriumchlorid, Polyethylenglykol, Hydroxypropylmethylcellulose, Gelatine, Ca-Phosphate, Cellulose, Mannit, Natriumcarboxymethylstärke, Natriumcarbonat, Natriumbicarbonat, Calciumcarbonat, Natriumcarboxymethylcellulose (linear und quervernetzt), Magnesiumcarbonat.

Weitere Tablettenhilfsstoffe siehe »Die Tablette, Grundlagen und Praxis des Tablettierens, Granulierens und Dragierens« von W. A. Ritschel, S. 85—144, sowie »Katalog pharmazeutischer Hilfsstoffe« verfaßt von einer Arbeitsgruppe der Firmen Ciba-Geigy, Hoffmann-La Roche und Sandoz, Basel 1974.

Aus GB-A-860877 ist es bekannt, durch Zusatz von Hilfsstoffen eine rasche Zerfallbarkeit von Zubereitungen und die Aufrechterhaltung eines physiologischen pH-Wertes im Vaginalmedium zu gewährleisten. Ferner ist es aus DE-A 2 309 575 bekannt, Säuren dafür zu verwenden, den physiologischen Säureschutz der Vagina aufrechtzuerhalten und die Anwendungsform »gewebsfreundlich« zu machen.

Aus FR-A-2 390 162 und US-A-4 032 645 sind Pufferzusätze zu Azolderivaten bekannt, die eine gute und schnelle Löslichkeit der Wirkstoffe gewährleisten. Es handelt sich dabei jedoch um Injektionslösungen, bei denen der Wirkstoff in einem geringen Volumen voll gelöst sein muß. Dagegen handelt es sich bei den erfindungsgemäßen Formulierungen um Wirkstoffe, die in fester Form vorliegen und mittels derer am Ort der Infektion durch Zerfall der Formulierung eine weitere Erhöhung der Wirkstoffkonzentration erreicht wird. Dieser Effekt ist im Hinblick auf die beiden Zitate überraschend. In DAZ, 104 (1964), 950—955, J. Pharm. Pharmacol. 15 (T), (1963), 43T—55T und DAZ 110 (1970), 942—946, werden Möglichkeiten der Freisetzung von Wirkstoffen zwecks besserer biopharmazeutischer Verfügbarkeit diskutiert. Insbesondere wird auch die Mikronisierung der Arzneistoffe erwähnt.

Die in dieser Literatur beschriebenen Mikronisierung von Wirkstoffen zur Verbesserung der Bioverfügbarkeit beruht auf der Vergrößerung der Lösungsgeschwindigkeit.

Beispiel 1

500 g Wirkstoff der Formel I werden in einem Wirbelschichtgranulator mit folgenden Mengen an Tablettenhilfsstoffen zunächst trocken gemischt: 190 g Citronensäure, 195 g Na-citrat prim., 314 g Milchzucker, 148 g Maisstärke, 230 g mikrokristalline Cellulose, 4 g Polyethylenglykol-Sorbitanoleat, dann wird durch Einsprühen von Wasser granuliert und getrocknet. Dann werden dem Granulat 34 g Mg-stearat und 85 g quervernetztes Polyvinylpyrrolidon zugemischt und zu Vaginaltabletten mit einem Gesamtgewicht von 1700 mg tablettiert.

Beispiel 2

500 g Wirkstoff der Formel III werden mit 831 g Milchzucker, 200 g Ethylendiamintetraessigsäure-$^1/_2$ Na-Salz, 126 g Maisstärke, 4 g Siliciumdioxid kolloidal und 4 g Polyethylenglykol-Sorbitanoleat in einem Planetenmischer trocken vermischt, mit Wasser im selben Gerät granuliert, in der Wirbelschicht im Vakuum oder Umlufttrockenschrank getrocknet, dem erhaltenen Granulat noch 39 g Mg-stearat zugemischt und dann zu 1700 g schweren Vaginaltabletten verpreßt.

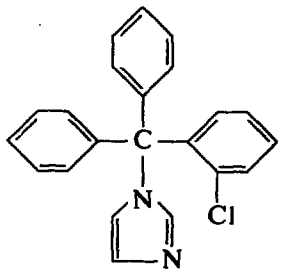
Patentansprüche

1. Antimykotische Vaginaltabletten mit höherer Bioverfügbarkeit der Wirkstoffe, enthaltend Azolderivate und übliche Tablettenhilfsstoffe, dadurch gekennzeichnet, daß sie einen pH-Wert von 3 bis 4 und eine Ionenstärke von 0.1 bis 0.8 besitzen, den Wirkstoff in Partikeln unter 4 µm und außerdem eine Säure und ein Puffersystem bestehend aus einer organischen Säure und deren Salzen enthalten.

2. Antimykotische Vaginaltabletten nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Wirkstoff ein Imidazolderivat enthalten.

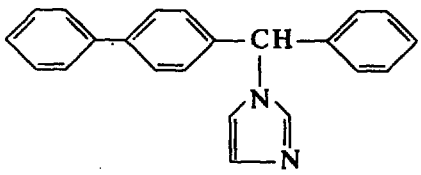
* C L M S *

3. Antimykotische Vaginaltabletten nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Wirkstoff die Verbindung der Formel



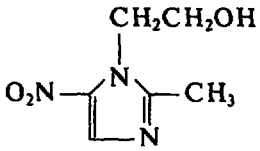
enthalten.

4. Antimykotische Vaginaltabletten nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Wirkstoff die Verbindung der Formel



enthalten.

5. Antimykotische Vaginaltabletten nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Wirkstoff die Verbindung der Formel



enthalten.

6. Antimykotische Vaginaltabletten nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie den Wirkstoff und außerdem Citronensäure und primäres Natriumcitrat enthalten.

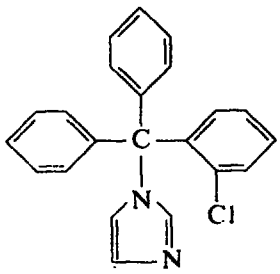
7. Antimykotische Vaginaltabletten nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie den Wirkstoff und außerdem Milchsäure und Calciumactat enthalten.

Claims

1. Antimycotic vaginal tablets with increased bioavailability of the active compounds, containing azole derivatives and customary tablet auxiliaries, characterised in that they have a pH value of 3 to 4 and an ionic strength of 0.1 to 0.8 and contain the active compound in particles of less than 4 µm and in addition an acid and a buffer system consisting of an organic acid and salts thereof.

2. Antimycotic vaginal tablets according to Claim 1, characterised in that they contain an imidazole derivative as the active compound.

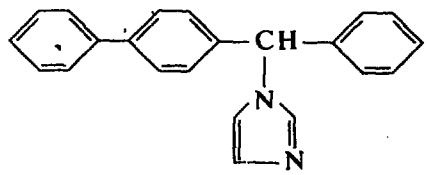
3. Antimycotic vaginal tablets according to Claim 1, characterised in that they contain the compound of the formula



as the active compound.

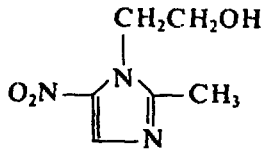
4. Antimycotic vaginal tablets according to Claim 1, characterised in that they contain the compound of the formula

* C L M S *



as the active compound.

5. Antimycotic vaginal tablets according to Claim 1, characterised in that they contain the compound of the formula



as the active compound.

6. Antimycotic vaginal tablets according to Claim 1, characterised in that they contain the active compound and in addition citric acid and primary sodium citrate.

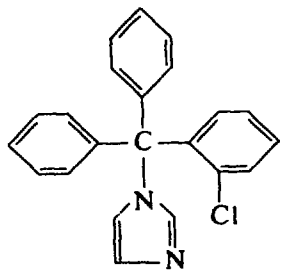
7. Antimycotic vaginal tablets according to Claim 1, characterised in that they contain the active compound and in addition lactic acid and calcium lactate.

Revendications

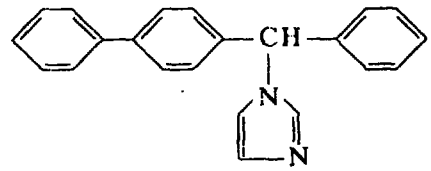
1. Comprimés vaginaux antimycotiques ayant une plus haute biodisponibilité des substances actives et contenant des dérivés d'azoles, ainsi que des substances auxiliaires habituelles pour comprimés, caractérisés en ce qu'ils ont un pH de 3 à 4 et une intensité ionique de 0,1 à 0,8, tandis qu'ils contiennent la substance active en particules inférieures à 4 µm et, en outre, un acide et un système tampon constitué d'un acide organique et de ses sels.

2. Comprimés vaginaux antimycotiques selon la revendication 1, caractérisés en ce que, comme substance active, ils contiennent un dérivé d'imidazole.

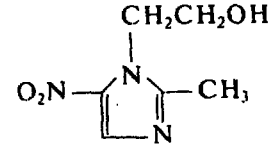
3. Comprimés vaginaux antimycotiques selon la revendication 1, caractérisés en ce que, comme substance active, ils contiennent le composé de formule:



4. Comprimés vaginaux antimycotiques selon la revendication 1, caractérisés en ce que, comme substance active, ils contiennent le composé de formule:



5. Comprimés vaginaux antimycotiques selon la revendication 1, caractérisés en ce que, comme substance active, ils contiennent le composé de formule:



6. Comprimés vaginaux antimycotiques selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils contien-

* C L M S *

nent la substance active et, en outre, de l'acide citrique et du citrate de sodium primaire.

7. Comprimés vaginaux antimycotiques selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils contiennent la substance active et, en outre, de l'acide lactique et du lactate de calcium.

* C L M S *