

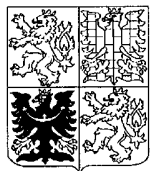
PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 2664

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **11.01.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **24.01.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/19802708**

(33) Země priority: **DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15.11.2000**
(Věstník č. 11/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/EP99/00105**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/37300**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/4412

A 61 K 47/36

A 61 K 47/26

A 61 P 7/00

A 61 P 17/02

(71) Přihlašovatel:

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH
, Frankfurt am Main, DE;

(72) Původce:

Bohn Manfred, Hofheim, DE;
Kraemer Karl Theodor, Langen, DE;

(74) Zástupce:

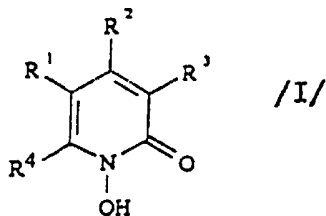
Kubát Jan Ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Léčivo k léčbě bércových vředů a proleženin

(57) Anotace:

Přípravky v podobě prášků, které obsahují nejméně jednu sloučeninu obecného vzorce I, jsou vhodné k léčení bércových vředů a proleženin.



Léčivo k léčbě bércových vředů a proleženin

Oblast techniky

Tento vynález se týká použití přípravku v podobě prášku, který obsahuje hydroxypyridony, k léčbě bércových vředů /Ulcus cruris/ a proleženin /dekubitů/.

Dosavadní stav techniky

Diagnóza bércových vředů /Ulcus cruris/ je souhrnný pojem, který se týká vředů různého původu /Phlebologie /1996/; 25; 254 - 258/.

V Německu je postiženo špatně se hojícími bércovými vředy asi 1,6 milionů lidí. Předpokladem pro účinné léčení poškození, které vzniklo následkem bércového vředu, je poznání možných příčin vzniku tohoto defektu. Všeobecně lze říci, že jde o porušené prokrvení cév bérce. Takto vyvolané omezené zásobování kyslíkem vyvolává léze, ztrátu tkáně a posléze nekrotizaci a rozšíření tohoto defektu. Infekce bakteriemi a houbami napadají postižené oblasti kůže a přispívají tak, kromě zvětšení rány, rovněž k tvorbě páchnoucího sekretu.

Terapie bércového vředu pozůstává z dvojí strategie, a to z lokálního ošetřování rány a zároveň z odstraňování příčin ulcerace. K tomuto účelu může sloužit kompresní terapie u vředu, který je podmíněn chronickou žilní hypertonií, právě tak jako sanace arteriálního krevního řečiště u arteriálního bércového vředu.

Zásadně je nutno při lokální terapii bércového vředu dbát na to, aby se pokud možno vyloučila polypragmazie při používání léčiv, poněvadž často způsobuje pacientům s bércovým vředem multivalentní kontaktní alergie, především na látky obsažené v léčivu, při dlouhodobé lokální terapii. Lokální terapeutika by proto měla mít pokud možno co nejjednodušší složení a počet použitých substancí by měl být pokud možno nízký.

Při lokální terapii bércových vředů jsou v současné době přijatelné dvě metody léčení, zejména ošetřování ran, které je přizpůsobeno fázím a které fáze přesahuje. Zmíněné terapeutické koncepty se vztahují na tři fáze léčení ran, které probíhají takto:

exsudační fáze,
/často vyvolávaná superinfekcí vředu/
granulační fáze,
epitelizační fáze.

Léčení ran, které je přizpůsobeno fázím, odpovídá konvenční, již dávno známé terapii, se musí stále měnit a je náročné, ale finančně výhodné. Terapie, která přesahuje fáze a používá na rány moderní obvazy, jimiž se v průběhu všech tří fází může léčit stejným způsobem, je při aplikaci podstatně jednodušší, ale také podstatně nákladnější. Oba terapeutické postupy jsou svým terapeutickým efektem vzájemně srovnatelné.

Léčení ran, které je přizpůsobeno fázím, zasahuje do tří fází hojení ran takto:

čištění,
podpora granulace,
podpora epitelizace vysušením.

Cílem čištění je příprava čistého základu rány. Především musí být odstraněny zbytky mastí a krusty a popřípadě nekrózy, pokud se vyskytnou. To lze nejlépe provádět ostrou lžící a pinzetou a nůžkami. Navíc se mohou použít masti obsahující enzymy, které s výhodou odbourávají denaturovanou bílkovinu. Obsahují takové látky jako je trypsin, chymotrypsin, kolagenáza, fibrolyzin, streptokináza apod. Okolí vředu by mělo být chráněno nanesením tvrdé zinkové pasty. Současně s tím se provádí pravidelná dezinfekce koupeli s manganistanem draselným nebo Rivanolem^R.

S použitím lokálních antibiotik by se nemělo počítat, protože je

vysoký nejen vznik rezistence, nýbrž je i značná velikost senzibilizace.

Granulace se povzbuzuje mechanickým drážděním. Proto je ještě i v současnosti kyretáž ostrou lžící velmi úspěšným zásahem. O něco jemněji lze bázi rány dráždit mořským pískem, krystalovým cukrem nebo práškovým dextranskem. Rovněž hypertonické roztoky hroznového cukru a chloridu sodného podporují granulaci. Dříve běžné léčení mastmi, barvivy a rafinovanými minerálními oleji nelze v současnosti již doporučit, poněvadž při delším používání nezřídkou vyvolává kontaktní alergie.

Ve fázi epitelizace má být citlivá, nově vytvořená tkáň, chráněna a epitelizace podporována. Epitelizace začíná tehdy, když granulující tkáň dosáhne úrovně pokožky. Jako pokrytí rány, které podprůje epitelizaci, je vhodná celá řada preparátů, tak například hydrogely, hydrokoloidy, pěnové kompresy a mřížkové gázy. Lze také realizovat transplantaci kožního štěpu.

Při ošetřování ran, které přesahuje fáze, se aplikuje například suché pokrytí rány nebo gel /suchý obvaz a xerogel/, právě tak i hydrokoloidní pokrytí rány /hydrokoloidní obvazy/. V každé fázi rozvíjejí svůj účinek a mohou se uplatnit jako monoterapie k léčení bércového vředu. K jejich vlastnostem patří retence exsudátů, čištění vředů a rovněž podpora granulace a epitelizace.

Podle publikací z Anglie, Dánska, Kanady, Švýcarska, Jižní Afriky a USA mělo 1 až 11 % všech pacientů v nemocnicích proleženiny. Příčinou jsou stoupající životní naděje, přibývání ohrožených pacientů, jakož i skutečnost, že přežívá stále více těžce nemocných a těžce zraněných pacientů. K tomu přistupuje vzrůstající nedostatek ošetřujícího personálu a jeho trvalé přetěžování.

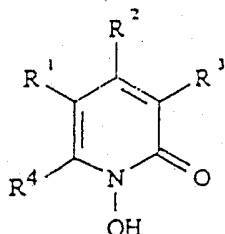
Dlouhotrvající tlak na kůži, spolu s poruchou mikrocirkulace, je nejdůležitějším faktorem, který vyvolává proleženiny /National Pressure Ulcer Advisory Panel /1989//. Důležitou úlohu mají také střižné síly, které působí na kůži a na tkáň pod ní, a také tření

a vlhkost. Čím méně je pacient pohyblivý, tím déle je kůže na stejném místě zatěžována. V poloze na zádech je to především oblast kůže nad křížovou kostí. Obzvláště jsou tedy proleženinami ohroženi starší pacienti, kteří jsou nepohybliví, jejich prokrvení je porušeno nebo ti, kteří trpí neurologickými poruchami. Kromě odlehčení postižených oblastí kůže probíhá lokální léčení proleženin zásadně stejně, jako léčení bérceových vředů.

Podstata vynálezu

Nyní bylo zjištěno, že práškové přípravky s deriváty hydroxypyridonu jsou vhodné k jednoduché a levné lokální terapii bérceových vředů a proleženin, která přesahuje fáze. Tento nález je natolik překvapující, protože přípravky, které obsahují hydroxypyridon, se až dosud používají výhradně jako antimikrobiální prostředky.

Vynález se tedy týká použití prášku a nejméně jedné sloučeniny obecného vzorce I

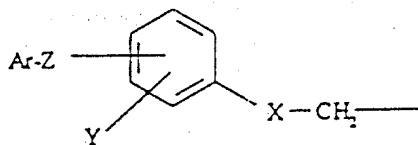


/I/,

ve kterém značí:

R^1 , R^2 a R^3 , které jsou stejné nebo různé, atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

R^4 nasycený uhlovodíkový zbytek se 6 až 9 atomy uhlíku nebo zbytek obecného vzorce II



/II/,

ve kterém značí:

- X atom síry nebo atom kyslíku,
 Y atom vodíku nebo až 2 atomy halogenu, jako chloru a/nebo bromu,
 Z jednoduchou vazbu nebo dvojmocné zbytky $-O-$, $-S-$, $-CH_2-$, kde R značí atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo jiné dvojmocné zbytky se 2 až 10 řetězovitě spojenými atomy uhlíku a popřípadě s atomy kyslíku a/nebo síry, přičemž - když zbytky obsahují 2 nebo více atomů kyslíku a/nebo síry - musí být tyto atomy od sebe odděleny nejméně 2 atomy uhlíku, a 2 sousedící atomy uhlíku mohou být také navzájem spojeny dvojnou vazbou a volné valence atomů uhlíku jsou nasyceny atomy vodíku a/nebo alkylovými skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku,
 Ar systém aromatických jader až do dvou jader, jenž může být substituován až třemi zbytky, vybranými ze skupiny obsahující atom fluoru, atom chloru, atom bromu, methoxylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, trifluormethylovou skupinu a trifluormethoxylovou skupinu, k výrobě léčiva k léčbě bércových vředů a/nebo proleženin.

Pojem "zbytek nasyceného uhlovodíku" znamená, že tento zbytek může být přímý, rozvětvený nebo cyklický a že neobsahuje žádné alifatické vícenásobné vazby. Příklady zbytku R^4 jsou hexylová skupina, heptylová skupina, oktylová skupina, cyklohexylová skupina nebo cykloheptylová skupina.

Ve sloučenině obecného vzorce I značí uhlovodíkový zbytek R^4 s výhodou alkylovou skupinu se 6 až 8 atomy uhlíku nebo cyklohexylovou skupinu, která může být také prostřednictvím methylenové nebo ethylenové skupiny vázána na pyridonová jádro nebo může obsahovat endomethylovou skupinu. R^4 může také značit aromatický zbytek, který je však s výhodou vázán na pyridonový zbytek nejméně přes jeden alifatický atom uhlíku.

Ve zbytcích "Z" jsou uhlíkaté články řetězce s výhodou methylenové skupiny $-CH_2-$. Když jsou methylenové skupiny substituovány

alkylovými skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku, jsou výhodnými substituenty skupiny methylové a ethylové.

Příklady zbytků "Z" jsou tyto:

-O-, -S-, -CH₂-, -(CH₂)_m-(m=2-10), -C(CH₃)₂-, -CH₂O-, OCH₂-, -CH₂S-, -SCH₂-,
 -SCH(C₂H₅)-, -CH=CH-CH₂O-, -OCH₂CH=CHCH₂O-, -OCH₂CH₂O-,
 -OCH₂CH₂CH₂O-, -SCH₂CH₂CH₂S-, -SCH₂CH₂CH₂CH₂O-,
 -SCH₂CH₂OCH₂CH₂O-, -SCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂S-, nebo
 -SCH₂C(CH₃)₂CH₂S-.

Zbytek "S" značí atom síry, zbytek "O" značí atom kyslíku. Pojem "Ar" znamená fenyl a kondenzované systémy, jako je naftyl, tetrahydronaftyl a indenyl, jakož i takové izolované systémy, které se odvozují od difenylu, difenylalkanů, difenyletherů a difenylthioetherů. Pojem "alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku" znamená zbytky, jako je methylová, ethylová, n-propylová, iso-propylová, n-butylová, iso-butylová nebo terc.-butylová skupina.

Důležitými zástupci skupiny sloučenin, které jsou charakterizovány obecným vzorcem I, jsou:

6-[4-/4-chlorfenoxy/-fenoxyethyl]-1-hydroxy-4-methyl-2-pyridon,
 6-[4-/2,4-dichlorfenoxy/-fenoxyethyl]-1-hydroxy-4-methyl-2-pyridon,
 6-/difenyl-4-oxymethyl/-1-hydroxy-4-methyl-2-pyridon,
 6-/4-benzylfenoxyethyl/-1-hydroxy-4-methyl-2-pyridon,
 6-[4-/2,4-dichlorbenzyloxy/-fenoxyethyl]-1-hydroxy-4-methyl-2-pyridon,
 6-[4-/4-chlorfenoxy/-fenoxyethyl]-1-hydroxy-3,4-dimethyl-2-pyridon,
 6-[4-/2,4-dichlorbenzyl/-fenoxyethyl]-1-hydroxy-3,4-dimethyl-2-pyridon,
 6-[4-/cinnamyl/-fenoxyethyl]-1-hydroxy-4-methyl-2-pyridon,
 1-hydroxy-4-methyl-6-[4-/4-trifluormethylfenoxy/-fenoxyethyl]-2-pyridon,

1-hydroxy-4-methyl-6-cyklohexyl-2-pyridon,
1-hydroxy-4-methyl-6-/ 2,4,4-trimethylpentyl/-2-pyridon,
1-hydroxy-4-methyl-6-n-hexyl-, -6-iso-hexyl-, 6-n-heptyl- nebo
6-iso-heptyl-2-pyridon, 1-hydroxy-4-methyl-6-oktyl- nebo -6-iso-
-oktyl-2-pyridon, zejména 1-hydroxy-4-methyl-6-cyklohexylmethyl-
nebo -6-cyclohexylethyl-2-pyridon, přičemž cyklohexylový zbytek
může také nést methylový zbytek,
1-hydroxy-4-methyl-6-/2-bicyclo[2,2,1]heptyl/-2-pyridon, 1-hydro-
xy-3,4-dimethyl-6-benzyl- nebo -6-dimethylbenzyl-2-pyridon nebo
1-hydroxy-4-methyl-6-/β-fenylethyl-2-pyridon.

Výše uvedené sloučeniny obecného vzorce I lze používat jak ve vol-
né formě, tak i ve formě solí, přičemž se dává přednost použití
volné formy.

Účinné látky, tj. sloučeniny obecného vzorce I, které lze v pří-
pravcích používat, lze připravovat například způsobem podle pa-
tentových spisů US 2 540 218 nebo US 4 797 409.

Pro použití jmenovaných sloučenin podle vynálezu přicházejí v
úvahu především práškové přípravky.

V přípravcích podle vynálezu je účinná látka zapracována v množ-
stvích, která jsou obvykle v rozmezí asi od 0,05 % hmot. asi do
15 % hmot., s výhodou v rozmezí od 0,1 % hmot. do 1 % hmot.

Pomocí léčiv podle vynálezu lze při lokální aplikaci na bércové
vředy a proleženiny dosáhnout pronikavého zlepšení.

Jako práškové základy jsou vhodné nativní substance, jako je sa-
charóza, laktóza, želatina, pektin, karrageen, agar, tragant a al-
gináty, polosyntetické práškové základy, například ethery celuló-
zy, deriváty škrobu, dextranu a pektinu, a také syntetické slou-
čeninym jako je polyvinylpyrrolidon. Mimořádně vodné jsou modifiko-
vané typy škrobů. Používají se v množstvích od 95,0 do 99,4 hmot.
díla, vztaženo na 100 hmot. díla končného produktu.

Jako další pomocná látka pro farmaceutický přípravek podle vynálezu je vhodný vysoce disperzní oxid křemičitý ke zlepšení tekutosti a roztíratelnosti.

Výrobu přípravků lze realizovat známým způsobem smícháním jednotlivých komponent, a pokud je to zapotřebí, dalším zpracováním, které je přizpůsobeno určitému přípravku.

Vynález je blíže ilustrován následujícími příklady provedení, a niž by však byl na ně omezen. Pokud není poznamenáno jinak, vztahují se údaje o množství na hmotnost.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Přípravek podle vynálezu má toto složení:

Sůl 6-cyklohexyl-1-hydroxy-4-methyl-2/1H/-pyridonu s 2-aminoethanolem	1,00 g
Vysoce disperzní oxid křemičitý	0,01 g
Modifikovaný kukuřičný škrob, fosfatizovaný	98,99 g

Příklad 2

Přípravek podle vynálezu má toto složení:

1-hydroxy-4-methyl-6-/2,4,4-trimethylpentyl/- -2/1H/pyridon	0,50 g
Sacharóza	99,50 g

Příklad 3

Přípravek podle vynálezu má toto složení:

6-[4-/4-chlorfenoxy/-fenoxymethyl]-1-hydroxy- -4-methyl-2/1H/-pyridon	0,25 g
Laktóza	99,75 g

Příklad 4

Zkouška účinnosti

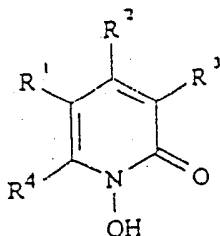
Při klinické studii s pacienty, kteří trpěli špatně se hojícími bércovými vředy, bylo prokázáno, že po léčení trvajícím 6 týdnů, a to přípravkem podle vynálezu z příkladu 1, se plocha vředu zmenšila o 80 %. Ve srovnání s tím se velikost rány po standardní terapii /peroxid vodíku, manganistan draselný, roztok chloridu sodného/ zmenšila pouze o 30 %.

Průmyslová využitelnost

Léčivo k léčbě bércových vředů a proleženin, upravené do podoby prášku, jež obsahuje jako účinnou látku derivát 1-hydroxy-4-pyridonu ve směsi s vhodnou práškovou komponentou, je jednak výrobně jednoduché, jednak prokázalo při srovnání se standardní terapií podstatně vyšší účinnost.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Použití prášku a nejméně jednoho 1-hydroxy-2-pyridonu obecného vzorce I

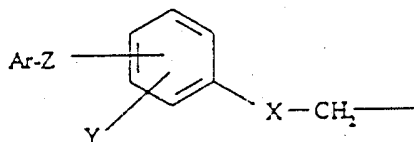


/I/,

ve kterém značí:

R^1 , R^2 a R^3 , které jsou stejné nebo různé, atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

R^4 nasycený uhlovodíkový zbytek se 6 až 9 atomy uhlíku nebo zbytek obecného vzorce II



/II/,

ve kterém značí:

X atom síry nebo atom kyslíku,

Y atom vodíku nebo až 2 atomy halogenu, jako chloru a/nebo bromu,

Z jednoduchou vazbu nebo dvojmocné zbytky $-O-$, $-S-$, $-CH_2-$, kde R značí atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo jiné dvojmocné zbytky se 2 až 10 řetězovitě spojenými atomy uhlíku a popřípadě s atomy kyslíku a/nebo síry, přičemž - když zbytky obsahují 2 nebo více atomů kyslíku a/nebo síry - musí být tyto atomy od sebe odděleny nejméně 2 atomy uhlíku, a 2 sousedící atomy uhlíku mohou být také navzájem spojeny dvojnou vazbou a volné valence atomů uhlíku jsou nasyceny atomy vodíku a/nebo alkylovými skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku,

Ar systém aromatických jader až do dvou jader, jenž může být substituován až třemi zbytky, vybranými ze skupiny obsahující atom

fluoru, atom chloru, atom bromu, methoxylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, trifluormethylovou skupinu a trifluormethoxylovou skupinu, k výrobě léčiva k léčbě bércových vředů a/nebo proleženin.

2. Použití podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se používá taková sloučenina obecného vzorce I, ve kterém Ar značí bicyklický systém, který je odvozen od difenylu, difenylalkanu nebo difenyletheru.

3. Použití podle nároku 1 nebo 2, v y z n a č u j í c í s e t í m , že sloučenina obecného vzorce I v poloze substituenta R^4 obsahuje cyklohexylový zbytek.

4. Použití podle jednoho nebo více nároků 1 až 3, v y z n a č u j í c í s e t í m , že sloučenina obecného vzorce I v poloze substituenta R^4 obsahuje oktylový zbytek vzorce $-CH_2-CH/CH_3/-CH_2-C/CH_3/3$.

5. Použití podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se používá 1-hydroxy-4-methyl-6-[4-/4-chlorfenoxy/-fenoxy-methyl]-2-/1H/pyridon, 1-hydroxy-4-methyl-6-cyklohexyl-2-/1H/-pyridon nebo 1-hydroxy-4-methyl-6-/2,4,4-trimethylfenyl/-2-/1H/-pyridon.

6. Použití podle jednoho nebo více nároků 1 až 5, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se jako práškový základ používá modifikovaný kukuřičný škrob, sacharóza, laktóza nebo jejich směs.

7. Použití podle jednoho nebo více nároků 1 až 6, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se navíc používá vysoce disperzní oxid křemičitý.

8. Použití podle jednoho nebo více nároků 1 až 7, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se používá 1-hydroxy-2-pyridon obecného vzorce I v množství od 0,05 % hmot. až asi do 5 % hmot., s výhodou od 0,1 % hmot. do 1 % hmot.