

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

304 915

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/499 (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01)
A61K 45/08 (2006.01)
A61K 47/18 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2011-495**
(22) Přihlášeno: **11.08.2011**
(40) Zveřejněno: **20.02.2013**
(Věstník č. 8/2013)
(47) Uděleno: **10.12.2014**
(24) Oznámení o udělení ve věstníku: **21.01.2015**
(Věstník č. 3/2015)

(56) Relevantní dokumenty:
Kratochvíl, B., et al: Chem. Listy (2010) 104, 425; Julínek, O., et al: J. Pharm. Biomed. Anal. (2010) 53, 958 - 961.
CZ 2011 - 232 A3.

(73) Majitel patentu:
Veterinární a farmaceutická univerzita Brno,
Farmaceutická fakulta, Brno, CZ

(72) Původce:
doc. PharmDr. Josef Jampílek, Ph.D., Mladá
Boleslav, CZ
doc. Ing. PharmDr. Radka Opatřilová, Ph.D., Brno-
Bohunice, CZ
PharmDr. Lenka Dvořáková, Jindřichův Hradec,
CZ
PharmDr. Kateřina Brychtová, Ph.D., Brno-
Královo Pole, CZ
doc. Ing. Jiří Dohnal, CSc.MBA., Praha 10 -
Strašnice, CZ

(54) Název vynálezu:
**Využití alaptidu jako modifikátoru
transdermální penetrace ve
farmaceutických kompozicích pro humánní
a veterinární aplikace obsahující nesteroidní
antiflogistika a/nebo antipyretika-analgetika**

(57) Anotace:
Řešení se týká způsobu využívání jak mikronizovaného,
tak nanonizovaného alaptidu, který jako farmaceutická
pomocná látka ovlivňuje prostupnost jiných
farmaceuticky aktivních látek přes kůži. Tyto
farmaceutické kompozice složené z alaptidu jako
farmaceutické pomocné látky, farmaceutických aktivních
látek a ostatních farmaceutických pomocných látek lze
pak využít k přípravě lékových forem, kterými lze
ovlivnit hladinu léčiva v lidském těle v čase a užít ho jak
pro lokální, tak systémové podání.

CZ 304915 B6

Využití alaptidu jako modifikátoru transdermální penetrace ve farmaceutických kompozicích pro humánní a veterinární aplikace obsahující nesteroidní antiflogistika a/nebo antipyretika – analgetika

5

Oblast techniky

Vynález se týká použití (*S*)-8-methyl-6,9-diazaspiro[4.5]dekan-7,10-dionu, známého pod INN názvem „alaptid“, jako modifikátoru transdermální penetrace nesteroidních protizánětlivých látek (neboli nesteroidních antiflogistik neboli (NSAIDs) a/nebo antipyretik–analgetik ve farmaceutické formulaci vhodné pro transdermální aplikaci.

Dosavadní stav techniky

15

Vývoj v oblasti lékových forem směřuje ke stále dokonalejším způsobům aplikace léčiv, které umožňují udržovat konstantní hladinu účinné látky v organismu. To například splňují i transdermální terapeutické systémy (TTS), které ovšem narážejí na problém nedostatečného nebo žádného průniku aktivních farmaceutických substancí (APIs) přes kůži [1,2].

20

V roce 1975 Idson uvedl, že vnější vrstva kůže (epidermis) je limitujícím faktorem pro perkutánní absorpci a jakmile látka pronikne přes *stratum corneum* (rohová vrstva, zevní vrstva epidermis), tak je její absorpce zaručená [3].

25

Hledání chemických látek, které by zvyšovaly kožní permeabilitu, byla a je oblast rozsáhlých výzkumů v posledních několika desetiletích. Je známo více než 350 různých sloučenin, které byly označeny jako urychlovače, které narušují *stratum corneum*. Největší nárůst v počtu modifikátorů byl zaznamenán v 80. letech 20. století a v posledních letech lze říci, že je aktivní fond těchto látek stabilní [4–8].

30

1. Struktura kožní bariéry

Kůže je nejrozlehlejší lidský orgán a skládá se ze tří základních funkčních vrstev: pokožky (epidermis), škůry (dermis) a podkožního vaziva (hypodermis). Kůže plní řadu rozmanitých funkcí, z nichž nejvýznamnější je ochrana před ztrátou vody a mechanickými, chemickými, mikrobiálními a fyzikálními vlivy [9,10].

1.1. Epidermis

zajišťuje především ochranné funkce kůže, z níž nejdůležitější je vnější rohová vrstva (*stratum corneum*), která se nejvíce podílí na bariérových vlastnostech kůže. Vrstvy pod *stratum corneum* jsou označovány jako živá epidermis (tloušťka asi 50 až 100 µm), liší se od sebe tvarem, morfologií a stupněm diferenciací keratinocytů.

Stratum corneum je konečným produktem epidermální diferenciací buněk, skládá se z 15 až 25 vrstev buněk. Největšími buňkami jsou korneocyty (0,5 µm tloušťka, 30 až 40 µm šířka), neobsahují žádné organely, ale jsou vyplněny proteiny, z nichž 80 % tvoří vysokomolekulární keratin. Intercelulární prostor je vyplněn lipidy, které jsou uspořádány do několika dvojvrstev a mají netypické složení (obsahují především ceramidy, cholesterol a volné mastné kyseliny). Přibližně 14 % hmotnosti *stratum corneum* tvoří lipidy a navíc má tato vrstva velmi nízký obsah vody. Struktura *stratum corneum* bývá označována jako „cihly a malta“, kde korneocyty bohaté na keratin představují hydrofilní „cihly“ a lipidická matrix hydrofobní „malta“ [9,10].

2. Dermis

Dermis (škára, corium) je silnější než epidermis (3 až 5 mm), skládá se především z vláknitých proteinů (kolagenu a elastinu), které vytvářejí fibroblasty, a interfibrilárního gelu tvořeného gly-

kosaminoglykany. Vyskytují se zde endoteliální buňky a mastocyty a v případě zánětu se mohou objevit i lymfocyty a leukocyty. Obsahuje četná nervová zakončení, lymfatické zásobení a cévní zakončení, pilosebaceální jednotky (vlasové folikuly, mazové žlázy) a potní žlázy, které jsou zde zakotveny. Vlasové folikuly a potní žlázy vyúsťují na povrch. Dermis je pevně připojena k pokožce (epidermis) bazální membránou [9,10].

3. Podkožní vazivo

Podkožní vazivo (hypodermis, tela subcutanea) je vrstva kůže pod škárou. V různých místech obsahuje více či méně tukových buněk, které slouží jako zásobárna energie a jsou v nich rozpouštěny vitamíny A, D, E a K. V podkožním vazivu se nachází Vater–Paciniho tělíska, která jsou receptory tlaku a tahu. Funkcí podkožního vaziva je izolovat a chránit svaly a nervy. Podkožní tuková vrstva určuje tvar a hmotnost celého těla [9,10].

2. Cesty průniku léčiva kůží

Transdermální absorpce léčiv do systémového oběhu zahrnuje průnik přes *stratum corneum*, živou epidermis a hlubší vrstvy kůže. Průnik přes nejméně propustnou vrstvu – *stratum corneum* – je limitující proces. Živá epidermis působí jako bariéra pouze pro průnik extrémně lipofilních sloučenin.

V existují tři hlavní možné cesty pro penetraci molekul léčiva přes neporušenou kůži, resp. *stratum corneum*:

1. cesta přes přídatné kožní orgány (mazové a potní žlázy a transfolikulární cesta – přes vlasové folikuly) – zanedbatelný význam (malá plocha, 0,1 % celkového povrchu kůže),
2. transcelulární cesta (přes korneocyty),
3. intercelulární cesta (přes mezibuněčný prostor).

Jako nejpravděpodobnější se jeví 2. a 3. cesta průniku léčiv do organismu, obě tyto cesty se někdy označují souhrnně jako transepidermální. Většina látek překonává *stratum corneum* oběma cestami, nicméně se obecně uvádí, že klíčovou roli v transdermálním transportu léčiv hraje intercelulární cesta. V důsledku tohoto faktu většina přístupů jak zlepšit průnik léčiv přes kůži je směřována k ovlivnění rozpustnosti v lipidové oblasti *stratum corneum* anebo změně v uspořádání struktur v této oblasti [6–8].

3. Transdermální terapeutické systémy

Transdermální terapeutické systémy (TTS) jsou topické lékové formy, které zajišťují kontinuální přívod léčivé látky do systémového oběhu přes neporušenou kůži. Podstatnou vlastností TTS je na rozdíl od jiných topických lékových forem (mastí, krémů, gelů), že předávají zdravou kůží definované a přesné dávky léčiv, a to za definovanou časovou jednotku. Je určen vztah: plocha/dávka/čas. Předstupněm TTS byly polotuhé topické lékové formy, od nichž se očekával systémový účinek. TTS jsou již v některých indikacích běžně užívány, u řady léků jsou připravovány nebo jsou ve stadiu klinických zkoušek. Mezi transdermálně podávaná léčiva můžeme v současnosti zařadit glyceroltrinitrát, skopolamin, estrogeny (v kombinaci s gestageny), fentanyl, buprenorfin, testosteron, klonidin, propranolol, nikotin a oxybutinin. Mezi novější léčiva aplikovaná ve formě TTS patří např. antiparkinsonikum rotigotin. Ve vývoji nebo dokonce ve fázi klinického hodnocení je již celá řada nových léčiv – jako například fysostigmin, selegilin, inzulin nebo 5-fluorouracil [11 až 18]. Pro TTS platí jistá omezená ze strany nároků na charakter léčiva. V první řadě je to rozpustnost léčiva k nosiči, dále schopnost penetrace (vstupu léčiva do kůže), permeace (průniku léčiva kůží) a následné resorpce do krevních nebo lymfatických cév. Aplikovaná dávka léčiva nesmí být vyšší než 25 mg/den (tento způsob aplikace je tedy vhodný pouze pro léčiva, která jsou vysoce účinná v malých dávkách, některé zdroje dokonce uvádí denní dávku 10 mg a méně); molekulová hmotnost léčiva by měla být menší než 500 (malé molekuly snadněji pronikají přes *stratum corneum*, léčiva v současné době aplikovaná transdermálně mají

molekulovou hmotnost do 350); ideální log P_{OW} (lipofilita) je v rozmezí 1 až 3 (optimální rozpustnost ve vodě a lipidech je nutná pro průnik léčiva nejprve přes *stratum corneum* a poté přes vrstvy živé epidermis) a teplota tání léčiva by měla být nižší než 200 °C (souvisí s dobrou rozpustností). V neposlední řadě by léčivo nemělo způsobovat podráždění kůže a vyvolávat imunitní reakce [8,19].

Mezi výhody transdermálního podání patří velmi dobré farmakokinetické vlastnosti aplikačních systémů – především schopnost udržet dlouhodobě vyrovnané hladiny účinných látek v plazmě, a to i léčiv s krátkým poločasem eliminace, tím se redukuje vedlejší nežádoucí efekty vznikající v důsledku velkého kolísání koncentrace léčiva. Efektivně se také zamezí presystémové eliminaci aplikované dávky (především efektu prvního průchodu játry) a vlivům jako změna pH v GIT a interakce se současně podanými léčivy nebo potravinou. TTS dále nabízí možnost aplikovat léčiva s užší terapeutickou šíří a při výskytu nežádoucích účinků okamžitě přerušit přívod léčiva do systému (na rozdíl od jiných lékových forem, kde toto není možné). Významnou výhodou je velmi snadná aplikace a bezbolestnost. TTS jsou neinvazivní alternativou parenterálních, subkutánních a intramuskulárních injekcí.

Mezi hlavní nevýhody patří možnost podráždění kůže nebo alergizace složkami TTS (účinné látky nebo pomocné látky). Další nevýhodou je závislost absorpce léčiva na stavu kůže a částečně i na místě aplikace. Rozdíly ve stavbě a tloušťce kůže na různých částech těla způsobují velkou variabilitu v absorpci. Při dlouhodobé aplikaci TTS na stejné místo mohou kůži poškodit ovlivněním kožní mikroflóry a kožních enzymů. Z nevýhod lze také uvést delší dobu nástupu efektu, než se překoná kožní bariéra.

4. Akceleranty transdermální penetrace

Protože pouze některé molekuly, které mají vhodné fyzikálně-chemické vlastnosti (jak již bylo zmíněno výše), jsou schopné přecházet přes kůži samy o sobě, ale většina vyžaduje přítomnost určitých sloučenin, které zvýší penetraci molekul přes kůži. Jednou z možností, jak překonat kožní bariéru a zejména *stratum corneum*, je aplikovat léčivo společně s látkou, která dočasně sníží bariérovou funkci kůže. Pro tyto látky se vžil označení chemické akceleranty transdermální penetrace (CATP).

Za akceleranty transdermální penetrace se v současné době považují sloučeniny, u kterých se předpokládá především jejich interakce s lipidovými součástmi *stratum corneum*, nebo korneocyty. Jsou to tedy látky, které jsou schopny specificky ovlivnit intercelulární prostor mezi korneocyty, popřípadě pozměnit korneocyty hydratací nebo denaturací keratinu v nich obsaženého.

Mechanismus účinku urychlovačů není doposud přesně objasněn, jedná se však o nespecifické interakce se strukturami kůže založené na jejich fyzikálních vlastnostech. Urychlovače mohou působit jedním nebo kombinací více z následujících mechanismů:

- rozrušují vysoce organizované struktury lipidů ve *stratum corneum* a tím zvyšují difuzní koeficient (takto působí např. kyselina olejová, Azon nebo terpeny);
- ovlivňují hodnotu rozdělovacího koeficientu účinné látky mezi vehikulem (léčivým přípravkem) a kůží a zvyšují rozpustnost účinné látky v kůži (typické pro propylenglykol, ethanol, Transcutol, *N*-methylpyrolidin-2-on);
- zvyšují fluiditu lipidů a snižují difuzní odpor *stratum corneum*;
- interagují s intracelulárními proteiny kůže;
- zvyšují termodynamickou aktivitu a stupeň nasycení účinné látky ve vehikulu;
- hydratují *stratum corneum*.

Stejně jako na ostatní farmaceutické pomocné látky jsou na vlastnosti urychlovačů transdermální penetrace kladeny vysoké nároky. Ideální akcelerační by měl splňovat následující:

- nesmí být toxický, dráždivý a způsobovat alergické reakce;
- kožní bariéru by měl ovlivňovat reverzibilně, po odstranění z kůže by mělo dojít k úplnému a rychlému obnovení bariérových funkcí;
- měl by působit rychle a účinek by měl být předvídatelný a opakovatelný;
- 5 • nesmí mít žádný farmakologický účinek;
- působí pouze jednosměrně, tzn. umožnit vstup účinné látky do těla, ale zabránit ztrátě endogenního materiálu z těla;
- musí být fyzikálně a chemicky kompatibilní jak s léčivou látkou, tak i s ostatními excipienty v přípravku;
- 10 • přijatelný z kosmetického hlediska, včetně vhodných organoleptických vlastností;
- nenáročný na syntézu a ekonomicky přijatelný;
- v posledních letech je také kladen požadavek na jeho biodegradabilitu.

15 Z výše uvedeného vyplývá, že je takřka nemožné nalézt takový akcelerační prostředek, který by zcela vyhovoval všem požadavkům. Bohužel mnoho akceleračních prostředků je toxických, na kůži působí dráždivě nebo způsobují alergické projevy. Tyto nežádoucí vlastnosti jsou také do jisté míry závislé na jejich koncentraci a četnosti použití. Mezi urychlovače transdermální penetrace se proto zařazují i sloučeniny, které vyhovují jen některým z výše uvedených požadavků. Také není jisté překvapením, že navzdory velkému množství připravených sloučenin, doposud nebyl vyvinut takový urychlovač, který by splňoval všechny požadavky [8].

5. Klasifikace akceleračních prostředků transdermální penetrace

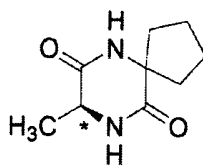
25 Z chemického hlediska se jedná o skupinu látek velmi nejednotnou, přesto lze v jejich strukturách vysledovat určité společné prvky. Velmi často obsahují fragment základních přirozených hydratačních faktorů (NMF), fyziologicky přítomných v kůži. Nejjednodušší částí vysledovatelnou v akceleračních účinných látkách je fragment $X-CO-N=$, kde X je $-CH_2-$, $-NH_2$, $-NH-$, přičemž by v molekule měl být vždy přítomen dlouhý alkylový či alkenylový (nejčastěji C_8 až C_{20}), přímý nebo rozvětvený řetězec, ve kterém mohou existovat další izosterní obměny.

30 Rozdílnost fyzikálně-chemických vlastností a odlišnosti v mechanismu účinku sloučenin zkoumaných jako akcelerační prostředky způsobuje problémy ve vytvoření jednoduchého schématu, které by zařazovalo jednotlivé sloučeniny do skupin. Obecně lze říci, že mezi chemické akcelerační prostředky transdermální penetrace lze zařadit sloučeniny patřící mezi deriváty sulfoxidů, alkoholy a polyoly, amidy (acyklické, cyklické), mastné kyseliny a jejich estery, aminy, aminokyseliny a jejich deriváty, terpeny, cyklodextriny, tenzory a ostatní (např. kyselina salicylová a její estery, estery a amidy kyseliny klobifrové, akcelerační prostředky na bázi silikonu, kapsaicin a jeho syntetický analog nonivamid, inhibitory syntézy lipidů, enzymy, dendrimery, 2-nonyl-1,3-dioxolan). Podrobnější a ucelený přehled sloučenin, rozdělených do skupin na základě jejich struktur uvádí řada dalších prací [8].

6. Alaptid

45 Alaptid, (S)-8-methyl-6,9-diazaspiro[4.5]dekan-7,10-dion, viz Vzorec 1, patří mezi látky inhibující uvolňování hormonu, který stimuluje melanocyty (MIF), tj. L-prolyl-L-leucylglycinamidu. Použití samotného MIF jako terapeutického agens je limitováno jeho snadnou enzymatickou hydrolýzou. Série spiroderivátů MIF byla připravena především proto, aby byla tato nevýhoda eliminována [19]. Jako nejlepší analog jak z hlediska enzymatické stability tak vzhledem k jeho farmakodynamickému profilu, byl vybrán alaptid. Kromě jiných efektů, byl u

50 alaptidu prokázán významný hojivý účinek na experimentálních zvířecích modelech [20].



(S)-8-methyl-6,9-diazaspiro[4.5]dekan-7,10-dion

(S)-alaptid

Alaptid působí negativně na inhibici uvolňování hormonu stimulujícího melanocyty, a tím zvyšuje koncentraci melanocytů v epidermu. Melanocyty významně ovlivňují tvorbu a funkci keratinocytů prostřednictvím organel známých jako melanosomy [10,22,23].

Alaptid byl testován na diploidní linii buněk lidských embryonálních plic LEP-19 s koncentrací 5, 10 a 100 µg/ml média, kde vykázal stimulační účinek na růst a množení buněk bez transformačních změn jejich morfologie.

Alaptid prokázal velmi nízkou akutní toxicitu u potkana a myši; u samic potkanů dávka 1 g/l na kg způsobila pouze 20% úmrtnost. Baterie testů pro hodnocení genotoxického účinku prokázala, že i desetinásobek předpokládané denní dávky lze považovat za bezpečný. Teratogenní a embryotoxický účinek alaptidu nebyl pozorován. Hodnocení subchronické a chronické toxicity bylo provedeno na dvou živočišných druzích, potkanech a psech, v dávkách 0,1; 1,0 a 20 mg/ml u potkanů; 0,1; 1,0 a 10 mg/ml u psů – žádné toxické efekty nebyly zaznamenány. Metabolická studie u potkana prokázala, že se alaptid vylučuje nezměněn, a to převážně (z 90 %) močí; obdobný metabolický profil byl zjištěn i u člověka.

Literatura:

1. Prausnitz, M. R.; Mitragotri, S.; Langer, R. *Nature Rev. Drug Discov.* 2004, 3, 115–124.
2. Rabišková M. et al. *Technologie léků*, 3. přepracované a doplněné vydání. Galén Praha 2006.
3. Idson, B. *J. Pharm. Sci.* 1975, 64, 901–924.
4. Pfister, W. R.; Hsieh, D. S. T. *Pharm. Tech.* 1990, 14, 132–140.
5. Finnin, B. C.; Morgan, T. M. *J. Pharm. Sci.* 1999, 88, 955–958.
6. Karande, P.; Jain, A.; Ergun, K.; Kispersky, V.; Mitragotri, S. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2005, 102, 4688–4693.
7. Williams, A. C.; Barry, B. W. Chemical permeation enhancement. In: *Enhancement in Drug Delivery*; E., Touitou; B. W., Barry; Eds.; CRC Press, Boca Raton, FL, USA, 2007, s. 233–254.
8. Jampílek, J.; Brychtová, K. *Med. Res. Rev.* 2011, 31, in press, DOI 10.1002/med.20227.
9. Forslind, B.; Lindberg, M. In: *Skin, Hair, Nails: Structure and Function*. Marcel & Dekker New York, NY, USA, 2004.
10. McGrath J. A., Eady R. A., Pope F. M. *Rook's textbook of dermatology*, 7th ed. Blackwell Publishing, 2004.
11. Benson, H. A. E. *Curr. Drug Deliv.* 2005, 2, 23–33.
12. Delgado-Charro, M. B.; Guy, R. H. Transdermal Drug Delivery. In: *Drug Delivery and Targeting*; A. M., Hillery; A. W., Lloyd; J., Swarbrick; Eds.; Taylor & Francis Ltd., London, UK, s. 207–236.
13. Swart, P. J.; Toulouse, F. A. M.; De Zeeuw, R. A. *Int. J. Pharm.* 1992, 88, 165–170.
14. Muller, W.; Peck, J. V. U.S. Patent 7,413,747, 2008.
15. Moller, H. J.; Hampel, H.; Hegerl, U.; Schmitt, W.; Walter, K. *Pharmacopsychiatry* 1999, 32, 99–106.
16. Lee, K. C.; Chen, J. J. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2007, 3, 527–537.

17. Wong, T. W. *Recent Pat. Drug Deliv. Formul.* 2009, 3, 8–25.
18. Chandrashekar, N. S.; Prasanth, V. V. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2008, 9, 437–440.
19. Bos, J. D.; Meinardi, M. M. H. M. *Exp. Dermatol.* 2000, 9, 165–169.
20. Kasafirek E. et al. *Čs. pat.* 231 227, 1986; *US pat.* 5,318,973, 1994; *Čs. pat.* 260 899, 1989.
21. Kasafirek E. et al. *Čs. pat.* 276 270, 1992.
22. James W., Berger T. Elston D. *Andrews' diseases of the skin: Clinical dermatology*, 10th ed. Saunders, 2005, pp. 5–6.
23. Watt F. M. *BioEssays* 1988, 8, 163–167.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu je využití alaptidu strukturního vzorce I jako modifikátoru transdermální penetrace nesteroidních protizánětlivých látek (nesteroidních antiflogistik, NSAIDs) a/nebo antipyretik–analgetik ve farmaceutické kompozici vhodné pro transdermální aplikaci, který způsobuje zvýšení resp. snížení v závislosti na použitém nosném médiu (farmaceutické formulaci), absorpci/penetraci nesteroidních protizánětlivých látek (nesteroidních antiflogistik, NSAIDs), resp. antipyretik–analgetik do kůže a/nebo přes kůži tak, že se zvyšuje jejich koncentrace v místě podání a/nebo se zvyšuje jejich systémová koncentrace, nebo je zaručeno, že léčiva působí pouze na povrchu/v povrchové vrstvě kůže a nepronikají do hlubších vrstev, resp. léčiva nemají systémové účinky. Využití alaptidu jako chemického modifikátoru transdermální penetrace nesteroidních protizánětlivých látek (nesteroidních antiflogistik, NSAIDs) a/nebo antipyretik–analgetik, tedy jako farmaceutické pomocné látky, je zcela unikátní a teprve v této přihlášce je poprvé tato možnost jeho využití uvedena.

Dále jsou předmětem vynálezu originální farmaceutická kompozice pro transdermální aplikaci obsahující nesteroidní protizánětlivé látky (nesteroidní antiflogistika, NSAIDs) a/nebo antipyretika–analgetika, vyznačující se tím, že zároveň obsahuje jako modifikátor transdermální penetrace alaptid, přičemž alaptid modifikuje permeabilitu nesteroidních protizánětlivých látek (nesteroidních antiflogistik, NSAIDs) a/nebo antipyretik–analgetik kůží a působí jako akcelerator transdermální penetrace nebo naopak v závislosti na použité farmaceutické kompozici působí jako inhibitor průniku a zabraňuje systémovým účinkům. Tyto přípravky jsou vhodné jak pro lokální léčbu zánětů šlach, kloubů a svalů, způsobených úrazem, jako je vyvrtnutí kloubů, pohmoždění a natržení svalů a šlach nebo pro léčbu zánětlivých a degenerativních procesů v průběhu revmatických onemocnění nebo léčbu projevů mimokloubního revmatismu, tak i pro celkovou léčbu zánětlivých nebo různých degenerativních chorob kloubních, mimokloubního revmatismu a chorob páteře (revmatoidní artritida, osteoartróza a spondylartritida včetně ankylozující spondylitida, bolestivé vertebrogenní syndromy, psoriatická artritida, dnava artritida, chondrokalcinóza, distorze kloubů a zhmoždění pohybového aparátu), pro akutní záchvaty dny nebo bolestivé posttraumatické a pooperační záněty a otoky, např. po zubních a ortopedických operacích, bolestivé a zánětlivé stavy v gynekologii, např. primární dysmenorea nebo adnexitida nebo adjuvantní léčby při těžkých bolestivých zánětlivých infekcích ucha, nosu nebo krku, např. při faryngotonsilitidě nebo otitidě nebo pro snižování teploty.

Podrobný popis vynálezu

Předmětem vynálezu je použití alaptidu strukturního vzorce I jako modifikátoru transdermální penetrace nesteroidních protizánětlivých látek (nesteroidních antiflogistik, NSAIDs) a/nebo antipyretik–analgetik ve farmaceutické kompozici vhodné pro transdermální aplikaci, který způsobuje zvýšení, resp. snížení v závislosti na použitém nosném médiu (farmaceutické formulaci), absorpci/penetraci nesteroidních protizánětlivých látek (nesteroidních antiflogistik, NSAIDs) a/nebo antipyretik–analgetik do kůže a/nebo přes kůži tak, že se zvyšuje jejich koncentrace

v místě podání a/nebo se zvyšuje jejich systémová koncentrace, nebo je zaručeno že léčiva působí pouze na povrchu (v povrchové vrstvě kůže a nepronikají do hlubších vrstev, resp. léčiva nemají systémové účinky). Využití alaptidu jako chemického modifikátoru, transdermální penetrace nesteroidních protizánětlivých látek (nesteroidních antiflogistik, NSAIDs) a/nebo antipyretik-analgetik, tedy jako farmaceutické pomocné látky, je zcela unikátní a teprve zde, je poprvé tato možnost jeho využití, uvedena.

Alaptid byl nejprve testován v indikaci pomocné látky ovlivňující penetraci jiných látek přes kůži na modelovém léčivu theofylinu, jehož průměrná prostupnost se v kombinaci s mikronisovaným alaptidem zvýšila o cca 65 %. Dále byl testován prostup ibuprofenu přes kůži z prostředí propylen glykol/voda (1:1) a např. přidání 1 % alaptidu (vztaženo na množství ibuprofenu) zvýšilo penetraci o 113 % do 1 h o 147 % do 2 h. Z hydroxypropylcelulóзовého gelu bez přidaného alaptidu prostoupilo přes kůži do 2 h max. 0,78 % ibuprofenu. Přídavek 1 % alaptidu (vztaženo na množství ibuprofenu) zvýšilo penetraci o 177 % do 1 h a o 246 % do 2 h. Při koncentraci 0,1 % alaptidu ku množství ibuprofenu ve formulaci prošlo z hydroxypropylcelulóзовého gelu přes kůži po 30 min. o 177 % více, z oleo krému o 30 % více než bez použití alaptidu jako modifikátoru transdermální penetrace. Nimesulid z krému po 30 min s 0,1 % alaptidu procházel o 150 % lépe a s použitím 0,1 % nano-alaptidu procházel o 80 % více než z kompozic bez použití alaptidu jako pomocné látky. Meloxicam s použitím 0,1 % nano-alaptidu procházel po 30 min. o 383 % více než bez aplikace alaptidu. Prostup diklofenaku se po 30 min. s použitím 0,1 % alaptidu zvýšil o 124 %, při aplikaci nano-alaptidu o 1445 % v porovnání s penetrací diklofenaku bez použití alaptidu. Diklofenak z karbomerového hydrogelu s použitím 0,1 % nano-alaptidu procházel po 30 minutách o 77 % více než bez aplikace alaptidu a z prostředí hydromasti se prostup diklofenaku po 30 minutách s použitím 0,1 % alaptidu zvýšil o 42 %.

Použitý alaptid v mikronisované formě měl velikost částic 50 až 80 % do 10 Max Feret, měřeno mikroskopem NIKON Optiphot 2 a digitální kamerou VIDS CCD-1300F.

Použitý alaptid ve formě nanočástic byl připravován pomocí nanomlýnu NETZSCH s použitím skleněných kuliček. Velikost částic nanonizovaného alaptidu byla měřena pomocí přístroje NANOPHOX (0138 P) Sympatec, velikost částic $x_{50}-x_{90}$ do 900 nm.

Alaptid, jako farmaceutická pomocná látka ovlivňující prostup léčiv do/přes kůži, může být tedy ve farmaceutických kompozicích kombinován s různými nesteroidními protizánětlivými látkami (nesteroidních antiflogistiky, NSAIDs); např. kyselinou acetylsalicylovou, ibufenakem, alklofenakem, diklofenakem, indometacinem, acemetacinem, tropesinem, sulindakem, lonazolakem, tolmetinem, ketorolakem, nabumetonem, fenbumetronem, indobufenem, zomepirakem, bumadizonem, etodolakem, fentiazakem, difenpiramidem, oxametacinem, proglumetacinem, aceklofenakem, bufexamakem, felbinakem, bendazakem, fentiazakem, nifenazonem, ibuprofenem, naproxenem, ketoprofenem, suprofenem, flurbiprofenem, flobufenem, piroprofenem, fenoprofenem, fenbufenem, benoxaprofenem, indoprofenem, oxaprozinem, ibuproxamem, dexibuprofenem, flunoxaprofenem, alminoprofenem, dexketoprofenem, vedaprofenem, carprofenem, tepoxalinem, kys. tiaprofenovou, tenoxicamem, droxicamem, lornoxicamem, piroxikamem, meloxicamem, isoxikamem, nimesulidem; tedy NSAIDs ze skupin salicylátů, derivátů arylalkanových kyselin, tedy fenaků i profenů, a oxikamů. Rovněž tak může být alaptid ve farmaceutických kompozicích kombinován s různými antipyretiky-analgetiky, např. paracetamolem, buctinem, propacetamolem, kys. salicylovou, kys. acetylsalicylovou, benorilátem, kys. gentisovou, dipyroctylem, diflunisalem; tedy antipyretiky/analgetiky ze skupin anilinů a derivátů kyseliny salicylové.

Dále jsou předmětem vynálezu originální farmaceutické kompozice pro humánní a veterinární aplikace vyznačující se kombinací alaptidu jako farmaceutické pomocné látky s nesteroidními protizánětlivými látkami (nesteroidními antiflogistiky, NSAIDs) a/nebo antipyretiky-analgetiky v základu masťovém, krémovém, gelovém nebo transdermálním terapeutickém systému, přičemž alaptid upravuje permeabilitu nesteroidních protizánětlivých látek (nesteroidních antiflogistik, NSAIDs) a/nebo antipyretik-analgetik kůží a působí jako modifikátor transdermální penetrace.

Jako protizánětlivé nesteroidní látky mohou být použity např. kyselina acetylsalicylová, ibufenak, alklufenak, diklofenak, indometacin, acemetacin, tropesin, sulindak, lonazolak, tolmetin, ketorolak, nabumetonu, fenbumeton, indobufen, zomepirak, burmadizon, etodolak, fentiazak, difenpiramid, oxametacin, proglumetacin, aceklofenak, bufexamak, felbinak, bendazak, fentiazak, nifenazon, ibuprofen, naproxen, ketoprofen, suprofen, flurbiprofen, piroprofen, flobufen, fenoprofen, fenbufen, benoxaprofen, indoprofen, oxaprozin, ibuproxam, dexibuprofen, flunoxaprofen, alminoprofen, dexketoprofen, vedaprofen, carprofen, tepoxalin, kys. tiaprofenová, tenoxikam, droxicam, lornoxicam, piroxikam, meloxikam, isoxikam, nimesulid; tedy NSAIDs ze skupiny salicylátů, derivátů arylalkanových kyselin, tedy fenaků i profenů, a oxikamů. Jako antipyretik–analgetika může být využito např. paracetamolu, bucetinu, propacetamolu, kys. salicylové, kys. acetylsalicylové, benorilátu, kys. gentisové, dipyrocytylu, diflunisalu; tedy antipyretik–analgetik ze skupin anilinů a derivátů kyseliny salicylové.

Samotný alaptid se vyznačuje velmi nízkou rozpustností; jeho rozpustnost ve vodě je 0,1104 g/100 ml, v ethanolu 0,1011 g/100 ml a ve směsi voda:ethanol 1:1 je 0,3601 g/100 ml; jeho log $P_{W/Oct}$ je 1,39. Pokud je však alaptid aplikován spolu s excipienty, resp. kombinací excipientů, které zvyšují jeho rozpustnost (např. Tween 20, Tween 80, Makrogol 4000, Makrogol 6000, propylenglykol, laurylsíran sodný, poloxamer, Pluronic, Polyethylenether bobřího oleje (Cremophor EL) nebo různé PEG–deriváty (PEG–stearyáty, PEG–estery mastných kyselin, PEG–deriváty glyceridů mastných kyselin, PEG–D– α –tokoferol, cyklodextriny a jejich deriváty (např. hydroxypropyl– β –cyclodextrin), dextrany a jejich deriváty, pektiny a jejich sole a deriváty, glukany a jejich deriváty, chitosan a jeho deriváty, methyl celulosy a jejich sole a deriváty) v základu masťovém, hydrogelovém nebo krémovém, resp. transdermálním terapeutickém systému lze alaptid použít v koncentraci 0,001 až 5 % jako chemický akcelérátor transdermální penetrace, který podporuje zvýšení absorpce/penetrace nesteroidních protizánětlivých látek (NSAIDs), resp. antipyretik/analgetik do kůže a/nebo přes kůži tak, že se zvyšuje jejich koncentrace v místě podání a/nebo se zvyšuje jejich systémová koncentrace. Použití těchto aduktů se jeví jako velmi výhodné pro přípravu farmaceutické kompozice pro aplikaci. Adukt se připraví mícháním vodných roztoků solubilizačních nebo komplexujících látek s alaptidem. Po ukončení míchání se adukt použije pro přípravu lékové formy nebo se rozpouštědlo odpaří a tuhý odparek se použije na přípravu lékové formy.

Podobně jako využití aduktů alaptidu s povrchově aktivními látkami nebo látkami komplexujícími (viz výše), může být využita příprava nanočástic alaptidu, které se připraví mletím alaptidu s emulgátory a dalšími stabilizátory. Nanočástice alaptidu byly připravovány procesem dispergační technikou mokrého mletí ve vodném roztoku modifikátoru povrchu. Takto vzniklá suspenze se mele pomocí kuličkového mlýna v přítomnosti mlecího média, což předpokládá rozbití větších mikrometrových částic do nanočástic. Jako smáčedla mohou být použity např. deoxycholát sodný, laurylsíran sodný, poloxamer, povidon, Makrogol 6000. Mlecí kuličky mohou být polystyrenové, keramické nebo skleněné.

Výše uvedenými postupy může být získán modifikovaný alaptid, který vykazuje optimalizovanou rozpustnost, resp. upravené fyzikálně–chemické vlastnosti v závislosti na modifikaci, tedy optimalizovaný pro konkrétní složení základu masťového (oleomast, hydromast), krémového (oleokrém, hydrokrém), hydrogelového nebo pro transdermální terapeutický systém. Samotný alaptid nebo nano–alaptid nebo adukty alaptidu je pak možno použít jako farmaceutických pomocných látek do farmaceutických kompozic určených pro humánní a veterinární aplikace jako chemický modifikátor transdermální penetrace, který ovlivňuje absorpci/penetraci nesteroidních protizánětlivých látek (nesteroidních antiflogistik, NSAIDs) a/nebo antipyretik–analgetik do kůže a/nebo přes kůži tak, že se zvyšuje jejich koncentrace v místě podání a/nebo se zvyšuje jejich systémová koncentrace.

Podle základů polotuhých přípravků se obecně rozlišují oleomasti/hydromasti, oleokrémy/hydrokrémy a hydrogely. Alaptid jak povrchově neupravovaný, tak povrchově modifiko-

vaný i ve formě nanočástic byl aplikován do základu mast'ového, krémového i gelového v množství od 0,1 do 5 % celkového složení přípravku.

Jako pomocné látky v hydrofobních oleomastech mohou být použity:

- 5 • směs bílé nebo žluté vazelíny a hydratovaný vosk z ovčí vlny,
- směs bílé nebo žluté vazelíny, tekutého parafínu a vosku, resp. hydratovaný vosk z ovčí vlny,
- směs slunečnicového oleje a stabilizovaného vepřového sádla a hydratovaný vosk z ovčí vlny,
- směs cetylalkoholu, bílého vosku, vepřového sádla a hydratovaný vosk z ovčí vlny,
- 10 • směs dimetikonů (polydimethylsiloxany), hydratovaného vosku z ovčí vlny nebo cetylalkoholu nebo glycerolmonostearátu a isopropylmyristátu ve vazelině (bílá nebo žlutá), tekutém parafínu nebo rostlinných olejích.

Jako pomocné látky v hydromastech mohou být použity směsi nízké a vysokomolekulárních makrogelů, např. 300 a 1500 (1:1).

Jako pomocné látky v oleokrémzech mohou být použity:

- směs bílé nebo žluté vazelíny, tekutého parafínu, pevného parafínu, vosku z ovčí vlny, včelího vosku, stabilizovaného vepřového sádla (např. komerčně dostupný základ Synderman®),
- 20 • směs bílé nebo žluté vazelíny, tekutého parafínu, pevného parafínu, vosku z ovčí vlny, stearátu hlinitého (např. komerčně dostupný základ Pontin®),
- směs včelího vosku, tekutého parafínu, pevného parafínu, vosku z ovčí vlny, stearátu zinečnatého, stearátu hlinitého, vody čištěné, methylparabenu, propylparabenu, tetraboritanu sodného a Arlacelu 481 (sorbitan oleát, hydrogenovaný castor oil, včelí vosk, kyselina stearová), (např. komerčně dostupný základ Cutilan®).

Jako pomocné látky v hydrokrémzech mohou být použity:

- směs bílé nebo žluté vazelíny, tekutého parafínu, cetylstearyl alkoholu (Aniontová mast emulgující, dle ČL 2009) a vody čištěné, methylparabenu, propylparabenu (Aniontový krém, dle ČL 2009),
- 30 • směs bílé nebo žluté vazelíny, tekutého parafínu a cetylstearyl alkoholu a Polysorbátu 60 (Neiontová mast emulgující, dle ČL 2009) a propylenglykolu a vody čištěné, methylparabenu, propylparabenu (Neiontový krém, dle ČL 2009),
- směs monoglyceridů nebo diglyceridů mastných kyselin a etoxylovaných mastných alkoholů nebo etoxylovaných esterů mastných kyselin nebo etoxylovaných esterů mastných kyselin a sorbitanu a směs antimikrobiálních látek (např. komerčně dostupný základ Neo-Aquasorb®).
- 35

Jako pomocné látky v hydrogelech mohou být použity:

- směs methylcelulosy, glycerolu 85%, vody čištěné (Sliz z methylcelulosy, dle ČL 2009) a methylparabenu a propylparabenu,
- 40 • směs sodné soli karboxymethylcelulosy, glycerolu nebo sorbitolu nebo propylenglykolu, vody čištěné a methylparabenu a propylparabenu,
- směs tekutého parafínu, pevného parafínu, stearyl alkoholu, propylenglykolu, Slovasolu 2430, polyakrylátů (Carbomery), trolaminu, vody čištěné, methylparabenu a propylparabenu (např. komerčně dostupný základ Ambiderman®).
- 45

Příklad složení masti s alaptidu 0,01 až 100 % w/w vztaženo na léčivo a 1 až 10 % nesteroidní protizánětlivé látky (NSAID) a/nebo antipyretika–analgetika může být následující: alaptid 0,001 až 10 g, léčivo 1 až 10 g, cera lanæ hydrosa 65 až 75 g, vaselinum flavum 10 až 20 g, paraffinum liq. do 100 g.

Příklad složení krému s alaptidu 0,01 až 100 % w/w vztaženo na léčivo a 1 až 10 % nesteroidní protizánětlivé látky (NSAID) a/nebo antipyretika–analgetika může být následující: alaptid 0,001 až 10 g, léčivo 1 až 10 g, Cremor Neo–Aquasorbi 80 až 95 g, propylenglykol do 100 g.

5 *Příklad složení hydrogelu s alaptidu 0,01 až 100 % w/w vztaženo na léčivo a 1 až 10 % nesteroidní protizánětlivé látky (NSAID) a/nebo antipyretika–analgetika může být následující: alaptid 0,001 až 10 g, léčivo 1 až 10 g, Ung. carboxymethylcellulosi (carboxymethylcel. natrium 5 g, makrogol 300 10g, propylenglykol 2,5g, methyl parabel 0,2 g, propyl parabel 0,2 g, aqua 87,3g) do 100 g.*

10 Tento přístup je podrobně popsán v následujících příkladech.

Použitý alaptid v mikronisované formě měl velikost částic 50 až 80 % do 10 Max Feret, měřeno mikroskopem NIKON Optiphot 2 a digitální kamerou VDS CCD–1300F.

15 Použitý alaptid ve formě nanočástic byl připravován pomocí nanomlýnu NETZSCH s použitím skleněných kuliček. Velikost částic nanonizovaného alaptidu byla měřena pomocí přístroje NA-NOPHOX (0138 P) Sympatec, velikost částic x_{50} – x_{90} do 900 nm.

20 *In vitro* experimenty penetrace léčiv, resp. celých formulací za přítomnosti alaptidu jako chemického transdermálního enhanceru bylo prováděno za použití Franzovy difúzní cely a jako modelová membrána byla použita prasečí kůže získaná z vnější části ucha (*Sus scrofa f. domestica*). Penetrační *in vitro* experimenty přes kůži byly prováděny pomocí Franzovy difúzní cely (donorová část o objemu 1 ml, povrch 63,585 mm²; receptorová část 5,2 ml), SES–Analysesysteme, Německo. Primární screening s alaptidem jako chemickým modifikátorem transdermální penetrace
25 byl prováděn s theofylinem. Toto léčivo se při penetračních experimentech běžně používá jako modelová látka, protože se vyznačuje střední polaritou a samo proniká kůží velmi omezeně.

Objasnění výkresů

30 Obr. 1: Procenta prostupu theofylinu (TEO) přes kůži v závislosti na množství mikronizovaného alaptidu (ALA) v čase z vody do pufru pH = 7,4. Z původního množství dávkovaného TEO procházelo bez přidaného ALA do 1 h max. 0,24 % TEO. Přidání 1 mg ALA nemělo výrazný vliv na prostupnost TEO, přidání 10 mg ALA již tuto permeaci zvýšilo cca 1,5 násobně do 1 h; cca 1,7 násobně do 2 h. Po 24 h se neprojevil vliv množství ALA.

Obr. 2: Procenta prostupu theofylinu (TEO) přes kůži v závislosti na množství mikronizovaného alaptidu (ALA) v čase – z prostředí pH = 7,4. Přidáním 1 mg ALA do systému se prostupnost TEO neprojevila zvýšením v krátkém časovém intervalu do 2 h, ale již od 4 hodiny byla vyšší o 15 % a po 24 h byla vyšší o 63 %. Přidáním 10 mg ALA do systému se zvýšila průměrná prostupnost o cca 65 %

Obr. 3: Procenta prostupu theofylinu (TEO) přes kůži v závislosti na množství mikronizovaného alaptidu (ALA) v čase z prostředí voda/propylenglykol (PG) 1:1. Přidáním 1 mg ALA do systému s propylenglykolem se prostupnost TEO do 2 hodiny zvýšila cca o 35 %, ale poté se snižovala po 24 h byla vyšší jenom cca o 10 %. Přidáním 10 mg ALA do systému se zvýšila průměrná prostupnost o cca 180 % do 1 h a opět se s časem snižovala.

Obr. 4: Prostup ibuprofenu (IBU) přes kůži z prostředí propylen glykol/voda (1:1) v závislosti na množství mikronizovaného alaptidu (ALA) v koncentracích 0,1 %; 10 %. Z původního množství dávkovaného IBU procházelo bez přidaného ALA do 2 h max. 0,36 % IBU. Přidání 1 mg ALA zvýšilo prostupnost IBU o 20 %. Nejvyšší prostupnost byla zaznamenána po přidání 10 mg
50 (1 %) ALA, kde to permeaci zvýšilo o 113 % do 1 h; o 147 % do 2 h. Zvýšení ALA až na 100 mg (10 %) ALA snížilo prostup IBU.

Obr. 5: Prostup ibuprofenu (IBU) přes kůži z hydroxypropylcelulózového gelu v závislosti na množství mikronizovaného alaptidu (ALA) v čase. Byla připravena směs v 1 % koncentraci

ibuprofen gel ve směsi propylenglykol/voda 1:1 Byl přidáván alaptid mikronizovaný v koncentracích 0,1 %; 1 %; 10 %. Z původního množství dávkovaného IBU procházelo bez
 5 přidání ALA do 2 h max. 0,78 % IBU. Nejvyšší prostupnost byla zaznamenána po přidání 10 mg (1 %) ALA, kde to permeaci zvýšilo o 177 % do 1 h; a o 246 % do 2 h. Zvýšení ALA až na 100 mg (10 %) ALA zvýšilo prostup IBU o 74 % do 2 h.

Obr. 6: Srovnání prostup ibuprofenu (IBU) přes kůži z různých prostředí bez přítomnosti a s 0,1% množstvím (vztaženo na IBU) mikronizovaného alaptidu (ALA) v čase: substance ze směsi propylenglykol/voda 1:1, z hydroxypropylcelulózového gelu a z oleokrémového základu.

Obr. 7: Srovnání prostup nimesulidu (NIM) přes kůži z různých prostředí bez přítomnosti a s 0,1% množstvím (vztaženo na NIM) mikronizovaného nebo nano alaptidu (ALA) v čase: substance z prostředí pH = 7,4 a z oleokrémového základu.

Obr. 8: Srovnání prostupu meloxicamu (MEL) přes kůži z prostředí pufru pH = 7,4 bez přítomnosti a s 0,1% množstvím (vztaženo na MEL) mikronizovaného nebo nano alaptidu (ALA) v čase.

Obr. 9: Srovnání prostupu substance kyseliny acetylsalicylové (ASA) přes kůži z prostředí pufru pH = 7,4 nebo z prostředí voda/propylenglykol (PG) 1:1 bez přítomnosti a s 0,1% množstvím (vztaženo na ASA) mikronizovaného nebo nano-alaptidu (ALA) v čase.

Obr. 10: Srovnání prostupu substance paracetamolu (PAR) přes kůži z prostředí pufru pH = 7,4 nebo z prostředí voda/propylenglykol (PG) 1:1 bez přítomnosti a s 0,1% množstvím (vztaženo na PAR) mikronizovaného nebo nano-alaptidu (ALA) v čase.

Obr. 11: Srovnání prostupu diklofenaku (DIK) přes kůži z prostředí pufru pH = 7,4 nebo z prostředí voda/propylenglykol (PG) 1:1 bez přítomnosti a s 0,1% množstvím (vztaženo na DIK) mikronizovaného nebo nano-alaptidu (ALA) v čase.

Obr. 12: Srovnání prostupu substance diklofenaku (DIK) přes kůži z prostředí karbomerového hydrogelu bez přítomnosti a s 0,1% množstvím (vztaženo na DIK) mikronizovaného nebo nano-alaptidu (ALA) v čase.

Obr. 13: Srovnání prostupu substance diklofenaku (DIK) přes kůži z prostředí hydroxypropylcelulózového gelu bez přítomnosti a s 0,1% množstvím (vztaženo na DIK) mikronizovaného (ALA) v čase.

Obr. 14: Srovnání prostupu substance diklofenaku (DIK) přes kůži z prostředí hydromasti bez přítomnosti a s 0,1 % množstvím (vztaženo na DIK) mikronizovaného (ALA) v čase.

Příklady uskutečnění vynálezu:

35

Příklad 1

Příprava nano-alaptidu.

40

Suspenze alaptidu mikronizovaného (30 g), PVP (30 g) a čištěné vody (240 ml, v průběhu mletí bylo naředěno přidávkem dalších 150 ml) byla nejprve míchána 12 h za laboratorní teploty (0,5 l
 45 baňka, KPG míchadlo) a pak byla přefiltrována přes sítko mlýna, aby byla zajištěna její průchodnost celým systémem. Vlastní mletí prováděno na nanomlýnu Netsch s použitím skleněných kuliček (0,3 mm), otáčky rotoru nastaveny na 986 ot./min, otáčky čerpadla 30 ot./min, teplota v mlecí komoře udržována v rozmezí 17 až 20 °C. Po 6 h mletí byla rychlost rotoru zvýšena na 1500 ot./min. Celková doba mletí byla 57,5 h. Obsah alaptidu v suspenzi byla 38,76 g/l (HPLC), velikost částic $x_{50}-x_{90}$ do 900 nm (Nanophox).

Příklad 2

In vitro permeační experiment prováděné za použití Franzovy difúzní cely.

5 Do donorové části o objemu 1 ml, povrchu 63,585 mm² byl aplikován studovaný vzorek ve formě roztoku, suspenze, emulze, gelu, krému či masti. Jako vzorek bylo použito samotné léčivo nebo léčivo s různými koncentracemi mikronizovaného nebo nano–alaptidu s obsahem 0,001 až 10 g neboli 0,01 až 100 % (w/w vztaženo na léčivo) alaptidu mikronizovaného nebo nano–alaptidu (v množství odpovídající koncentraci alaptidu mikronizovaného).

10 Receptorová část o objemu 5,2 ml obsahující fosfátový pufr pH 7,4 nebo směs voda:propylen-glykol (PG) / 1:1 byla temperována na teplotu 37±0,5 °C za použití cirkulační vodní lázně a byla neustále míchána za použití magnetické míchačky (800 rpm). Jako modelová membrána byla použita prasečí kůže získaná z vnější části ucha, která byla uchovávána při teplotě –18 °C a před
15 každým experimentem byla pozvolna rozmrazena. Kůže a receptorová fáze byly ponechány v kontaktu 0,5 hodiny před použitím. Poté byly na kůži nanесeny roztoky, popřípadě suspenze látek a donorová část byla překryta Parafilmem® tak, aby se předešlo nežádoucímu vypařování rozpouštědla. V časových intervalech byly odebírány vzorky z receptorové fáze. Stejně množství čistého pufru, resp. směs voda:propylenglykol (PG) / 1:1 bylo přidáno, aby zůstal zachován stálý
20 objem receptorové fáze.

Byl sledován prostup samotného léčiva přes kůži, dále byl sledován prostup léčiva ve směsi s alaptidem mikronizovaného nebo nano–alaptidem (přítomného v různých koncentracích) a nano–alaptidu (přítomného v různých koncentracích, vždy však v množství odpovídající koncentraci alaptidu mikronizovaného). Také byl sledován prostup léčiva přes kůži z konkrétní farmaceutické kompozice (masti, krému, gelu, transdermálního terapeutického systému) a porovnáván s enhancerovým efektem alaptidu mikronizovaného (přítomného v různých koncentracích) a nano–alaptidu (přítomného v různých koncentracích, vždy však v množství odpovídající koncentraci alaptidu mikronizovaného), který byl do odpovídající farmaceutické kompozice s testováním
25 léčivem přimíšen. Koncentrace prošlého léčiva byla zjišťována pomocí HPLC+DAD metody. Výsledky všech experimentů prostupů různých léčiv ze skupiny nesteroidních protizánětlivých látek (nesteroidních antiflogistik, NSAIDs) a/nebo antipyretik–analgetik jsou shrnuty v níže uvedených obrázcích s tabulkami.

35

Příklad 3

Bylo připraveno 100 g hydrogelu s obsahem 0,001 až 10 g neboli 0,01 až 100 % w/w vztaženo na léčivo alaptidu mikronizovaného, resp. nanosuspenze alaptidu, které odpovídá výše uvedené procentuální koncentraci alaptidu mikronizovaného a léčiva (ibuprofen, diklofenak, meloxicam, nimesulid) a provedly permeační pokusy dle příkladu 2.

40

Příklad 4

45

Bylo připraveno 100 g krému s obsahem 0,001 až 10 g neboli 0,01 až 100 % w/w vztaženo na léčivo alaptidu mikronizovaného, resp. nanosuspenze alaptidu, které odpovídá výše uvedené procentuální koncentraci alaptidu mikronizovaného a léčiva (ibuprofen, diklofenak, meloxicam, nimesulid) a provedly permeační pokusy dle příkladu 2.

50

Příklad 5

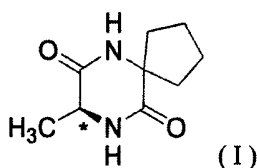
Bylo připraveno 100 g masti s obsahem 0,001 až 10 g neboli 0,01 až 100 % w/w vztaženo na
55 léčivo alaptidu mikronizovaného, resp. nanosuspenze alaptidu, které odpovídá výše uvedené pro-

centuální koncentraci alaptidu mikronizovaného a léčiva (ibuprofen, diklofenak, meloxicam, nimesulid) a provedy permeační pokusy dle příkladu 2.

5

PATENTOVÉ NÁROKY

- 10 1. Použití alaptidu strukturního vzorce I pro přípravu transdermální farmaceutické kompozice pro modifikaci transdermální penetrace nesteroidních protizánětlivých léčiv a/nebo antipyretik/analgetik;



15

- přičemž protizánětlivé nesteroidní látky jsou vybrané ze seznamu: kyselina acetylsalicylová, ibufenak, alklofenak, diklofenak, indometacin, acemetacin, tropesin, sulindak, lonazolak, tolmetin, ketorolak, nabumetonu, fenbumeton, indobufen, zomepirak, bumadizon, etodolak, fentiazak, difenpiramid, oxametacin, proglumetacin, aceklofenak, bufexamak, felbinak, bendazak, fentiazak, nifenazon, ibuprofen, naproxen, ketoprofen, suprofen, flurbiprofen, pirprofen, flobufen, fenoprofen, fenbufen, benoxaprofen, indoprofen, oxaprozin, ibuproxam, dexibuprofen, flunoxaprofen, alminoprofen, dexketoprofen, vedaprofen, carprofen, tepoxalin, kys. tiaprofenová, tenoxikam, droxicam, lornoxicam, piroxikam, meloxikam, isoxikam, nimesulid; tedy NSAIDs ze skupin salicylátů, derivátů arylalkanových kyselin, tedy fenaků i profenů, a oxikamů,
- přičemž antipyretika/analgetika jsou vybraná ze seznamu: paracetamol, buctin, propacetamol, kys. salicylová, kys. acetylsalicylová, benorilát, kys. gentisová, dipyrrocetyl, diflunisal; tedy antipyretika/analgetika ze skupiny anilinů a derivátů kyseliny salicylové.

- 30 2. Farmaceutická kompozice pro transdermální aplikaci obsahující nesteroidní protizánětlivé látky a/nebo antipyretika/analgetika, **vyznačující se tím**, že zároveň obsahuje jako modifikátor transdermální penetrace alaptid;

- přičemž protizánětlivé nesteroidní látky jsou vybrané ze seznamu: kyselina acetylsalicylová, ibufenak, alklofenak, diklofenak, indometacin, acemetacin, tropesin, sulindak, lonazolak, tolmetin, ketorolak, nabumetonu, fenbumeton, indobufen, zomepirak, bumadizon, etodolak, fentiazak, difenpiramid, oxametacin, proglumetacin, aceklofenak, bufexamak, felbinak, bendazak, fentiazak, nifenazon, ibuprofen, naproxen, ketoprofen, suprofen, flurbiprofen, pirprofen, flobufen, fenoprofen, fenbufen, benoxaprofen, indoprofen, oxaprozin, ibuproxam, dexibuprofen, flunoxaprofen, alminoprofen, dexketoprofen, vedaprofen, carprofen, tepoxalin, kys. tiaprofenová, tenoxikam, droxicam, lornoxicam, piroxikam, meloxikam, isoxikam, nimesulid; tedy NSAIDs ze skupin salicylátů, derivátů arylalkanových kyselin, tedy fenaků i profenů, a oxikamů,
- přičemž antipyretika/analgetika jsou vybrána ze seznamu: paracetamol, buctin, propacetamol, kys. salicylová, kys. acetylsalicylová, benorilát, kys. gentisová, dipyrrocetyl, diflunisal; tedy antipyretika/analgetika ze skupiny anilinů a derivátů kyseliny salicylové.

3. Transdermální farmaceutická kompozice podle nároku 2, **vyznačující se tím**, že alaptid je obsažen v množství 0,01 až 100 % hmotnostních vztaheno na množství použité účinné látky ze skupiny NSAIDs a/nebo antipyretik/analgetik.

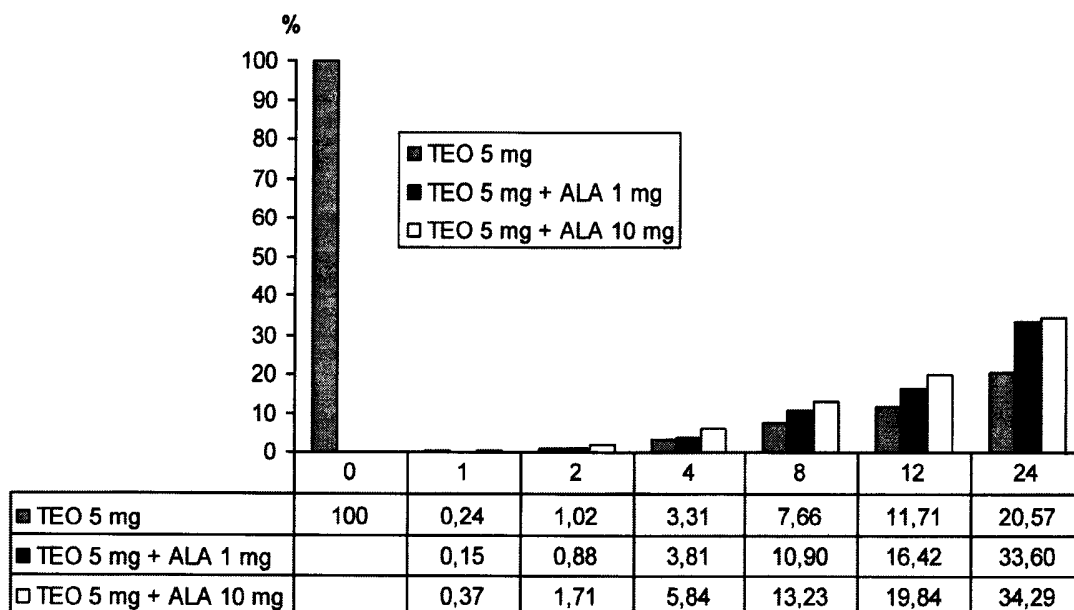
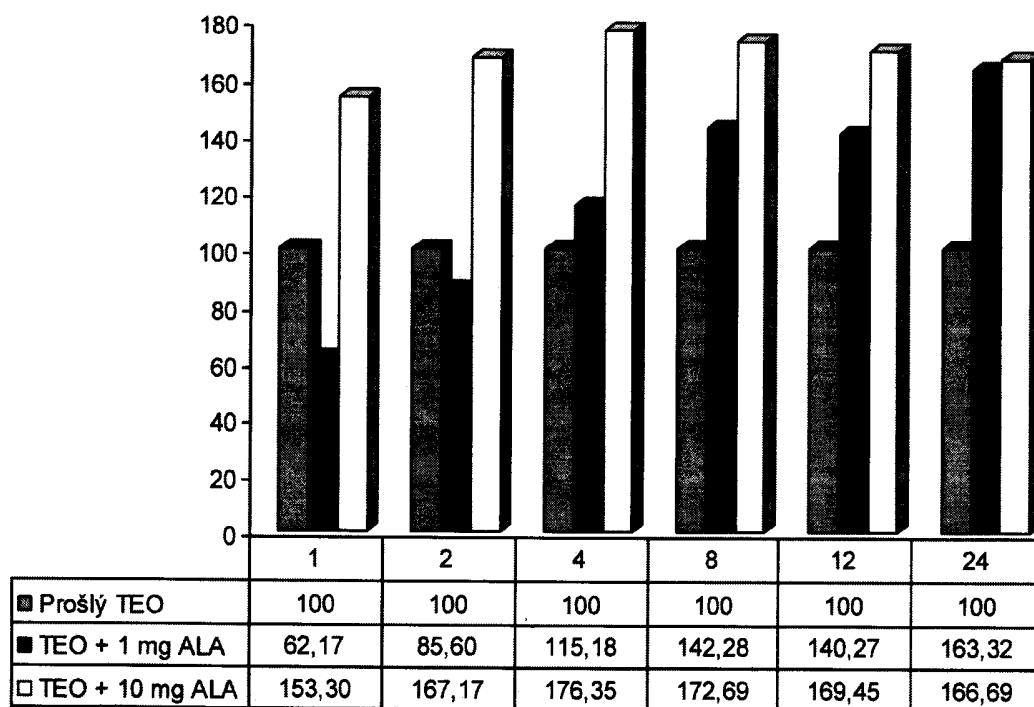
50

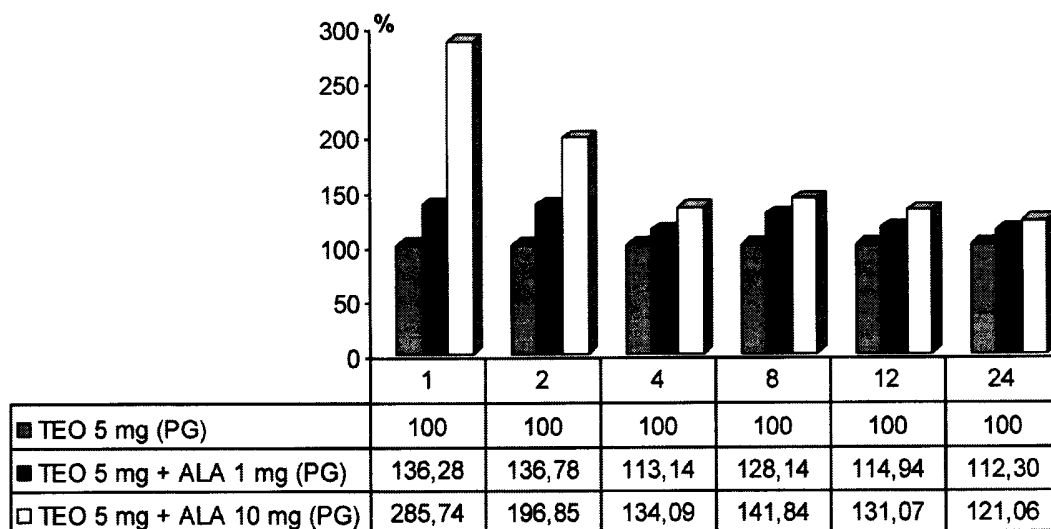
4. Transdermální farmaceutická kompozice podle nároků 2 a 3, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje alaptid ve mikronisované formě nebo ve formě nanočástic.

5 5. Transdermální farmaceutická kompozice podle nároků 2 až 4, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že farmaceutická formulace je ve formě oleomasti, hydromasti, oleokrému, hydrokrému nebo hydrogelu.

10

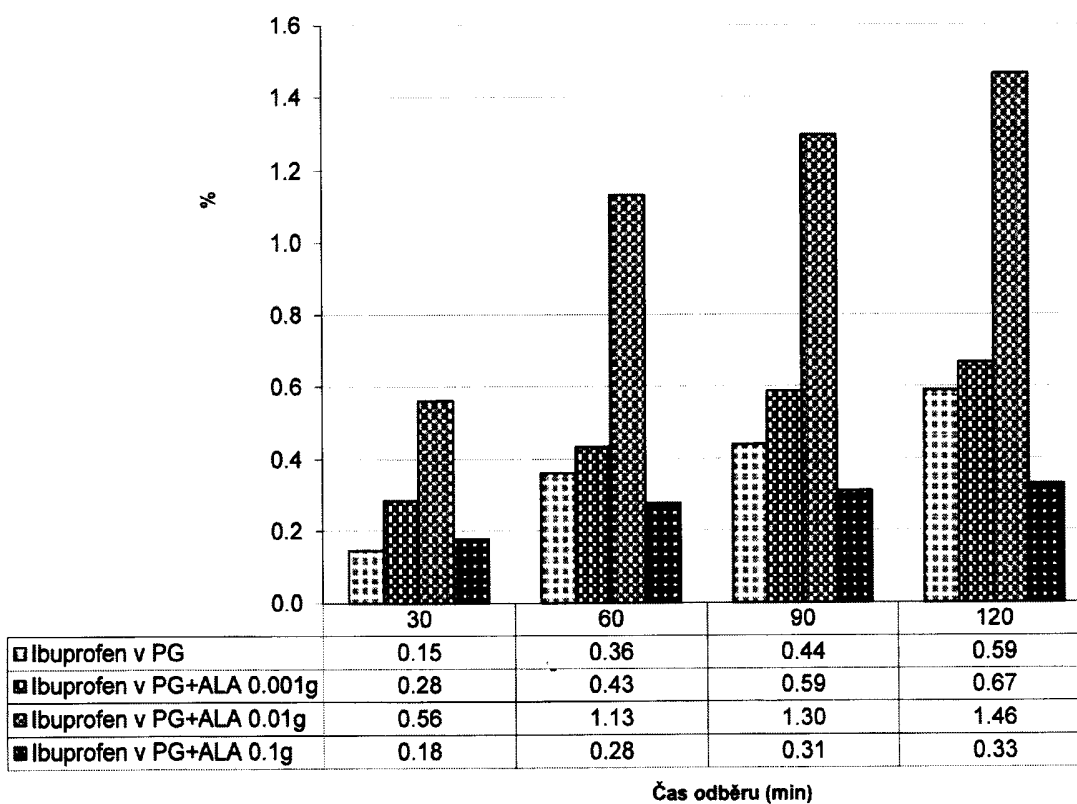
7 výkresů

% prošlého teofylinu**Obr. 1****Obr. 2**

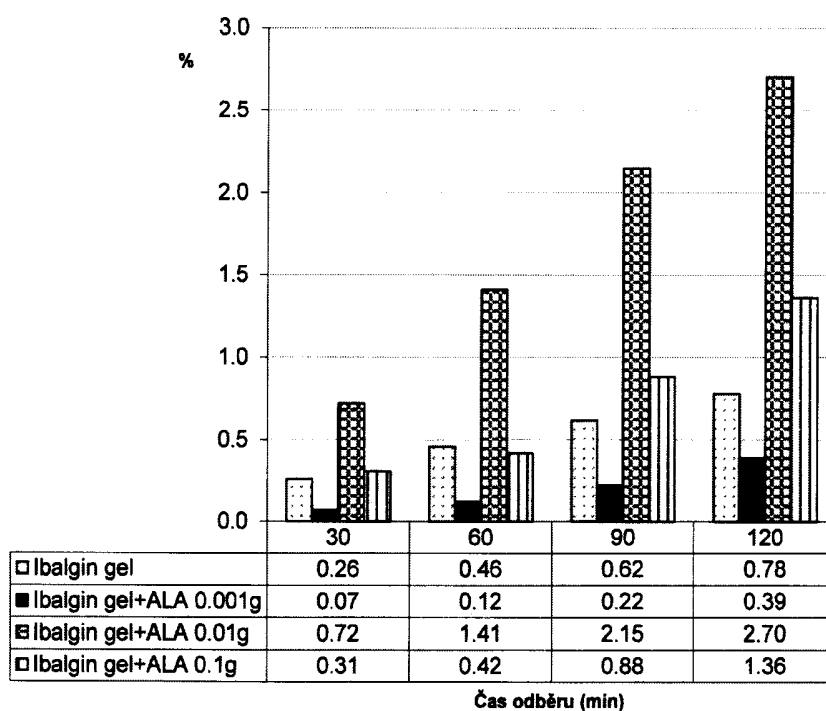
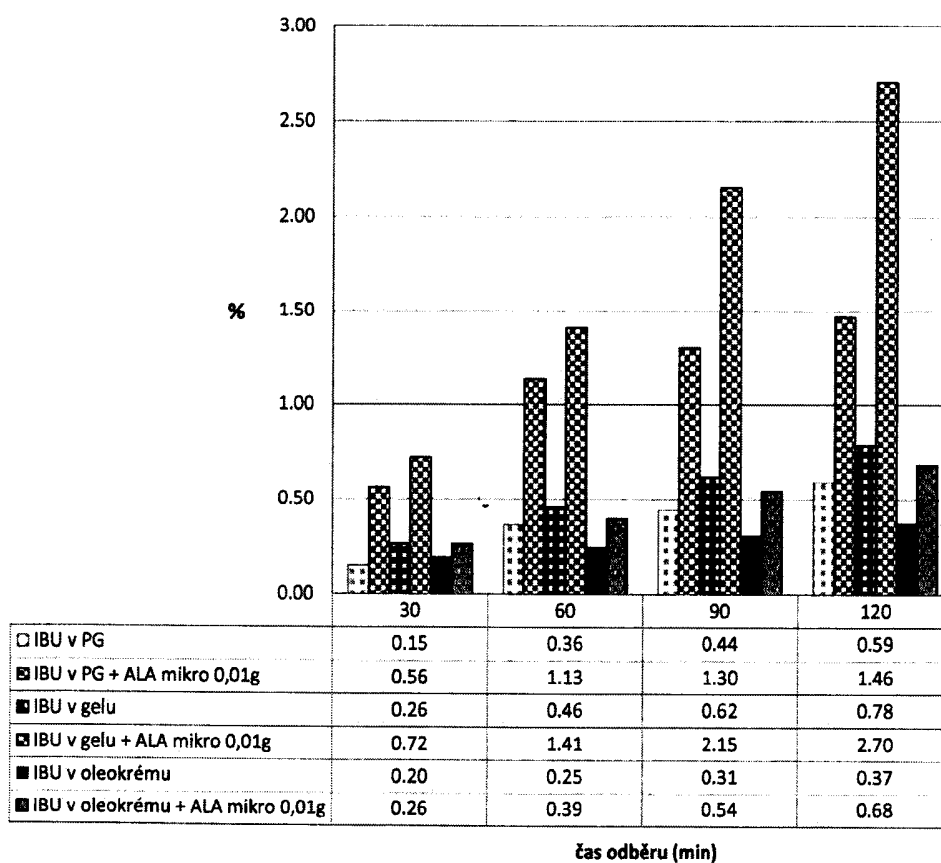


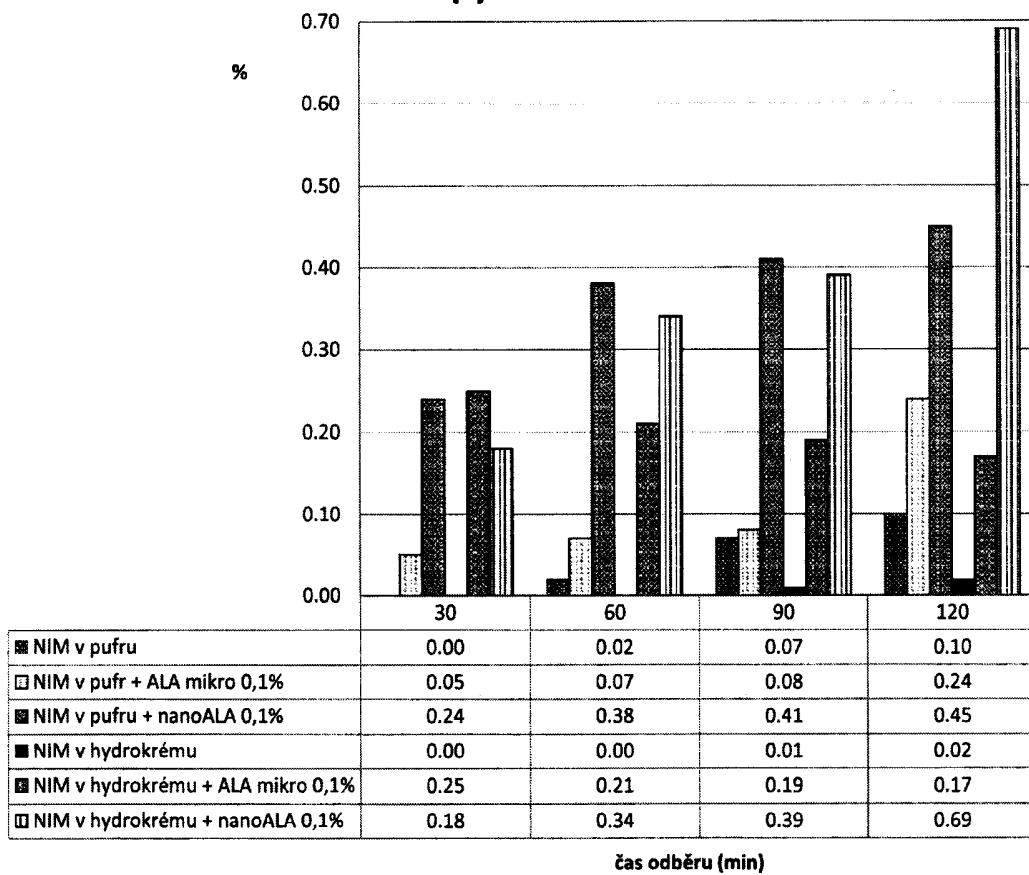
Obr. 3

Ibuprofen prostup z propylenglykolu

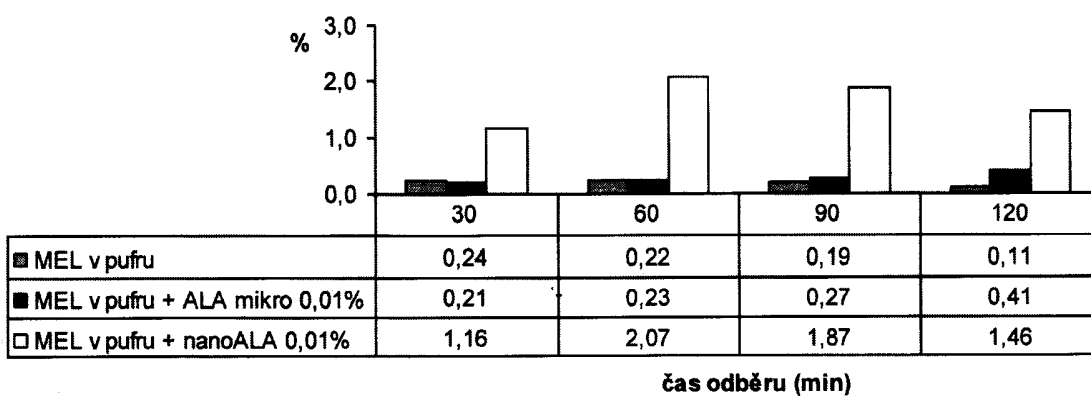


Obr. 4

Ibuprofen prostup z gelového základu**Obr. 5****Prostupy ibuprofenu****Obr. 6**

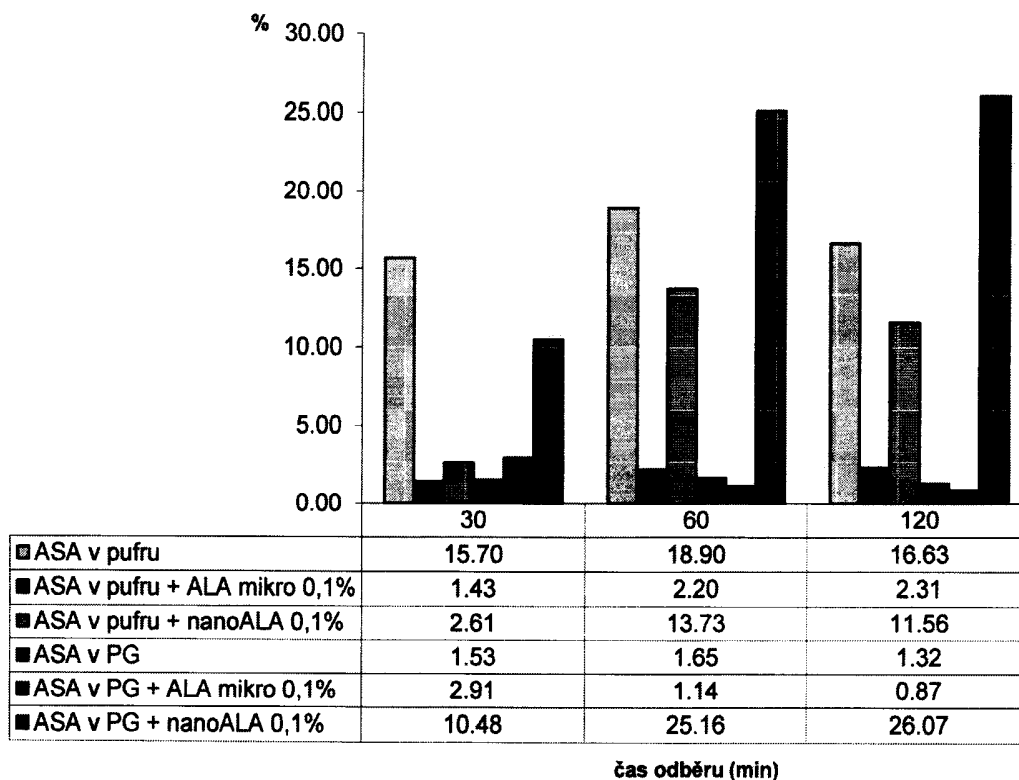
Prostupy nimesulidu

Obr. 7

Prostupy meloxicamu

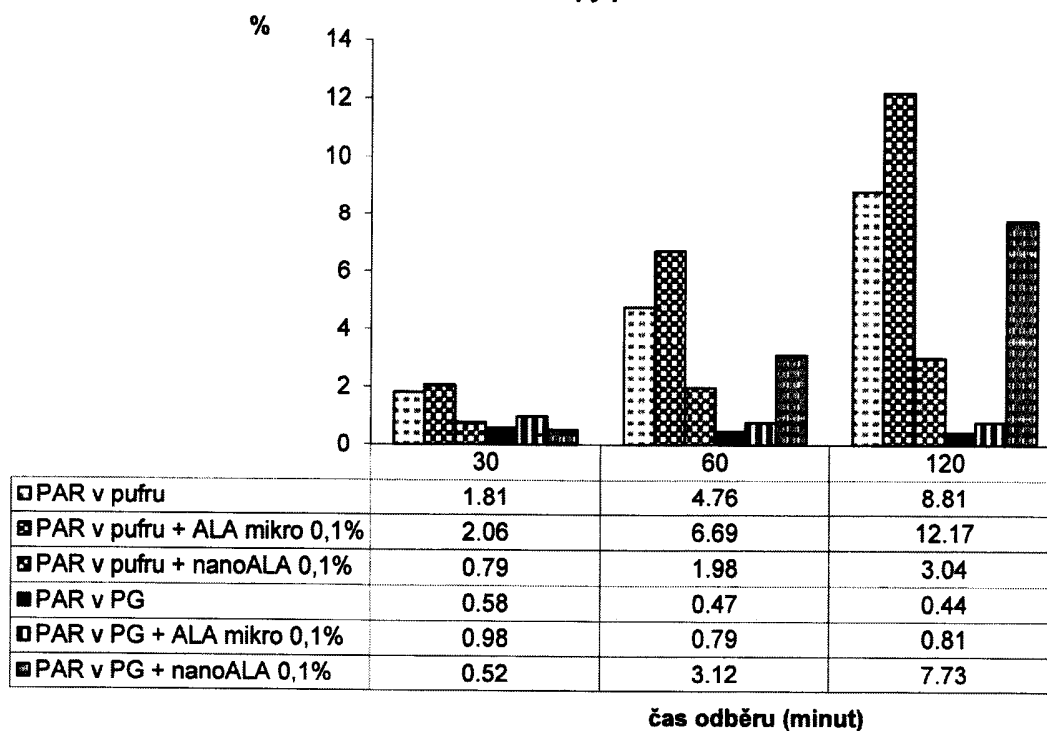
Obr. 8

Prostupy kyseliny acetylsalicylové



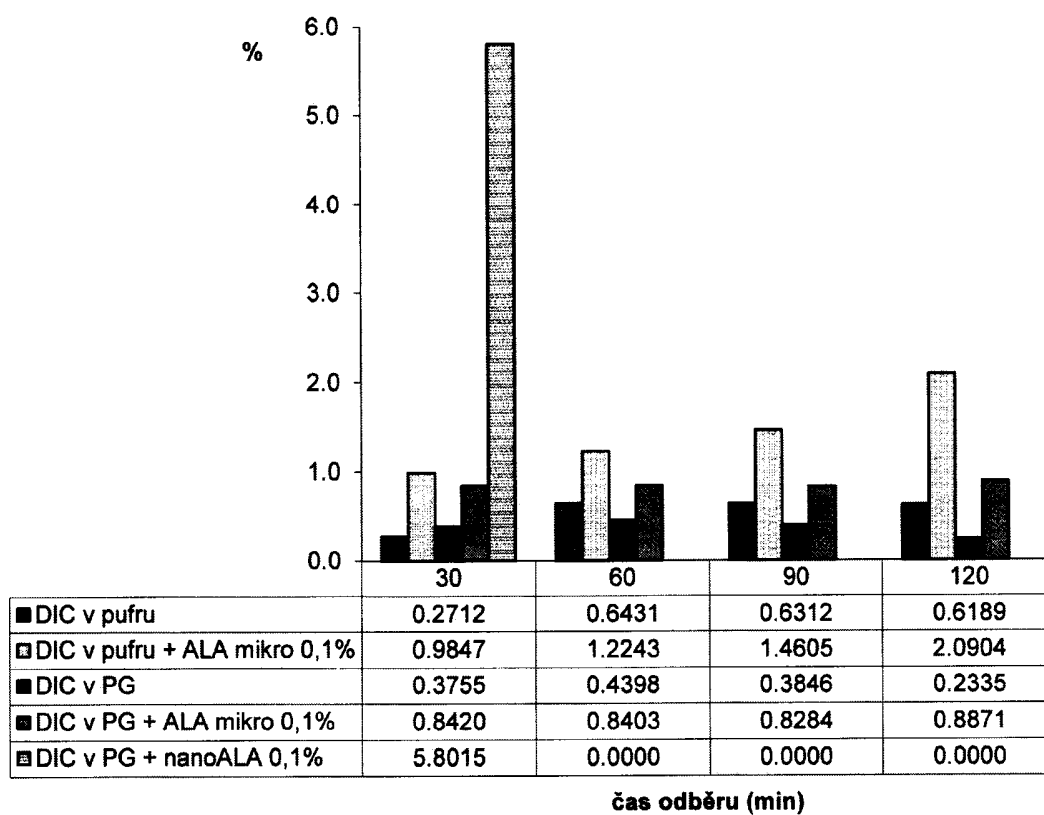
Obr. 9

Prostupy paracetamolu



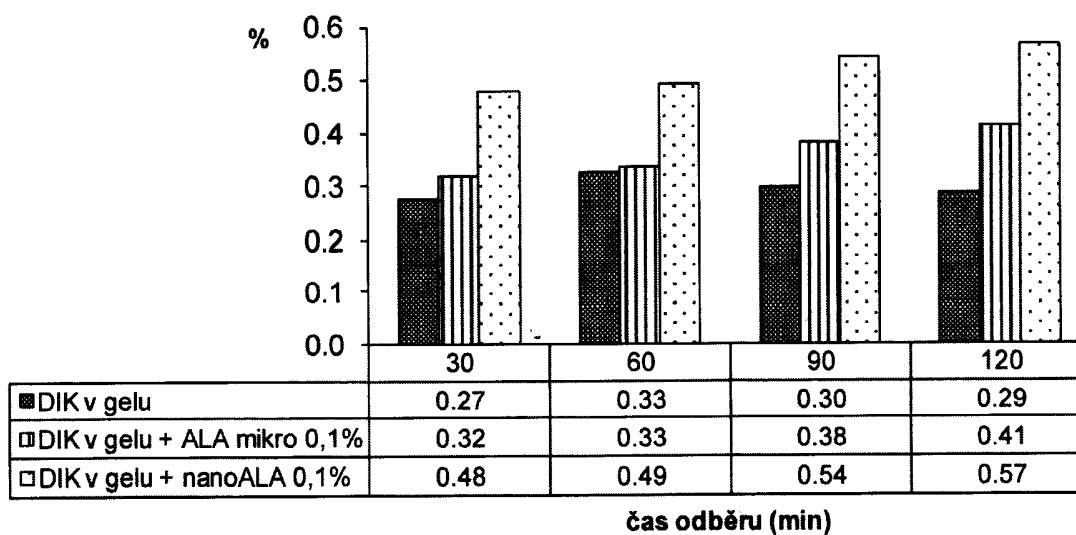
Obr. 10

Prostup diklofenaku substance

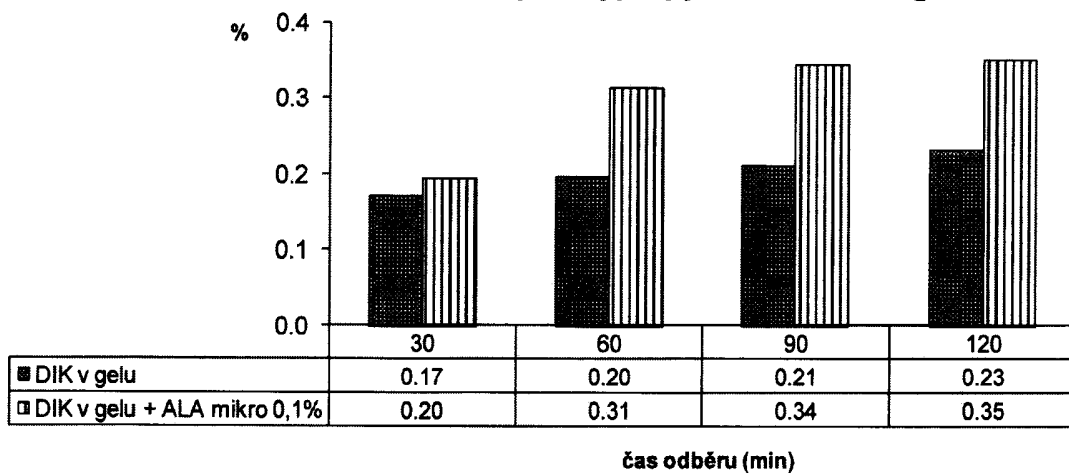


Obr. 11

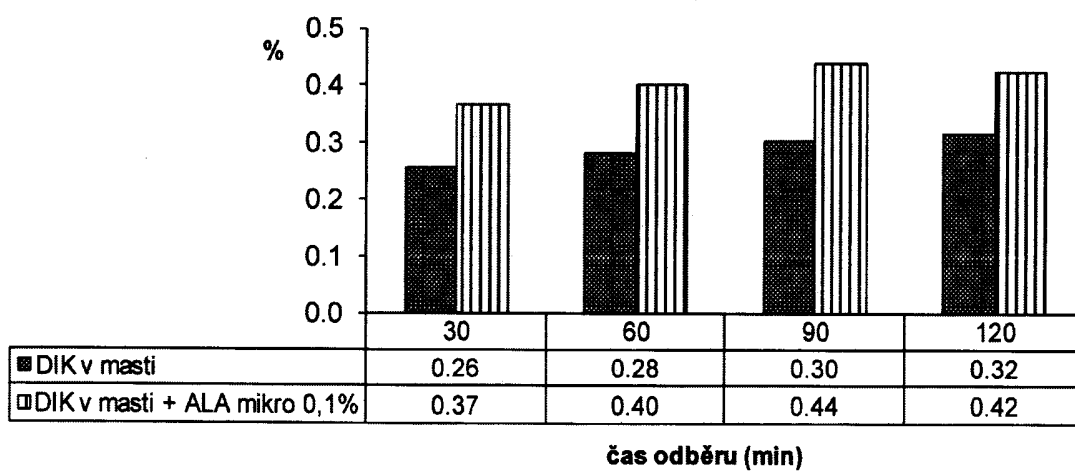
Prostup diklofenaku z karbomerového gelu



Obr. 12

Prostup diklofenaku z hydroxypropylcelulózového gelu

Obr. 13

Prostup diklofenaku z hydromasti

Obr. 14

Konec dokumentu
