

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

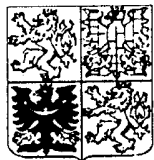
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2818-97

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **05. 03. 96**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **06.03.95, 30.01.96**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **95/398872, 96/594304**

(33) Země priority: **US, US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17. 12. 97**
(Věstník č. 12/97)

(86) PCT číslo: **PCT/US96/02989**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 96/27372**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

A 61 K 31/21
A 61 K 9/06

(71) Přihlášovatel:

INTERNATIONAL MEDICAL INNOVATIONS,
INC., Birmingham, AL, US;

(72) Původce:

Allen Michael P., Pell City, AL, US;

(74) Zástupce:

Jírotková Ivana Ing., Nad Štolou 12, Praha
7, 17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Topický krém na vodné bázi obsahující
nitroglycerin, způsob jeho přípravy a pou-
žití**

(57) Anotace:

Stabilní homogenní topický krém na vodné bázi, obsahující nitroglycerin, penetrační činidlo, vodu, zahušťovadlo a emulgátor, způsob přípravy tohoto krému a jeho použití pro ošetřování mužské erektilní dysfunkce nebo ženské anorgasmie a rovněž pacientů trpících mikrovaskulárním onemocněním nebo poškozením tkáně.

CZ 2818-97 A3

Topický krém na vodné bázi obsahující nitroglycerin, způsob jeho přípravy a použití

Tato přihláška je pokračovací přihláškou patentové přihlášky US č. 08/069409, podané 1.6.1993, o názvu „Složení transkutánní topické masti nebo krému pro ošetřování diagnostiku mužské impotence“ a patentové přihlášky US č. 08/398872, podané 6.3.1995, o názvu „Složení transkutánní topické masti nebo krému pro ošetřování a diagnostiku mužské impotence a ženské anorgasmie“, na něž se zde odkazuje.

Oblast techniky

Vynález se týká stabilních homogenních topických krémů na vodné bázi s nitroglycerinem. Topické krémy podle vynálezu jsou vhodné zejména pro ošetřování erektilní dysfunkce a ženské anorgasmie. Topické krémy podle vynálezu jsou vhodné také pro stimulaci toku krve do periferního nervstva pacientů, trpících diabetickou neuropatií a/nebo jinými mikrovaskulárními onemocněními. Krémy podle vynálezu nacházejí použití také při stimulaci hemodynamického toku krve do poškozené tkáně.

Vynález se týká topických krémů, které usnadňují transdermální dopravu nitroglycerinu dermálními a epidermálními vrstvami penisu a klitorisu při ošetřování mužské erektilní dysfunkce, resp. ženské anorgasmie.

Krémy podle vynálezu umožňují rychlou penetraci vasoaktivních prostředků do penisu a klitorisu s menším nepohodlím a menším přenosem mezi sexuálními partnery.

Vynález se týká rovněž použití krémů pro ošetřování mužské erektilní dysfunkce a ženské anorgasmie. Dále se vynález týká způsobů přípravy topických krémů podle vynálezu.

Dosavadní stav techniky

Výraz sexuální impotence nebo inhibice sexuálního vzrušení se vztahuje na neschopnost muže dosáhnout dostatečné kvality erekce pro úspěšné provedení koitu. Příčina této impotence může být buď primární nebo sekundární. V případě primární impotence není muž nikdy schopen dosáhnout uspokojivé erekce pro koitus. Při sekundární impotenci je muž původně potentní a obvykle je schopen dosáhnout koitu, ale poté se u něho vyvine impotence.

Kinseyho studie (Kinsey, A.C., Pomeroy, W.B., a Martin, C.E., Sexual Behavior in the Human Male, W.B. Saunders, Philadelphia, 1948) uvádí, že impotence se vyskytuje poměrně zřídka u mužů ve věku pod 35 let. S nástupem takzvané „sexuální revoluce“ se však zdá, že ošetření vyhledává více mužů v této věkové skupině. Kinseyho statistiky skutečně odhalují postupný přírůstek erektilní dysfunkce s věkem, zejména po dosažení 45 let, s ještě rychlejším přírůstkem po dosažení 55 let věku. Ve věku 75 let uvádí problémy téměř 55 % mužů a ve věku 80 let 75 %. Výzkum však ukázal (The Sexual Experience (ed. Sadock, Kaplan a Freeman), Williams and Wilkins, Baltimore, 1976, kap. 15.4), že stárnutí není nevyhnutelnou příčinou impotence ani v sedmé a osmé dekádě života.

Erektilní dysfunkce je téměř vždy důsledkem fyzických faktorů. Tyto fyzické faktory zahrnují systémová onemocnění (například diabetes mellitus [nejběžnější], syfilis, alkoholismus, drogovou závislost, hypopituitarismus a hypothyreoidismus), místní poruchy (například vrozené

abnormality a zánětlivá onemocnění genitálií), vaskulární poruchy, jako je aneurysma aorty a ateroskleróza (například Lericheův syndrom), neurogenní poruchy (například skleróza multiplex, míšní léze, mikroadenom hypofýzy s hyperprolaktinemií a kardiovaskulární příhody), léčiva, jako jsou antihypertensiva, sedativa, trankvilizéry a amfetaminy, a chirurgické postupy, jako je sympatektomie. Prostatektomie a kastrace vyvolávají proměnlivé účinky. Impotence většinou není vyvolávána transurethrální prostatektomií, zatímco vzniká téměř vždy po perineální prostatektomii; The Merck Manual, 16. vyd. (ed. Berkow, R.), Merck Research Laboratories, Rahway, NJ, 1992, kap. 139.

Psychologické faktory, které zahrnují abnormální strach z vagíny, pocit sexuální viny, strach z intimity nebo deprese, jsou příčinou v asi 20 % případů erektilní dysfunkce.

Farmakologická regulace erektilní dysfunkce byla dosud založena hlavně na intrakavernózní injekční aplikaci různých léčiv uvolňujících hladké svalstvo. Po řadu let se při ošetřování impotence úspěšně využívají injekce takovýchto léčiv, jako je papaverin a/nebo prostaglandin E₁ samotný nebo v kombinaci s fentolaminem, které si podává pacient sám. Byly však zaznamenány četné vedlejší účinky a mnozí pacienti s aplikací injekcí přestali z různých důvodů, hlavně pro nedostatek spontaneity a pro nepříjemné a někdy patologické vedlejší účinky, vyvolávané touto metodou. Jako atraktivní se tedy jeví neinvasivní terapeutická alternativa.

Za tím účelem začali mnozí výzkumníci používat preparáty sestávající z nitroglycerinu buď ve formě masti nebo náplasti. V Meyhoffově studii (Meyhoff, H., Rosenkilde, P. a Bodker, Al., Brit. J. Urol., sv. 68, str. 89-90 (1992)) byla s dobrými výsledky hodnocena nitroglycerinová mast a v dřívější studii

Claese a Baerta (Owen, J.A., a d., J. Urol., sv. 141, str. 546548 (1989)) byla s pozitivními výsledky použita nitroglycerinová mast. Oba typy preparátů však mají jednu nebo více následujících nevýhod. Doba nutná k dosažení erekce se velmi liší a latentní periody dosahují 1 až 2 h. V důsledku toho je znehodnoceno jakékoli zdání spontaneity. Oba preparáty primárně používají jako matrici pro nitroglycerin lipofilní činidla, jako je vaselina a/nebo lanolin. Tato činidla vedou nejen k velmi pomalému uvolňování nitroglycerinu do penilní tkáně, ale také zanechávají na dřívku penisu olejovitý zbytek, takže nitroglycerin obsažený v tomto zbytku se přes vaginální sliznici snadno přenese na partnerku. Další nevýhodou použití těchto preparátů je vznik intenzivního pocitu pálení při nanášení látky na penis.

Jiným problémem je, že v současnosti nejsou k dispozici léčiva nebo schůdné metody ošetření pro ženy, které trpí inhibicí sexuálního vzrušení (tj. anorgasmií nebo poruchou sexuální dráždivosti), přestože existuje určitá psychologická a anatomická podobnost mezi mužskými a ženskými vnějšími genitáliemi.

U normálního muže nebo ženy existuje sekvence fyziologických sexuálních reakcí, která byla popsána Sadockem a d., ed. Sadock, Kaplan a Freeman, The Sexual Experience, Williams and Wilkins, Baltimore (1976), kap. 3. Tyto hladiny sexuálního vzrušení sestávají ze čtyř oddělených fází, z nichž každá je doprovázena charakteristickými fyziologickými změnami. Tyto fáze je možno fyziologicky vysvětlit jako vzrůstající hladinu vasokongesce a myotonie (tumescence) a následné rychlé uvolnění této vaskulární aktivity a svalového tonu v důsledku orgasmu (detumescence).

Jestliže se z jakéhokoli důvodu neprokrví klitoris, není orgasmus dosažitelný. Ženy, které uvádějí tuto stížnost, jsou diagnostikovány jako mající poruchu sexuální dráždivosti. Přesněji se tento stav definuje jako trvalá nebo opakovaná neschopnost dosáhnout nebo udržet lubrikační a zduřený stav jako reakci sexuálního dráždění do dokončení sexuální aktivity. K této inhibici dochází navzdory adekvátní sexuální stimulaci, pokud jde o zaměření, intenzitu a trvání. Tato porucha může být primární nebo častěji sekundární a omezená na partnera. Většinu případů sekundární dysfunkce zaviňují faktory psychologického původu, například manželský nesoulad (asi 80 % případů), deprese a stresové životní situace. Obvyklá je neznalost anatomie a funkce genitálu, zejména klitorisu a vzorců a technik efektivního dráždění. Asociace sexu s hříšností a sexuální radosti s vinou může být celoživotní. Roli může také hrát strach z intimity.

Fyzické příčiny zahrnují lokalizované onemocnění (například endometriózu, cystitis, vaginitis), systémové onemocnění (například hypothyreoidismus, diabetes mellitus - i když její dopad je větší na muže), poruchy periferie nebo CNS (například sklerózu multiplex), svalové poruchy (například svalovou dystrofii), léčiva (například orální antikoncepci, antihypertensiva, trankvilizéry mají proměnlivé účinky) a ablativní chirurgii (například hysterektomii, mastektomii, které mohou mít negativní vliv na ženin vlastní sexuální image).

Kromě žen z obecné populace zdůrazňují nedávné publikace tyto problémy u starší ženské populace (Osburn, M., Brit. Med. J., sv. 296, str. 959-962 (1988), u post-menopausálních žen a u žen, které prodělaly hysterektomii (The American College of Obstetricians, Gynecologists Office Practice and Practice Management: Sexuality and Sexual Dysfunction, American College

of Obstetricians and Gynecologists, kap. 10 (1986)). Ženy s diabetem typu II navíc zjevně trpí zvýšenou frekvencí sexuálních problémů včetně anorgasmie (Schreiner a d., „Diagnosing and Treating the Sexual Problems of Diabetic Women“, in: Clinical Diabetes, sv. 6, str. 121-136 (1988)).

I když se udává mnoho důvodů pro neschopnost ženy dosáhnout orgasmu, je jeden aspekt vynálezu zaměřen na první fázi cyklu sexuální reakce, fázi vzrušení. Protože ženský klitoris a s ním související struktury jsou jak anatomicky, tak embryologicky podobné mužskému penisu, je z medicinského hlediska korektní předpokládat, že klitoris bude během fáze vzrušení reagovat (a reaguje) stejným způsobem.

Jak penis, tak klitoris obsahuje houbovitá tělíska, anatomický dřík a oba jsou erektilní. V důsledku toho lze vzhledem k tomu, že je možno u impotentních mužů dosáhnout uspokojivé erekce zavedením vasoaktivních činidel do mužského údu buď injekcí nebo transdermálními metodami, soudit, že stejné postupy budou stejně účinné při ošetření žen, které si stěžují na inhibici sexuálního vzrušení. Zavádění vasodilatátorů nebo jiných vasoaktivních činidel podkožními injekcemi by však bylo současně nepraktické a nebezpečné.

Protože je dále klitoris mnohem menší než jeho mužský protějšek, má mnohem tenčí striatum cornium a je citlivější vůči hmatové stimulaci, musejí všechny topické transdermální preparáty obsahující vasodilatátor odpovídat těmto charakteristikám.

Podstata vynálezu

Vynález spočívá ve stabilním homogenním krému na vodné bázi, obsahujícím nitroglycerin. Vynález překonává problém srážení nitroglycerinu z kompozic na vodné bázi.

Kompozice podle vynálezu jsou vhodné zejména pro ošetřování jedinců trpících erektilní dysfunkcí nebo ženskou anorgasmií. Tyto kompozice vykazují zlepšený bezpečnostní profil, způsobující menší pálení, bolesti hlavy a přenos na partnera. Navíc vedou kompozice podle vynálezu ke sníženému množství nečistoty a zbytkové látky po aplikaci, a tak zlepšují celkový pocit. Kompozice navíc ve srovnání s dříve popsány topickými preparáty rychleji účinkují.

Kompozice podle vynálezu jsou použitelné také pro stimulaci toku krve to periferních nervů u pacientů trpících mikrovaskulárním onemocněním, jako je diabetická neuropatie. Navíc jsou kompozice podle vynálezu použitelné při stimulaci hemodynamického toku krve do poškozené tkáně, například v případě ran nebo chirurgických řezů.

Účinky a vlastnosti dosahované podle vynálezu jsou výsledkem uvážlivého výběru složek a jejich vzájemných množství. Topický krém podle vynálezu konkrétně obsahuje:

- a) asi 0,1 až asi 3 % hmotn. nitroglycerinu,
- b) asi 5 až asi 24 % hmotn. penetračního činidla,
- c) asi 60 až asi 90 % hmotn. vody,
- d) asi 0,5 až asi 3 % hmotn. zahušťovadla a
- e) asi 0,4 až asi 2 % hmotn. emulgátoru.

Dále se vynález týká způsobu ošetřování jedince trpícího erektilní dysfunkcí nebo ženskou anorgasmií. Způsob spočívá

v topické aplikaci účinného množství výše popsaného topického krému na oblast genitálu jedince.

Další aspekt vynálezu se týká ošetřování pacientů trpících mikrovaskulárním onemocněním topickou aplikací účinného množství výše popsaného topického krému na postižené oblasti pacienta. Další aspekt vynálezu se týká ošetřování pacientů trpících ranami nebo po chirurgickém řezu topickou aplikací účinného množství výše popsaného topického krému na oblast pacienta v blízkosti nebo v sousedství rány nebo chirurgického řezu.

Další aspekt vynálezu se týká přípravy výše popsaného topického krému. Tento způsob zahrnuje smísení zahušťovadla a asi 80 až asi 90 % vody a zahřívání za vzniku prvního roztoku. Smísením emulgátoru, asi 15 až asi 85 % penetračního činidla a zbylé části vody za zahřívání se získá druhý roztok. Pak se první a druhý roztok smísí za vzniku krémového základu. Smísením nitroglycerinu, zbylé části penetračního činidla a krémového základu se získá požadovaný topický krém.

Stabilní, homogenní topický krém na vodné bázi podle vynálezu obsahuje nitroglycerin jako vasodilatátor. Nitroglycerin je v krému přítomen v množství asi 0,1 až asi 3 %, přednostně asi 0,1 až asi 1 % hmotn.

Dále krém obsahuje penetrační činidlo v množství asi 5 až asi 24 %, přednostně asi 8 až asi 13 % hmotn.

Přednostními penetračními činidly, používanými podle vynálezu, jsou propylenglykol, glycerin, isopropylpalmitát, isopropylmyristát a laurokapram.

Topické krémy podle vynálezu musejí obsahovat vodu v množství asi 60 až asi 90 %, přednostně asi 75 až asi 88 % hmotn.

Krémy podle vynálezu obsahují rovněž zahušťovadlo v množství asi 0,5 až asi 3 %, přednostně asi 1,1 až asi 2 % hmotn. Přednostní zahušťovadla, používaná podle vynálezu, jsou methylcelulóza, polyethylenglykol a polymery kyseliny akrylové. Vhodnými polymery kyseliny akrylové jsou Carbopol 934P a Carbopol 940, obchodně dostupné od B.F. Goodrich Co., po neutralizaci. Přednostním polyethylenglykolem je polyethylenglykol 8000. Přednostní methylcelulózou je methylcelulóza 4000.

Krémy obsahují rovněž emulgátor v množství asi 0,4 až asi 2 %, přednostně asi 0,4 až asi 1 % hmotn. Emulgátorem je přednostně neiontové povrchově aktivní činidlo. Typické neiontové povrchově aktivní látky zahrnují polysorbáty, což jsou směsi parciálních esterů sorbitolu a jeho mono- a dianhydridů, typicky kondenzované s přibližně 20 mol ethylenoxidu, polyethoxylované alkylethery a estery, v nichž může být alkylový řetězec buď nasycený, nenasycený, rozvětvený nebo lineární, polyethoxylované alkylfenoly, v nichž může být hydrofobní skupinou normálně oktyl- nebo nonylfenol, a poloxamery, blokové kopolymery polyoxyethylen-polyoxypropylen, v nichž jako hydrofobní jednotka působí polyoxypropylenový řetězec.

Mezi obchodně dostupné neiontové povrchově aktivní látky patří Brij 99, Brij 78, polyoxyl 40 stearát a polysorbát 80. Brij 99 a Brij 78 jsou ethery mastných alkoholů a polyethylenglykolu. Polyoxyl 40 stearát je směs mono- a distearátových esterů polyoxyethylenu a volného polyoxyethylenu. Polysorbát 80 je polyoxyethylen(20)-sorbitanmonooleát.

Kompozice podle vynálezu mají přednostně hodnotu pH asi 6,5 až asi 9,0. Podle potřeby je možno hodnotu pH upravit

přídavkem ethanolaminů a/nebo vhodného tlumícího systému, jako jsou pufrý na bázi fosfátu nebo citrátu.

Kompozice podle vynálezu mohou popřípadě obsahovat pomocné přísady, jako jsou příchutě, vůně, konzervační přísady a/nebo barviva. V takovém případě se tyto látky přidávají obvykle v množství asi 0,05 až asi 0,30 %. Vhodné konzervační přísady zahrnují methylparabeny (methyl PABA), propylparabeny (propyl PABA) a butylhydroxytoluen (BHT).

Kompozice podle vynálezu mohou také zahrnovat malé množství, asi 0,01 až asi 4 % hmotn., topického anestetika, je-li to žádoucí. Typická anestetika zahrnují lidokain a dibukain.

Topické krémy podle vynálezu se přednostně připravují smísením zahušťovadla a asi 80 až asi 90 % vody a zahříváním na teplotu asi 45 až asi 75 °C za vzniku prvního roztoku. Smísením emulgátoru, asi 15 až asi 85 % penetračního činidla, zbylé části vody za zahřívání na teplotu asi 35 až asi 70 °C se získá druhý roztok. Smísením prvního a druhého roztoku za snížené teploty, přednostně pod asi 50 °C, se získá krémový základ. Smísením nitroglycerinu, zbylé části penetračního činidla a dalších pomocných látek a krémového základu se získá požadovaný topický krém.

Při ošetřování impotence nebo anorgasmie se krém nanese na dřík a žalud penisu nebo na klitoris a vmasíruje tak, aby absorpce byla úplná. Pro vasodilataci a vznik erektálního procesu postačuje množství podle vynálezu v rozmezí asi 0,1 až asi 10 g, přednostně asi 0,1 až asi 3 g. Nejvýhodnější množství pro ošetřování erektální dysfunkce je asi 0,2 až asi 3 g a pro ošetřování ženské anorgasmie asi 0,1 až asi 1 g. Vynález může být používán za nebo bez přispění erotických stimulů. Ideální dávkování kompozice pro každého jedince by měl určovat odborník, jako je praktický lékař nebo sexuální terapeut.

Použití vynálezu k ošetřování problému impotence a anorgasmie je mnohem účinnější než dosud navrhované metody. Je neinvasivní a nabízí ošetření, jehož si nemusí být vědom sexuální partner. Používá pouze přísady, které byly schváleny pro humánní použití příslušnými úřady. Nepoužívá penetrační činidla, jako je dimethylsulfoxid, které pro tyto účely nebyly schváleny. Krémy podle vynálezu působí v relativně krátkém čase (asi 5 až 15 min). Vzhledem k dlouhodobému účinku kompozice podle vynálezu nevyžadují vasokonstriktor jako v některých dřívějších formulacích. Tento vynález způsobuje vasodilataci v penisu nebo klitorisu a kolem něj a vyvolává erekci trvající 15 min až 2 h.

Krém podle vynálezu je formulován s rychle absorbovaným vodným základem, takže na sexuálního partnera se přenáší pouze malé, pokud vůbec nějaké, množství účinné látky.

Kompozice podle vynálezu, kromě toho, že podporují penetraci vasoaktivních činidel do striatum cornium a souvisejících struktur, jsou vhodné i pro stimulaci toku krve do periferního nervstva u pacientů, trpících mikrovaskulárními onemocněními, jako je diabetická neuropatie. Abnormality, které vykazují pacienti trpící těmito chorobami ve funkci destiček, zahrnující zvýšenou viskozitu krve a plasmy a zvýšenou agregabilitu a adhesivitu erythrocytů, vedou ke snížení rychlosti kapilárních erythrocytů. V důsledku toho vznikající epizody zakalování a městnání vedou v konečném důsledku k lokální hypoxii. Pro tyto pacienty tedy bude přínosem vasodilatační efekt po topické aplikaci kompozice podle vynálezu na kůži v postižené oblasti. Pro takovou aplikaci je možno do vybraných formulací podle vynálezu přidávat topické adstringens, antioxidant, protiplísňové a/nebo hydratační přísady. Přednostní množství pro ošetřování mikrovaskulárních onemocnění činí asi 1 až asi 3 g kompozice.

Vynález je použitelný dále při stimulaci hemodynamického toku krve do poškozené tkáně. Zvětšení toku krve (nebo udržení normálního průtoku) do takové tkáně zajišťuje přítomnost přirozených hojivých faktorů. Tato vlastnost vynálezu je značným přínosem pro pacienty, kteří podstoupili traumatické řezné rány, odřeniny a/nebo chirurgické řezy. Pro tyto aplikace je možno do zvolených formulací přidávat antibiotika a/nebo topická anestetika. Přednostní množství, používané pro stimulaci hemodynamického toku krve do poškozené tkáně, činí asi 0,2 až asi 1 g kompozice.

Příklady provedení vynálezu

Kompozice a lékové formy podle vynálezu jsou dále osvětleny na neomezujících příkladech. Kompozice byly připraveny výše uvedeným způsobem, není-li uvedeno jinak.

Příklad 1

voda	82,60 %
nitroglycerin	1,50
propylenglykol	3,00
glycerin	5,00
ispropylpalmitát	1,00
polyethylenglykol 8000	0,50
Carbopol 940	1,50
Poloxyl 40 stearát	0,50
Brij 78	1,00
triethanolamin	2,00
boritan sodný	0,30

butylovaný hydroxytoluen	0,02
methylnarabeny	0,02
příchutě	0,04

Příklad 2

voda	70,75 %
nitroglycerin	1,00
propylenglykol	15,00
glycerin	5,00
laurokapram	1,50
isopropylpalmitát	1,00
methylnelulóza	1,80
Carbomer 934P	1,05
Brij 78	1,50
triethanolamin	1,00
boritan sodný	0,25
butylovaný hydroxytoluen	0,05
methylnarabeny	0,05
propylparabeny	0,05

Příklad 3

voda	83,00 %
nitroglycerin	0,50
propylenglykol	5,00
glycerin	3,00
ispropylmyristát	1,00
Carbopol 934P	1,10
hroznový olej	0,50

kakaové máslo	1,00
Brij 99	2,00
triethanolamin	2,00
fosforečnan draselný	0,83
methylparabeny	0,02
propylparabeny	0,02
příchuť	0,02

Příklad 4

voda	83,00 %
nitroglycerin	1,50
propylenglykol	5,00
glycerin	3,00
laurokapram	1,00
Carbomer 934P	0,80
lehký minerální olej	0,50
methylcelulóza	1,00
Brij 99	1,50
triethanolamin	1,50
fosforečnan disodný	1,00
methylparabeny	0,02
propylparabeny	0,02
vůně	0,02
příchutě	0,14

Příklad 5

voda	86,00 %
nitroglycerin	0,75

propylenglykol	6,75
isopropylpalmitát	2,00
methylcelulóza 4000	0,40
Carbopol 934P	0,70
polyethylenglykol 8000	0,50
Brij 99	1,00
Polyoxyl 40 stearát	0,50
triethanolamin	1,00
boritan sodný	0,20
methylparaben	0,02
propylparaben	0,02
příchuť	0,14
barvivo	0,02

Příklad 6

voda	84,46 %
nitroglycerin	1,00
propylenglykol	9,00
isopropylpalmitát	2,00
Carbopol 934P	0,70
methylcelulóza	0,40
polyethylenglykol 8000	0,50
Brij 99	0,50
triethanolamin	1,20
boritan sodný	0,20
methylparaben	0,02
propylparaben	0,02
butylovaný hydroxytoluen	0,02
vůně	0,15
barvivo	0,02

Příklad 7

voda	84,46 %
nitroglycerin	0,20
propylenglykol	9,80
isopropylpalmitát	2,00
Carbopol 934P	0,70
methylcelulóza 4000	0,40
polyethylenglykol 8000	0,50
Brij 99	0,50
triethanolamin	1,20
boritan sodný	0,20
methylparabeny	0,02
propylparabeny	0,02
butylovaný hydroxytoluen	0,02
vůně	0,15
barvivo	0,03

Příklad 8

voda	81,47
nitroglycerin	0,75 %
dibukain	2,00 %
propylenglykol	9,25
isopropylmyristát	3,00
Carbopol 930P	0,50
methylcelulóza 4000	0,40
polyethylenglykol 8000	0,50
Brij 99	0,50

triethanolamin	1,20
boritan sodný	0,20
methylparabený	0,02
propylparabený	0,02
butylovaný hydroxytoluen	0,02
vůně	0,15
barvivo	0,02

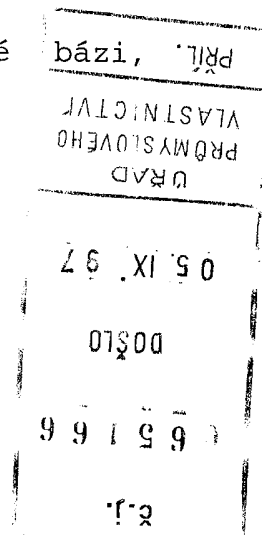
Příklad 9

voda	80,27
nitroglycerin	1,00 %
lidokain	4,00 %
propylenglykol	9,00
isopropylpalmitát	2,00
Carbopol 934P	0,70
methyleelulóza 4000	0,40
polyethylenglykol 8000	0,50
Brij 99	0,50
triethanolamin	1,20
boritan sodný	0,20
methylparabený	0,02
propylparabený	0,02
butylovaný hydroxytoluen	0,02
vůně	0,15
barvivo	0,02

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Stabilní homogenní topický krém na vodné
v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje

- a) asi 0,1 až asi 3 % hmotn. nitroglycerinu,
- b) asi 5 až asi 24 % hmotn. penetračního činidla,
- c) asi 60 až asi 90 % hmotn. vody,
- d) asi 0,5 až asi 3 % hmotn. zahušťovadla a
- e) asi 0,4 až asi 2 % hmotn. emulgátoru.



2. Krém podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e
t í m , že množství nitroglycerinu činí asi 0,1 až asi 1 %
hmotn.

3. Krém podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e
t í m , že množství penetračního činidla činí asi 8 až asi 13
% hmotn.

4. Krém podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e
t í m , že penetračním činidlem je alespoň jeden člen skupiny
zahrnující propylenglykol, glycerin, isopropylpalmitát,
isopropylmyristát, laurokapram a jejich směsi.

5. Krém podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e
t í m , že množství vody je asi 75 až asi 88 % hmotn.

6. Krém podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že množství zahušťovadla je asi 1,1 až asi 2 % hmotn.

7. Krém podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahušťovadlem je alespoň jeden člen skupiny zahrnující methylcelulózu, polyethylenglykol, polymery kyseliny akrylové a jejich směsi.

8. Krém podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že emulgátor je v množství asi 0,4 až asi 1 % hmotn.

9. Krém podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že emulgátorem je neiontové povrchově aktivní činidlo.

10. Krém podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že emulgátorem je alespoň jeden člen skupiny zahrnující alkoholether polyethylglykolu, ester kyseliny a polyoxyethylenu, parciální ester sorbitolu nebo jeho anhydridu a jejich směsi.

11. Krém podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že má pH asi 6,0 až asi 8,0.

12. Krém podle nároku 11, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje alkylethanolamin a/nebo pufr.

13. Krém podle nároku 11, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje alespoň jeden člen skupiny zahrnující vůně, příchutě, konzervační přísady, barviva, topická anestetika a jejich směsi.

14. Způsob ošetřování mužského pacienta trpícího erektilní dysfunkcí, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se na oblast genitálu pacienta aplikuje účinné množství topického krému podle nároku 1.

15. Způsob podle nároku 14, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se aplikuje asi 0,2 až asi 3 g krému.

16. Způsob ošetřování ženské pacientky trpící anorgasmíí, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se na oblast vaginy pacientky aplikuje účinné množství topického krému podle nároku 1.

17. Způsob podle nároku 16, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se aplikuje asi 0,1 až asi 1,10 g krému.

18. Způsob ošetřování pacienta trpícího mikrovaskulárním onemocněním, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se na postižené oblasti pacienta aplikuje účinné množství topického krému podle nároku 1.

19. Způsob podle nároku 18, v y z n a č u j í c í s e t í m , že mikrovaskulárním onemocněním je periferní neuropatie.

20. Způsob podle nároku 18, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se aplikuje asi 1 až asi 3 g krému.

21. Způsob ošetřování pacienta trpícího ranou nebo chirurgickým řezem, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se na oblast pacienta v okolí rány nebo řezu aplikuje účinné množství topického krému podle nároku 1.

22. Způsob podle nároku 21, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se aplikuje asi 0,2 až 1 g krému.

23. Způsob přípravy topického krému podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje

smísení zahušťovadla a asi 80 až asi 90 % vody a zahřívání za vzniku prvního roztoku,

smísení emulgátoru, asi 15 až asi 85 % penetračního činidla a zbytku vody za zahřívání za vzniku druhého roztoku,

smísení prvního a druhého roztoku za vzniku krémového základu a

smísení nitroglycerinu, zbytku penetračního činidla a krémového základu za vzniku topického krému.

24. Způsob podle nároku 23, v y z n a č u j í c í s e t í m , že mísení prvního a druhého roztoku se provádí při teplotě asi 50 °C nebo nižší.