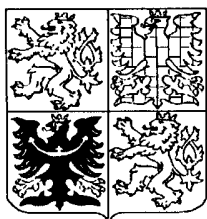


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 28.07.93

(32) 31.07.92

(31) 92/3891

(33) AU

(40) 12.07.95

(21) 1478-94

(13) A3

6(51)

A 61 K 33/14

A 61 K 33/06

(71) Lai John, Bendigo, AU;

(72) Lai John, Bendigo, AU;

(54) **Farmaceutický přípravek tlumící bolest
a způsob jeho přípravy**

(57) Řešení uvádí farmaceutický přípravek obsahující ionty cesia, výhodně ve formě chloridu cesného, a výhodně též ionty hořečku ve formě síranu hořečnatého. Význačným přínosem tohoto řešení je topický přípravek tvořený dvěma proužky mikroporézního materiálu (A) po obou stranách plastické podpůrné vrstvy (B) impregnovaný vodným roztokem chloridu cesného a síranu hořečnatého. Alternativním přípravkem je krém určený pro povrchovou aplikaci obsahující chlorid cesný. Způsob výroby farmaceutického prostředku spočívá v ponoření adsorpčního materiálu do vodného roztoku iontů cesia a hořečku a v jeho následném sušení.

1478-91

URAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ
PŘÍL.

25. VII. 94

00310

039315

č.j.

Farmaceutický přípravek tlumící bolesti a Terapeutické postupy používající ionty cesia Způsob jeho přípravy

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká léčby různých tíživých chorobných stavů lidí i zvířat, sloučenin a přípravků zaměřených na léčbu těchto stavů. Uváděný výraz "pacient" zahrnuje lidi i zvířata.

Předkládaný vynález je zaměřený na léčbu mnoha zdánlivě nesouvisejících potíží, které působí zdravotní újmy jednotlivcům a finanční ztráty společnosti. Mezi dosud poznanými podstatnými aplikacemi předkládaného vynálezu lze jmenovat:

1) Tlumení bolesti u rozsáhlého okruhu bolestivých muskuloskeletálních a neurálních chorob.

2) Potlačení nebo odstranění kašle a většiny příznaků senné rýmy, nepříjemných astmatických stavů a běžného nachlazení.

3) Odstranění záchvatů úporného kašle u dětí.

4) Odstranění svědění pokožky a příbuzných potíží např. souvisejících s ekzémy a dalšími kožními onemocněními nebo chorobnými stavy kůže.

5) Odstranění dráždivých stavů souvisejících s vředy a rychlé vyhojení vytrvalých, dlouhodobých bércových vředů.

6) Odstranění lokální bolesti související s podkožními injekcemi.

7) Použití jako anestetikum.

Výše uvedený seznam terapeutických aplikací není vyčerpávající, pouze ukazuje některé významné nebo dramatictější možnosti využití předkládaného vynálezu.

Dosavadní stav techniky

V současné době zahrnuje běžná západní lékařská praxe při ošetřování artritidy a jiných poruch měkkých tkání podávání steroidů a protizánětlivých léků nesteroidní povahy, buď topicky, nebo orálně, nebo injekcemi cílenými do postižených

oblastí pacienta.

Steroidy, např. kortikosteroidy, mají často nežádoucí vedlejší účinky, např. podporují vznik žaludečních vředů, zvyšují vnímavost vůči infekcím, psychické podráždění, nervozitu, vedou k obezitě, svalové slabosti, osteoporóze, diabetes a selhání nadledvin, což může v některých případech vést až zhroucení pacienta.

Protizánětlivé léky nesteroidní povahy mají všeobecně méně oslabující účinky. Nejsou ovšem zcela bez vedlejších účinků. U pacientů léčených protizánětlivými léky nesteroidní povahy byly pozorovány žaludeční potíže, bolesti žaludku, průjmy, závratě nebo lehčí ztráty rovnováhy, žaludeční nebo duodenální vředy a déletrvající krvácení.

Při topické aplikaci protizánětlivých léků nesteroidní povahy se vyskytly další obtíže, např. dráždění pokožky, zápach a vznik skvrn.

Komerčně nejdostupnější topické přípravky na léčbu muskuloskeletálních poruch obsahují jako účinnou složku methylsalicylát. Methylsalicylát je toxický, ve větších dávkách letální a existuje nebezpečí průniku velké letální dávky do organismu pokožkou.

Při ošetřování artritidy bylo též doporučováno podávání zlata. U pacientů přijímajících zlato však byly pozorovány vedlejší účinky např. toxická hepatitida, selhání ledvin, hluchota, kožní vyrážky a různé krevní poruchy.

Je proto žádoucí nalézt způsob léčby muskuloskeletálních a neurálních poruch, který by zmírnil nebo zlepšil alespoň některé obtíže spojené se současnými léčebnými postupy.

Tradiční čínské postupy léčby poruch měkkých tkání, např. vyvrtnutí a otoky zvláště v kotníku, spočívaly v obalení bolestivého nebo oteklého kloubu surovou solí z mořské vody. Aplikace soli často zmírnila bolest i otok.

Akupunktura vychází z postulátu, podle něhož existuje v těle trojrozměrná páskovitá struktura, tzv. meridiány, které spojují akupunktorické body. Tyto meridiány jsou přítomny v tělech všech savců. Další postulát tvrdí, že meridiány protéká energie, pravděpodobně elektromagnetická a libovolně

porucha energetického toku vede k onemocnění. Obnovením energetického toku lze snížit bolesti a zánětlivé stavy často doprovázející neurální a muskuloskeletální poruchy vzniklé v důsledku přerušení energetického toku a tak napomoci průběhu hojení.

Z japonské patentové žádosti JP-228513 vyplývá, že chlorid cesný jako adhezivní přípravek, pasta nebo pudr, lze aplikovat povrchově s účinkem srovnatelným s akupunkturou či magnetoterapií, při léčbě různých vyvrtnutí, lumbodynii - melozalgie a dermatitidy. Chlorid cesný až dosud nebyl komerčně použit při léčbě muskuloskeletálních, neurálních, respiračních nebo kožních poruch.

Podstata vynálezu

Předkládaný vynález se ve svých různých aspektech soustřeďuje na povrchovou aplikaci chloridu cesného ve směsi s dalšími sloučeninami se synergickým účinkem, při léčbě různých potíží a na použití chloridu cesného samotného nebo ve směsi s dalšími sloučeninami v přípravcích určených na vnitřní podávání pacientům.

Široký záběr předkládaného vynálezu zahrnuje postup léčby poruch a potíží, kdy je pacientovi vnitřně podáváno terapeuticky účinné množství iontů cesia.

Široký záběr předkládaného vynálezu dále zahrnuje postup léčby poruch a potíží, kdy je pacientovi vnitřně nebo povrchově aplikováno terapeuticky účinné množství iontů cesia a hořčíku.

Dalším předmětem předkládaného vynálezu je způsob léčby pacientů trpících muskuloskeletálními nebo neurálními potížemi, který spočívá v povrchové aplikaci terapeuticky účinného množství iontů cesia a hořčíku. Výhodné je podávání iontů cesia ve formě chloridu cesného (CaCl) a iontů hořčíku ve formě síranu hořečnatého (MgSO_4).

Bylo pozorováno, že povrchová aplikace chloridu cesného snižuje hladinu bolesti a otoky oteklých kloubů a má podobný účinek při léčbě svalových potíží, např. myotitidy.

S překvapením bylo zjištěno, že přidavek hořečnatých iontů k iontům cesia, výhodně jako síranu hořečnatého, výrazně zkracuje dobu, za kterou chlorid cesný začne působit a nastane úleva.

Přípravek obsahující chlorid cesný a síran hořečnatý lze aplikovat topicky, pomocí gázy nebo jiného absorpčního materiálu impregnovaného vodným roztokem chloridu cesného a síranu hořečnatého. Absorpčním materiálem může být gáza nebo jiné tkanivo, např. mušelín, buničina s adhezivní úpravou, výhodně mikropórézní syntetické tkanivo, např. tkanivo prodávané Minnestota Mining and Manufacturing Company pod obchodním názvem "MICROPORE". Impregnované tkanivo vysušené při laboratorní teplotě lze nařezat na části vhodné velikosti pro aplikaci na příslušná zasažená místa a upevnit libovolným běžným způsobem.

Dalším předmětem předkládaného vynálezu je přípravek pro povrchovou aplikaci určený na léčbu muskuloskeletálních a neurálních potíží ve formě pruhu nebo kousku absorpčního materiálu impregnovaného terapeuticky účinným množstvím chloridu cesného a síranu hořečnatého.

Množství síranu hořečnatého v přípravku se rovná výhodně alespoň polovičnímu množství chloridu cesného, nepřesahuje však jeho celkové množství.

Absorpční materiál obsahuje výhodně 0,05 až 0,5 mg chloridu cesného na 1 cm² plochy a 0,025 až 0,5 mg/cm² síranu hořečnatého. Výhodná množství chloridu cesného a síranu hořečnatého se pohybují v rozmezí 0,1 až 0,2 mg/cm² pro CsCl a 0,05 až 2 mg/cm² pro MgSO₄. Přípravek obsahující uvedená množství chloridu cesného a síranu hořečnatého lze připravit ponáčením 360 m dlouhého mikropórézního pruhu 10 cm širokého do 1 l vodného roztoku obsahujícího 36 až 72 g/l chloridu cesného a 18 až 72 g/l síranu hořečnatého a vysušením.

Význam tohoto aspektu předkládaného vynálezu vyplývá z následujícího příkladu a přiloženého nákresu, obr. 1. Zde je schematicky znázorněn řez přípravkem tvořeným středním plastickým proužkem po jehož obou stranách jsou mikropórézní vrstvy impregnované chloridem cesným a síranem hořečnatým.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

- (1) Proužek (A) adhezivního mikropórézního tkaniva, např. "Micropore" 10 cm široký byl přiložen k oběma stranám plastické vrstvy (B), tedy plastická vrstva (B) je mezi dvěma vrstvami mikropórézního tkaniva (A).
- (2) Hotový proužek byl ponořen do jednoho litru vodného roztoku obsahujícího 60 g/l chloridu cesného a 30 až 60 g/l síranu hořečnatého na 12 hodin, vyjmut a sušen.
- (3) Hotový pruh byl dále nastříhán na různé velké části. Vrstvy (A) lze před aplikací na pokožku odloupnout z obou stran plastického proužku (B).

Množství chloridu cesného a síranu hořečnatého v políčkách proužku

Z 60 g CsCl a 30 až 60 g $MgSO_4$ v 1 l vody lze připravit 360 m dlouhý pruh. Při 30 g $MgSO_4$ obsahuje 1 m dlouhý pruh následující množství CsCl a $MgSO_4$:

$60 \text{ g} / 360 \text{ m} = 0,166 \text{ g/m}$ CsCl a $30 \text{ g} / 360 \text{ m} = 0,083 \text{ g/m}$ $MgSO_4$.

Plocha proužku o šířce 10 cm a délce 1 m je 1000 cm^2 .

1 cm^2 proužku obsahuje 0,166 mg chloridu cesného a 0,083 mg síranu hořečnatého.

Při testování na pacientech bylo zjištěno, že ke snížení bolesti dochází nejdříve jednu hodinu po aplikaci mikropórézního proužku impregnovaného samotným chloridem cesným, zatímco přidavek hořečnatých iontů výhodně ve formě síranu hořečnatého do impregnačního roztoku překvapivě zkracuje dobu, za kterou začne přípravek působit z hodin na minuty. Při aplikaci mikropórézního proužku impregnovaného chloridem cesným a síranem hořečnatým pocitovala většina pacientů úlevu po 10 až 30 minutách.

Z testů dále vyplývá, že mikropórézní proužek impregnovaný chloridem cesným a síranem hořečnatým zůstává značně dlouho účinný, šest měsíců i déle, bez ohledu na

podmínky skladování. Tato stabilita je pravděpodobně dána stabilitou chloridu cesného, který je jen velmi málo hygroskopický a na vzduchu zůstává v podstatě suchý. Impregnovaný proužek se teplem netaví a v chladu netvrdne; ve vlhku netvoří hrudky a není nepříjemný ani při několikadenní aplikaci. Mikropórezní povaha proužku dovoluje pokožce pod náplastí dýchat, což umožňuje až dvou týdnů aplikaci; proužek je dostatečně tenký, dovoluje oblékat punčochy, ponožky a obuv bez patrného nepohodlí, je i dostatečně pevný aby mohl být použit jako obinadlo a stabilizovat vyvrtnutí nebo zlomeninu.

Vyšší koncentrace samotného chloridu cesného nevedou k výraznějšímu účinku při snižování bolesti nebo otoku, ani ke zkrácení doby, za kterou začne přípravek působit, ve srovnání s tkanivý či proužky impregnovanými vodným roztokem chloridu cesného a síranu hořečnatého, jak je uvedeno výše.

Bylo pozorováno, že i roztok 0,1 g CaCl_2 v 1 l vody je účinný, i když doba za kterou nastane úleva a zmenšení otoku se značně prodlouží. V případě moželínu impregnovaného samotným CaCl_2 1 g v 1 l vody pozoroval pacient výraznější zmenšení otoku a bolesti až po třech až čtyřech dnech.

Přínosem předkládaného vynálezu je možnost využití různých forem přípravků pro povrchovou aplikaci obsahujících chlorid cesný a síran hořečnatý. V nejširším smyslu, zahrnuje předkládaný vynález povrchovou aplikaci účinných množství chloridu cesného a síranu hořečnatého obažených v krémech, pastách, kapalných směsích, sprejích a pod. Účinné množství chloridu cesného a síranu hořečnatého lze přidávat do koupele, léčebné lázně, bahenní lázně atd., jako složky koupelových solí. Dále lze v rámci předkládaného vynálezu uvažovat o možnosti pěstování bylin nebo rostlin v půdě nebo hydroponických roztocích obohacených cesiem a hořčíkem, a využití těchto rostlin při výrobě přípravků určených k povrchové aplikaci. Obohacené jílly, obsahující terapeutické množství chloridu cesného, lze podobně využít při povrchové aplikaci.

Dalším přínosem předkládaného vynálezu je topický přípravek na povrchovou aplikaci ve formě krému obsahující

Číslo	102039
Doslo	12. 1. 95

terapeuticky účinné množství cesných a hořečnatých iontů, výhodně ve formě chloridu cesného a síranu hořečnatého.

Chlorid cesný a síran hořečnatý lze včlenit do mastového základu postupy běžnými v tomto oboru. Množství chloridu cesného v krému je 0,1 až 5 % hmot. a množství síranu hořečnatého je 0,025 až 5 % hmot. vzhledem k celkové hmotnosti přípravku. Hmotnostní množství síranu hořečnatého v přípravku se rovná výhodně alespoň polovině množství chloridu cesného, nepřesahuje však celkové množství. Vhodné koncentrace u chloridu cesného se pohybují v rozmezí 5 až 30 g/kg, výhodně 10 g/kg vzhledem k hmotnosti mastového základu, u síranu hořečnatého 2,5 až 30 g/kg, výhodně 5 až 10 g/kg.

Další předmět předkládaného vynálezu je ilustrován následujícím příkladem.

Příklad 2

100 g chloridu cesného a 50 až 100 g síranu hořečnatého bylo smíšeno s 10 kg vodného mastového základu a rozplněno do 50 ml kelímků.

Obsah chloridu cesného a síranu hořečnatého v krému.

100 g CaCl_2 a 50 až 100 g MgSO_4 v 10 kg krému =

10 g CaCl_2 a 5 až 10 g MgSO_4 v 1 kg krému =

10 mg CaCl_2 a 5 až 10 mg MgSO_4 v 1 g krému =

500 mg CaCl_2 a 250 až 500 mg MgSO_4 v 50 g krému

(1 kelímek)

Krém je vhodné jemně vetřít do postižených oblastí, po jedné hodině jsou patrné první pozitivní účinky. Úleva trvá šest hodin.

Krém obsahující chlorid cesný a síran hořečnatý je bezpečný. Ztrávení 100 g krému (1 g CaCl_2 a 0,5 až 1,0 g MgSO_4) nevede u pacienta k žádným negativním důsledkům. Je bezbarvý, bez zápachu a nedráždí pokožku ani oči. Lze jej snadno omýt vodou.

Zatímco léčba krémem obsahujícím samotný chlorid cesný vede k úlevě při artritických bolestech během jedné hodiny po aplikaci, přidavek síranu hořečnatého do krému urychlí účinek

nosu, při astmatických potížích, běžné rýmě a chřipce.

Při léčbě respiračních onemocnění lze ionty cesia podávat vnitřně i povrchově.

Ionty cesia je vhodné podávat povrchově, aplikací topických přípravků, např. krémů obsahujících chlorid cesný a výhodně též ionty hořečnaté, na hrud', krk, okolí nosu i jiné oblasti. Předkládaný vynález proto dále zahrnuje topické přípravky určené na léčbu respiračních chorob, obsahující terapeuticky účinné množství iontů cesia a hořčíku, výhodně ve formě chloridu cesného a síranu hořečnatého.

Přípravek je výhodné aplikovat topicky jako krém obsahující chlorid cesný a síran hořečnatý.

Chlorid cesný a síran hořečnatý lze včlenit do mastového základu postupy běžnými v tomto oboru. Výše uvedený krémový přípravek na léčbu muskuloskeletálních a neurálních potíží je stejně účinný i při léčbě kašle a zánětu průdušek u pacientů trpících respiračními chorobami. Jak již bylo uvedeno výše množství chloridu cesného v krému je 0,1 až 5 % hmot. a množství síranu hořečnatého je 0,025 až 5 % hmot. vzhledem k celkové hmotnosti přípravku. Hmotnostní množství síranu hořečnatého v přípravku se rovná výhodně alespoň polovičnímu množství chloridu cesného, nepřesahuje však jeho celkové množství. Vhodné koncentrace chloridu cesného se pohybují v rozmezí 5 až 30 g/kg, výhodně 10 g/kg (1 % CsCl), síranu hořečnatého 2,5 až 30 g/kg, výhodně 5 až 10 g/kg (0,5 až 1 % MgSO_4), vzhledem k hmotnosti mastového základu.

Doporučené terapeutické dávky chloridu cesného a síranu hořečnatého pro povrchovou aplikaci se pohybují v rozmezí 0,005 až 0,05 mg CsCl , výhodně 0,01 až 0,02 mg CsCl a v rozmezí 0,0025 až 0,05 mg MgSO_4 , výhodně 0,005 až 0,02 mg MgSO_4 na 1 cm^2 pokožky. Uvedená vhodná množství chloridu cesného a síranu hořečnatého poskytne aplikace 10 mg krému obsahujícího 1 % chloridu cesného a 0,5 až 1 % síranu hořečnatého na 9 cm^2 pokožky, tj. podání 0,0111 mg CsCl a 0,0055 až 0,0111 mg MgSO_4 na 1 cm^2 pokožky.

Přínos týkající se uvedeného aspektu předkládaného vynálezu je ilustrován následujícím příkladem.

Číslo	02039
Doslo	12 1 95

Příklad 3

100 g chloridu cesného a 50 až 100 g síranu hořečnatého bylo smíseno s 10 kg vodného mastového základu a rozplněno do 50 ml kelímků.

Obsah chloridu cesného a síranu hořečnatého v krému:

100 g CsCl a 50 až 100 g MgSO₄ v 10 kg krému =

10 g CsCl a 5 až 10 g MgSO₄ v 1 kg krému =

10 mg CsCl a 5 až 10 mg MgSO₄ v 1 g krému =

1 g krému pokryje plochu 900 cm² pokožky.

10 mg CsCl/900 cm² = 0,0111 mg CsCl/cm² a

5 mg MgSO₄/900 cm² = 0,0055 mg MgSO₄/cm²

Krém je vhodné jemně vetřít do postižených oblastí, např. na hrud' nebo krk. K ztlumení kašle dochází během několika minut po aplikaci. Krém, aplikován na oblast kolem nosu, dále poskytuje úlevu od potíží doprovázejících sennou rýmu.

S překvapením bylo zjištěno, že ionty cesia, výhodně ve formě chloridu cesného, aplikované vnitřně spolu s ionty hořečnatými nebo samotné, mají též pozitivní účinek při tlumení nebo zmírňování různých typů kašle a většiny příznaků senné rýmy. Ionty cesia lze podávat vnitřně v běžné formě, např. vodný roztok chloridu cesného lze použít v nebulizátoru, aerosolovém inhalátoru, nosním spreji, na vyplachování úst, nebo jako kapky. Chlorid cesný lze také přidat do sirupu proti kašli. Předkládaný vynález tedy dále zahrnuje přípravek pro vnitřní použití určený na léčbu kašle a respiračních potíží při senné rýmě, který obsahuje terapeuticky účinné množství iontů cesia.

Přínosem tohoto aspektu předkládaného vynálezu je vodný roztok chloridu cesného obsahující 0,5 až 4 % chloridu cesného. Uvedený roztok lze použít v nebulizátoru nebo aerosolovém inhalátoru. Pacient inhaluje dávky 0,2 až 1,6 mg chloridu cesného, jak je uvedeno v následujícím příkladu.

Příklad 4

Chlorid cesný byl rozpuštěn ve vodě na 1 % hmot. roztok,

2 ml roztoku nality do nebulizátoru nebo aerosolového inhalátoru.

2 ml 1 % roztoku obsahují 0,02 g CsCl. 2 ml 1 % roztoku je množství dostatečné na 50 inhalací nebo "vdechů". Každé nadechnutí z nebulizátoru tedy obsahuje 0,4 mg CsCl.

Bylo pozorováno, že inhalování 0,2 až 0,4 mg chloridu cesného utiší kašel již během několika minut a zmírní příznaky senné rýmy. U pacientů, kteří opakovaně inhalovali chlorid cesný z nebulizátoru nebo aerosolového inhalátoru, nebyly pozorovány žádné negativní vedlejší účinky. Jediný vedlejší účinek zaznamenal pacient po 20 po sobě následujících vdechnutích z nebulizátoru s 1 % roztokem CsCl a to mírné znecitlivění jazyka.

Je zřejmé, že chlorid cesný selektivně blokuje lokální nervová zakončení. V tomto případě blokuje přenos signálu, který vyvolává kašel. Působí tedy podobně jako anti-histaminikum, neboť potlačuje příznaky senné rýmy, i když skutečný mechanismus účinku není znám. Má též mnohem výraznější bronchodilatační účinek, než běžně nejčastěji užívaný bronchodilatační prostředek SALBUTAMOL (VENTOLIN).

V současné době obsahují všechna expektorancia, antitussiva a decongestancia směsi antihistaminik, jako jsou např. tripolidin, feniramin, difenhydramin a dexchlorfeniramin doprovázené nebo nedoprovázené pseudoefedrinem (stimulujícím centrální nervový systém), nebo kodein fosfátem či folkodinem, jež potlačují centrální nervový systém (CNS). I při terapeutických dávkách má řada těchto běžně používaných léčiv vedlejší účinky, např. ospalost, útlum, nevolnost, závrať, slabost, úzkostné stavy nebo nespavost. Pseudoefedrin a fenylefrin mohou vést k vysokému tlaku a jsou proto pro pacienty, kteří již trpí vysokým krevním tlakem, nebezpečné.

Pseudoefedrin může způsobit smrt již při dávce šestinásobně převyšující terapeutickou dávku.

Osoba o hmotnosti 75 kg nepozorovala po strávení 4 g chloridu cesného na prázdný žaludek žádné negativní účinky. Tato stejná osoba již dříve při několika nezávislých příležitostech vypila na prázdný žaludek 50 ml vody obsahující

1, 2 nebo 3 g chloridu cesného, bez negativních účinků. Roztok 50 ml vody s 5 g chloridu cesného je již příliš hořký na pití. Pokusy na zvířatech ukázaly, že intravenózní injekce 3,4 g chloridu cesného u 20 kg psa nevede k arytmií.

Chlorid cesný je výrazně bezpečnější a účinnější antitussivum a decongestans, než kterýkoliv z výše uvedených léků. Je stejně bezpečný jako NaCl.

U pacienta s chronickým astmatem zastavil chlorid cesný během několika minut astmatický záchvat. Takové záchvaty, pokud pokračují, mohou být i fatální, možnost přerušit tuto smyčku je velmi důležitá. Čtyřnásobné vdechnutí 4 % chloridu cesného z nebulizátoru umožnilo zpěvákovi trpícímu chronickým astmatem zpívat tři hodiny bez přestávky. Tato osoba nemohla na trhu nalézt jiný prostředek, který by poskytoval dostatečnou úlevu, aby mohla provozovat svoji pěveckou kariéru.

Kašel doprovázející rýmy zužuje v zimním období mnohé obyvatele severní polokoule. Jakýkoli léčebný postup, který by snižoval úbytek energie a zdraví zaviněné rýmou, by jistě napomohl při léčbě běžného nachlazení.

Dětské záchvaty úporného kašle se mohou stát hrůzným zážitkem pro děti, které jsou ještě příliš malé na to, aby pochopily vysvětlování dospělých. Nepřetržitost těchto potíží často působí větší bolest a utrpení rodičům než děcku. Krém obsahující chlorid cesný a síran hořečnatý však přináší rychlou úlevu dítěti a nepřímo i rodičům.

Krém obsahující chlorid cesný a síran hořečnatý byl aplikován do krku dítěte, které se pravidelně budilo (spolu s vyděšenými rodiči) při záchvatech úporného kašle.

Při testování bylo podáváno placebo, krém obsahující chlorid cesný a síran hořečnatý a tradiční směs proti kašli ve všech možných kombinacích. Rodiče se snažili dokázat, že dítě reaguje psychicky na placebo.

Po pokusech trvajících tři týdny došli rodiče k závěru, že krém obsahující chlorid cesný a síran hořečnatý skutečně zastavil záchvaty úporného kašle a umožnil dítěti i rodičům v noci spát.

Je podstatné zdůraznit, že uvedený léčebný postup potlačuje mnoho různých druhů kašle, protože chlorid cesný selektivně blokuje nervová spojení; nezasahuje příčinu kašlání. V tomto případě však odstranění nepříjemného vysilujícího kašlání podporuje vlastní hojivé schopnosti organismu.

Dále bylo zjištěno, že povrchová aplikace přípravků obsahujících cesné a hořečnaté ionty působí proti svědění a podporuje hojení různých kožních potíží a poruch. V souladu s dalším aspektem předkládaného vynálezu je uveden postup léčby kožních potíží, který spočívá v podávání terapeuticky účinného množství přípravku obsahujícího ionty cesia a hořčíku, výhodně ve formě chloridu cesného a síranu hořečnatého.

Výraz "kožní potíže" zahrnuje ekzémy a další kožní neduhy včetně vyrážek, boláků a vředů. Uvedený léčebný postup snižuje svědivé pocity, které doprovázejí tyto kožní potíže.

Povrchová aplikace přípravku obsahujícího chlorid cesný a síran hořečnatý na postiženou oblast snižuje svědivé pocity. Předkládaný vynález proto zahrnuje topické přípravky určené na léčbu kožních poruch, které obsahují terapeuticky účinné množství iontů cesia a hořčíku, výhodně ve formě chloridu cesného a síranu hořečnatého.

Výhodné je aplikovat přípravek povrchově jako krém obsahující chlorid cesný a síran hořečnatý. Krémy obsahující výše uvedené koncentrace iontů, určené na léčbu muskuloskeletálních a neurálních poruch a respiračních potíží, působí účinně i proti svědění při povrchové aplikaci na postižená místa.

Byl popsán případ vyléčení ekzému přetrvávajícího tři roky, který vzdoroval celé řadě běžných léčebných postupů. Ekzém téměř vymizel během tří dnů od počátku aplikace krému s chloridem cesným a síranem hořečnatým. Nepříjemné bolesti pocházející od škrábání nohou a hýždí také rychle pominuly.

Léčebný postup odstraňuje pocit svědění, nutkání ke škrábání a tělo využívá všechny své vnitřní schopnosti k vyhojení poškozených oblastí. Tak byl ekzém vyléčen nepřímou

ale velmi výhodnou cestou.

Použití krému s cesiem a hořčíkem zlepšuje mnoho kožních potíží spojených se svěděním, kde si tělo může samo pomoci v případě že ustane škrábání.

Zdá se, že pomoc tělu, aby se uzdravilo samo, je významnější než pouhé přerušení smyčky negativní zpětné vazby škrábání. To vede jen k dalšímu poškození pokožky, dalšímu rozšíření problému a následně zvýšené potíže vyvolávají silnější tendenci k škrábání.

Vyrážku vyvolanou břečťanovým jedem lze vyléčit pouhým překonáním tendence k škrábání. Odstranění škrábání vyrážky vyvolané břečťanovým jedem (nebo jinými stimulanty) spolehlivě pomůže vyřešit potíže méně odhodlaným obětem tohoto trápení.

Přípravky obsahující chlorid cesný a síran hořečnatý, aplikovány na bércevé vředy, vedou k úlevě od dráždění pocházejícího od této kožní choroby. Vhodné jsou zejména proužky nebo ústřížky absorpčního materiálu impregnované terapeuticky účinným množstvím chloridu cesného a síranu hořečnatého, jak je uvedeno výše v příkladu 1.

Bylo popsáno zhojení bércevého vředu překrytím ústřížkem tkaniny obsahující 0,5 mg chloridu cesného a 0,25 až 0,5 mg síranu hořečnatého v 1 cm², ústřížek byl denně vyměňován. Tento otevřený bérceový vřed byl dva roky léčen různými postupy a mnoha lékaři bez jakéhokoliv zlepšení. Před počátkem léčby byla velikost vředu 50 x 75 mm.

Po týdenní aplikaci ústřížků se vřed zmenšil na 1/3 původní velikosti. Nová zdravá pokožka přímo vyrůstala před očima.

V druhém případě vyléčení bércevého vředu, šlo o hluboký chronický vřed, který nereagoval na svědomitě prováděný tradiční léčebný postup. Během tří dnů byl tento vřed o průměru 15 mm zcela vyhojen díky aplikaci ústřížků tkaniny impregnované chloridem cesným a síranem hořečnatým, jak je uvedeno v příkladu 1.

Dalším předmětem předkládaného vynálezu je anestetický postup určený pro lidi i zvířata, který zahrnuje podání přípravku obsahujícího ionty cesia, výhodně chlorid cesný,

doprovázené nebo nedoprovázené ionty hořčíku, jako lokálního anestetika. Ionty cesia je výhodné podávat jako vodný roztok chloridu cesného, který lze podkožně injikovat. Předkládaný vynález tedy zahrnuje ve svém širokém záběru roztok s anestetickým účinkem, který obsahuje dostatečné množství iontů cesia, výhodně chloridu cesného. Anestetický přípravek může také obsahovat ionty hořčíku, výhodně ve formě síranu hořečnatého. Vodný roztok výhodně obsahuje 0,5 až 4 % hmot. chloridu cesného.

Výhodou při použití chloridu cesného jako lokálního anestetika je, že nemá jako vedlejší účinky euforické stavy ani nevede k znecitlivění oblasti. Každý zná účinky lokálních anestetik na dásně a tvář při návštěvě u zubního lékaře.

Chlorid cesný neruší vjem dotyku, pouze odstraňuje pocity bolesti. Při dentálním použití tedy pacient nebude pociťovat nepříjemnou ztrátu citlivosti, která je obvykle spojena s návštěvou u zubního lékaře.

Následující pokus demonstruje anestetické účinky iontů cesia.

Materiály:

- 1) 3 ml destilované vody
- 2) 1 ml 2 % hmot. roztoku chloridu cesného

Pokus:

- 1) Jeden ml destilované vody byl injikován do označené oblasti na levé paži. Injekce způsobila pronikavou bolest vystřelující nahoru a dolů levou paží. Bolest byla tak pronikavá, že téměř ochromila celou paži a postupně během tří minut polevila.
- 2) Jeden ml 2 % hmot. roztoku chloridu cesného byl injikován do označené oblasti na pravé paži. Injekce způsobila mírně palčivou bolest, nikoliv však pronikavou. Trvala 30 vteřin.
- 3) Jeden ml destilované vody byl poté injikován do označené oblasti na pravé paži, která byla primována chloridem cesným. Injekce způsobila pouze mírnou palčivou bolest.
- 4) Jeden ml destilované vody byl injikován do označené

oblasti na levé paži, pět minut po první injekci. Druhá injekce způsobila stejně pronikavou bolest jako poprvé.

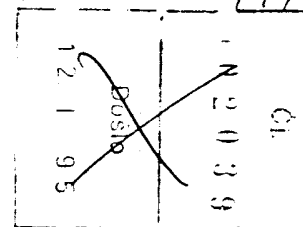
Výsledky:

- 1) Nebylo pozorováno žádné poškození tělesných tkání. Označené oblasti nebyly zarudlé ani opuchlé. Z toho vyplývá, že ani destilovaná voda, ani roztok chloridu cesného nepoškozuje tělesné tkáně.
- 2) Rychlá úleva od bolesti nastala bez vlivu na nervová zakončení jiná než ta, která zprostředkovávají vnímání bolesti. V označených oblastech nedošlo k znecitlivění, jako v případech ostatních lokálních anestetik. Injekce destilované vody aplikovaná po injekci roztoku chloridu cesného nezpůsobila bolest.
- 3) Podkožní injekce 20 mg chloridu cesného v roztoku nezpůsobila žádnou systémovou reakci.
- 4) Je obecně známo, že injekce destilované vody působí pronikavou bolest v celé paži a téměř pocit ochrnutí, který trvá tři minuty.

Průmyslová využitelnost

Z výše uvedeného popisu vyplývá, že možnosti terapeutického a anestetického využití předkládaného vynálezu lze považovat za dva různé, ale související aspekty téhož. Za prvé, účinek chloridu cesného při tlumení bolesti, kašle a léčbě kožních potíží (poprvé uvedeno v JP-228513) lze výrazně urychlit přidáním iontů hořčíku, a lze předpokládat, že přidání iontů hořčíku k chloridu cesnému vede k tlumicímu účinku v případech, kde je samotný chlorid cesný neúčinný. Za druhé z předkládaného vynálezu vyplývá, že přípravky obsahující ionty cesia, výhodně ve formě chloridu cesného, buď samotné nebo doprovázené ionty hořčíku, lze podávat vnitřně s terapeutickým účinkem při léčbě respiračních a bronchiálních onemocnění a též jako lokální anestetikum.

PATENTSERVIS
PRAHA



P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Farmaceutický přípravek tlumící bolest, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje nestrávitelné ředidlo nebo nosič a ionty cesia.
2. Přípravek podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje vodný roztok chloridu cesného o koncentraci 0,5 až 4 % hmot.
3. Přípravek podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že je připraven v dávkách obsahujících 0,2 až 1,6 mg chloridu cesného.
4. Přípravek podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, v y z n a č u j í c í s e t í m , že dále obsahuje ionty hořčíku.
5. Terapeutický přípravek, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje ionty cesia doprovázené ionty hořčíku.
6. Topický přípravek podle nároku 5, v y z n a č u j í c í s e t í m , že je ve formě proužku nebo kousku absorpčního materiálu impregnovaného terapeuticky účinným množstvím iontů cesia a hořčíku.
7. Topický přípravek podle nároku 5, v y z n a č u j í c í s e t í m , že je ve formě krému, pasty, tekutiny, spreje a pod., které obsahují terapeuticky účinné množství iontů cesia a hořčíku.
8. Terapeutický přípravek určený do koupele v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje terapeuticky účinné množství iontů cesia a hořčíku.

9. Přípravek podle nároku 5, vyznačující se tím, že obsahuje nebo je připraven z bylin nebo rostlin vypěstovaných na půdě nebo v hydroponickém roztoku, jež byly obohacené cesiem a hořčíkem.
10. Přípravek podle kteréhokoliv z nároků 5 až 9, vyznačující se tím, že ionty cesia jsou přítomné jako chlorid cesný.
11. Přípravek podle nároku 10, vyznačující se tím, že ionty hořčíku jsou přítomné jako síran hořečnatý.
12. Přípravek podle nároku 6, vyznačující se tím, že absorpční materiál obsahuje chlorid cesný v množství 0,05 až 0,5 mg na cm² povrchu.
13. Přípravek podle nároku 12, vyznačující se tím, že absorpční materiál obsahuje síran hořečnatý v množství 0,025 až 0,5 mg na cm² povrchu.
14. Přípravek podle nároku 6, vyznačující se tím, že absorpční materiál obsahuje chlorid cesný v množství 0,1 až 0,2 mg na cm² povrchu a síran hořečnatý v množství 0,05 až 0,2 mg na cm² povrchu.
15. Přípravek podle nároku 6, vyznačující se tím, že absorpční materiál je impregnován vodným roztokem chloridu cesného a síranu hořečnatého.
16. Přípravek podle nároku 15, vyznačující se tím, že absorpční materiál je impregnován vodným roztokem chloridu cesného o koncentraci 36 až 72 g/l a síranu hořečnatého o koncentraci 18 až 72 g/l.

17. Přípravek podle nároku 6 nebo kteréhokoliv z nároků 12 až 16, v y z n a č u j í c í s e t í m , že absorpční materiál obsahuje podpůrnou plastickou vrstvu.
18. Přípravek podle nároku 6 nebo kteréhokoliv z nároků 12 až 16, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje dvojici proužků absorpčního materiálu impregnovanou ionty cesia a hořčíku a podpůrnou plastickou vrstvu umístěnou mezi nimi.
19. Přípravek podle nároku 6 nebo kteréhokoliv z nároků 12 až 18, v y z n a č u j í c í s e t í m , že absorpční materiál je tvořen: gázou, mušelínem, adhezivní buničinou nebo mikropórézním syntetickým tkanivem.
20. Způsob přípravy terapeutického přípravku, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje krok ponoření absorpčního materiálu do vodného roztoku iontů cesia a hořčíku, což vede k impregnaci absorpčního materiálu terapeutickým množstvím iontů cesia a hořčíku, a krok sušení absorpčního materiálu.
21. Způsob přípravy terapeutického přípravku podle nároku 20, v y z n a č u j í c í s e t í m , že vrstva absorpčního tkaniva je aplikována na jednu stranu plastické podpůrné vrstvy za vzniku pásu, který je dále ponořen do vodného roztoku a impregnován terapeutickým množstvím iontů cesia a hořčíku.
22. Způsob přípravy terapeutického přípravku podle nároku 20, v y z n a č u j í c í s e t í m , že dvě vrstvy absorpčního tkaniva jsou aplikovány po obou stranách podpůrné plastické vrstvy za vzniku pásu, který je dále ponořen do vodného roztoku a impregnován terapeutickým množstvím iontů cesia a hořčíku.

23. Způsob přípravy terapeutického přípravku podle kteréhokoliv z nároků 20 až 22, v y z n a č u j í c í s e t í m , že absorpční materiál je ponořen do vodného roztoku chloridu cesného a síranu hořečnatého.
24. Způsob přípravy terapeutického přípravku podle nároku 23, v y z n a č u j í c í s e t í m , že vodný roztok obsahuje chlorid cesný o koncentraci 36 až 72 g/l a síran hořečnatý o koncentraci 18 až 72 g/l.
25. Způsob přípravy terapeutického přípravku podle nároku 23, v y z n a č u j í c í s e t í m , že vodný roztok obsahuje chlorid cesno-vápenatý o koncentraci 60 g/l a síran hořečnatý o koncentraci 30 až 60 g/l.
26. Způsob přípravy terapeutického přípravku podle kteréhokoliv z nároků 23 až 25, v y z n a č u j í c í s e t í m , že hmotnost síranu hořečnatého rozpuštěného ve vodném roztoku se rovná nejméně polovině hmotnosti rozpuštěného chloridu cesného.
27. Způsob přípravy terapeutického přípravku podle kteréhokoliv z nároků 23 až 25, v y z n a č u j í c í s e t í m , že hmotnost síranu hořečnatého rozpuštěného ve vodném roztoku nepřesáhne celkovou hmotnost rozpuštěného chloridu cesného.
28. Přípravek podle kteréhokoliv z nároků 23 až 27, v y z n a č u j í c í s e t í m , že absorpční materiál je tvořen kterýmkoliv z následujících materiálů: gázou, mušelinem, adhezivní buničinou nebo mikropórézním syntetickým tkanivem.
29. Přípravek podle nároku 7, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje chlorid cesný v množství 0,1 až 5 %

hmot. vzhledem k celkové hmotnosti přípravku.

30. Přípravek podle nároku 29, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje síran hořečnatý v množství 0,05 až 5 % hmot. vzhledem k celkové hmotnosti přípravku.
31. Přípravek podle nároku 7, v y z n a č u j í c í s e t í m , že je ve formě krému obsahujícího masťový základ smíchaný s určitým množstvím chloridu cesného a síranu hořečnatého.
32. Přípravek podle nároku 31, v y z n a č u j í c í s e t í m , že chlorid cesný je v krému obsažen v množství 5 až 30 g/kg vzhledem k masťovému základu.
33. Přípravek podle nároku 31 nebo 32, v y z n a č u j í c í s e t í m , že síran hořečnatý je v krému obsažen v množství 2,5 až 30 g/kg vzhledem k masťovému základu.
34. Přípravek podle nároku 31, v y z n a č u j í c í s e t í m , že chlorid cesný je v krému obsažen v množství 10 g/kg a síran hořečnatý v množství 5 až 10 g/kg vzhledem k masťovému základu.
35. Přípravek podle nároku 10 nebo kteréhokoliv z nároků 13 až 16 nebo 30 až 34, v y z n a č u j í c í s e t í m , že hmotnost síranu hořečnatého v přípravku se rovná nejméně polovině celkové hmotnosti chloridu cesného.
36. Přípravek podle nároku 10 nebo kteréhokoliv z nároků 13 až 16 nebo 30 až 35, v y z n a č u j í c í s e t í m , že hmotnost síranu hořečnatého v přípravku nepřesáhne celkovou hmotnost chloridu cesného.

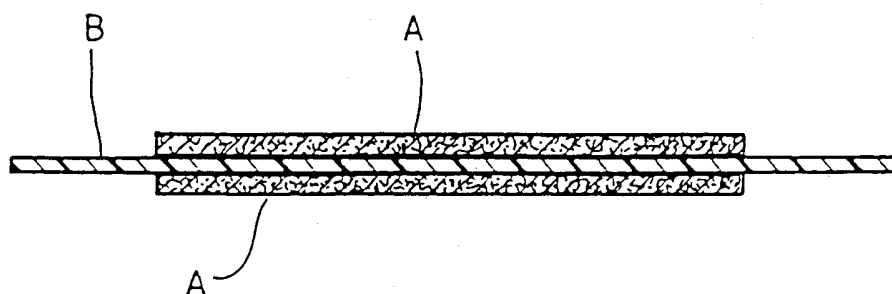
37. Anestetikum nebo přípravek utišující bolest, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje roztok iontů cesia určený pro podkožní injekci u osob nebo zvířat.
38. Anestetikum podle nároku 37, v y z n a č u j í c í s e t í m , že roztokem je vodný roztok chloridu cesného.
39. Anestetikum podle nároku 38, v y z n a č u j í c í s e t í m , že roztok obsahuje 0,5 až 4 % chloridu cesného.
40. Anestetikum podle nároku 39, v y z n a č u j í c í s e t í m , že roztok obsahuje 2 % chloridu cesného.
41. Anestetikum podle kteréhokoliv z nároků 37 až 40, v y z n a č u j í c í s e t í m , že dále obsahuje ionty hořčíku.
42. Anestetikum podle nároku 41, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje ionty hořčíku ve formě síranu hořečnatého.
43. Topický přípravek, v y z n a č u j í c í s e t í m že, jeho složení je uvedeno v příkladu 1.
44. Topický přípravek, v y z n a č u j í c í s e t í m že, jeho složení je uvedeno v příkladu 2.
45. Topický přípravek, v y z n a č u j í c í s e t í m že, jeho složení je uvedeno v příkladu 3.
46. Topický přípravek, v y z n a č u j í c í s e t í m že, jeho složení je uvedeno v příkladu 4.

1478-94

WO 94/03189

PCT/AU93/00384

č.j.	139315
DOŠLO	25. VII. 94.
U RAD PRIMYSLOVHO ELASTIČNOSTI	
PRÍL.	



OBR. 1