

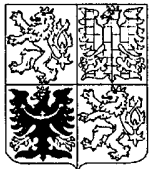
# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

**1999 - 1919**

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **02.12.1997**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **02.12.1996**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1996/9614755**

(33) Země priority: **FR**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15.03.2000**  
(Věstník č. 3/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/FR97/02182**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO98/24504**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>:

**A 61 M 37/00**

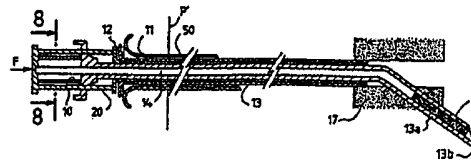
**A 61 D 7/00**

**A 61 K 9/14**

(71) Přihlašovatel:  
DELAB, Paris, FR;

(72) Původce:  
Cherif-Cheikh Roland, Issy les Moulineaux,  
FR;

(74) Zástupce:  
Kalenský Petr JUDr., Hálkova 2, Praha 2,  
120 00;



(54) Název přihlášky vynálezu:

**Zařízení k místnímu podávání tuhých nebo polotuhých prostředků, prostředků s retardovaným účinkem k parenterálnímu podávání a způsob jejich přípravy**

(57) Anotace:

Použití pro implantaci nebo začlenění tuhého (1, 9) nebo polotuhého prostředku (18) k implantaci nebo k zavedení na přesné místo (T) působení v organismu, přičemž prostředek obsahuje alespoň jednu účinnou látku, která je tuhá nebo polotuhá, takže je schopen zůstat v místě působení po určitou dobu, obsahuje omezené množství účinné látky k ošetření cíleného místa organismu a lze ho zavést zařízením sestávajícím z části zaváděné dovnitř pacientova těla, umožňující dodávat prostředek až do místa uložení, z části injektáží nebo zaváděcí do místa uložení, z vyjímací části po injektování nebo zavedení a z části ponechané vně s částmi pro aktivaci funkce zařízení. Vynález se také týká pevného prostředku pro parenterální podání s prodlouženým účinkem, obsahujícího homogenní směs účinné látky v nedispergovaném stavu a biologicky kompatibilní a biologicky odbouratelný excipient, ve kterém tvoří účinná látka hmotnostně alespoň 50 %.

CZ 1999 - 1919 A3

Zařízení k místnímu podávání tuhých nebo polotuhých prostředků, prostředků s retardovaným účinkem k parenterálnímu podávání a způsob jejich přípravy

#### Oblast techniky

Vynález se týká léčebného postupu k umožnění cíleného léčení netekutými galenickými prostředky, způsobu jejich výroby a zařízení k podávání takových prostředků.

#### Dosavadní stav techniky

Jsou známy přednosti použití místního ošetření nebo podání účinné látky (PA), jelikož účinná látka se tak dostává přímo na místo svého působení. Naproti tomu orální nebo parenterální podávání léčiva a jeho systemické rozptýlení nepřináší v některých případech uspokojivé výsledky. Dokonce i v případech, kdy jde o obecné a systemické léčení, zejména v případech léčiv s retardovaným účinkem, usiluje se o zavedení léčiva do místa jeho působení.

Kromě zlepšení místní účinnosti umožňuje místní ošetření v rámci všeobecného léčení především zmenšit dávky a vedlejší účinky obzvláště vázané na účinné látky v místech organismu, kde je jejich přítomnost buď zbytečná nebo žádoucí.

Místní podávání léčiva umožňuje tedy zlepšit léčebné působení prostředku za současného snížení obecné toxicity a nebezpečí systemických účinků.

Prvními formami neparenterálního místního podání byly formy zevní aplikace na pokožku, do očí, do nosních dutin, plic, nebo také střev nebo rekta. Je-li místo aplikace prostředku obtížněji dostupné nebo vyžaduje-li invazivnější formu a má-li se ošetření opakovat, nebo je dokonce chronické, i když je vý-

hoda zacílení známá, naráží takové podání na obtížnost vzhledem k nepohodlnosti opakovaného léčebného výkonu.

Na druhé straně se uznávají výhody použití prostředku s prodlouženým nebo s retardovaným účinkem, který umožňuje v jediném podání dodat nemocnému jeho lék na několik dní, týdnů nebo měsíců.

Výhodou retardované formy je skutečnost, že dohled na ošetření nezávisí již na nemocném nebo na pečovatelském personálu, ale na přípravě. Tento prodloužený účinek zlepšuje pacientovo pohodlí, neboť pacient se již nemusí o ošetření starat a dostává pravidelnou dávku trvale a nezávisle na funkci léčebné péče.

Vývoj retardovaných forem vedl pracovníky v oboru k úvaze o jejich místním používání zejména ve shora zmíněných případech, kde je ošetřované místo obtížně přístupné. Retardovaná forma tedy umožňuje vyhnout se opakovanému podávání nebo dokonce chirurgickému zákroku. Jsou tedy možné významné místní koncentrace léčiv po prodlouženou dobu bez významných systemických dávek, avšak s menším počtem vedlejších účinků. Toto řešení se obzvláště významně hodí pro produkty rychle metabolizované nebo mající krátký poločas životnosti, jsou-li podávány systemickým způsobem.

U vnitřních orgánů se rovněž počítá s cíleným a prodlouženým ošetřováním, jako jsou injekce intraartikulární a periartikulární retardovaných kortikoidů. Rakoviny a zejména tuhé nádory jsou velmi vhodné pro tyto místní formy, které umožňují snížit celkové injektované dávky cytotoxických nebo antineoplastických sloučenin při zvyšování koncentrace v ošetřovaných nádorových oblastech. Tak je možné zabránit těžkým vedlejším účinkům léčby tohoto typu.

Matrix Pharmaceutical se týká retardovaného prostředku na bázi kolagenu k intratumorálnímu injektování (IntraDose CDDP-Cisplatin). Tento prostředek se podává v případě rakoviny nebo kožních lézí pomocí injekční stříkačky o objemu 3 ml, případně pomocí bioptické jehly pro méně přístupná místa. V případě tekuté viskózní látky může objem dosáhnout 2 ml, je však omezen na místa snadno dostupná (povrchová) nebo na ošetření po chirurgickém zákroku.

Ve francouzském patentovém spise číslo 2 497 661 (MITSUI, JP 562 737) se popisuje forma polylaktido-polyglykolidová (PLGA) podávaná například prostřednictvím jehly k místnímu účinku, umožňující přímou implantaci do oblasti nebo orgánu uvnitř organismu a například do nádorové oblasti před odnětím nebo po odnětí nádoru.

Gliadel (Guilford) popisuje prostředek na bázi poly-anhydridu ve formě oplatky obsahující Carmustin, která se může například přikládat ve chvíli chirurgického zákroku v místě mozkového nádoru (glioblastom).

V současné léčebné technologii je ošetřování zaměřené na interní orgány ještě často vázáno na závažné chirurgické zákroky. Využívají prodlouženého účinku prostředku, nelze je však jednoduše opakovat.

Praktikují se také zásahy chemicko-embolizační, které spočívají v injektáži do žil suspensí (mikrokuliček), gelů nebo rosolů s jejich rozpouštědly, které by mohly ucpávat výživový průchod cévami a uvolňovat účinné látky v úrovni nádoru. Okluze se dosáhne uložením po vymizení nosiče injekce. Tento způsob používá transluminálních perkutanních angioplastových katétrů k zavádění tekutiny do žíly.

S místním použitím retardovaných forem se počítá rovněž

v určitých tělních dutinách a v přístupnějších místech organismu.

Systémem Ocusert<sup>R</sup> (Alza) je oční pružná a oválná vložka, kterou tvoří zásobní retardační zásobník mající membránu z ethylenvinylacetátového kopolymeru, který může obsahovat například pilokarpin.

Toto zařízení se vloží do spojivkového vřáčku a uvolňuje produkt podle profilu nulového řádu. Zpožděná forma umožňuje snižovat specificky potřebnou dávku pro stejný účinek na oční tlak. Léčebná účinnost pilokarpinu při léčení glaukomu je tak 8 až 10x lepší při využití retardované formy v porovnání s očními kapkami.

V americkém patentovém spise číslo 3 545 439 se popisuje intravaginální retardovaná forma tvořená prstencem ze silikonového elastomeru, který uvolňuje účinnou látku po dobu několika měsíců.

V tomto případě umožňuje místní retardované uvolňování ve vaginální sliznici účinné látky získat spolehlivý účinek (antikoncepci).

Léčivo, který popsal Bukh Meditee (mezinárodní patentový spis číslo WO 89/03232) umožňuje zavést do tělní dutiny účinnou látku ve formě retardované matrice nízce penetrovatelné vodou.

Retardovaná forma prostředku dodává tak účinné látky v místní úrovni po dobu uložení prostředku. Popisuje se například katétr zavedený do močové trubice a ústící do močového měchýře spojený s retardovanou formou antibiotika zabraňující zánětu močových cest.

V tekuté formě o velkém objemu by mohlo být použito některých stávajících postupů k místnímu injektování. Pokud jde o intramočové techniky, vyvinul například C.R. BARD prostředek (Transurethral delivery Kit), což je injekční stříkačka obsahující roztok kolagenu v glutaraldehydu, který může být snadno injektován pod sliznici v objemech 2,5 až 7,5 ml, který obsahuje implantáty bez účinné látky v rámci plastiky proti inkontinenci.

Vývoj cévních intraluminálních systémů vedl k realizaci katétrů umožňujících uvolňovat účinné látky přímo v místě až do vzdálených míst. Na rozdíl od katétrů jednoduše otevřených k uvolňování kapaliny, může být místního podávání dosaženo katétrem s dvojitým balonem nebo porézním katétrem s řadou perforací. Toto místní řešení je však omezeno na dobu zavedení katétru. Tlak roztoku, potřebný k proniknutí stěnou, je rovněž problémem snášenlivosti.

V případě tekutých roztoků je možno získat skutečně místní injekci ve stěně pomocí injekčního systému spojeného s balonem (Interventional Technologies) nebo katétru s vyjímatelnou jehlou (Bavarian Medical Technologies). Aplikace léčiva těmito tekutými bezprostředními formami nemá však dosti retardované působení.

Část zařízení může zůstat v místě a přesto být spojena se reatardovanou formou. To je případ tak zvaných "stentů", používaných například v cévní plastice k zabránění restenózy, které mohou být pokryty vrstvou obsahující účinnou látku s reatardovaným účinkem. Jde tedy o dva problémy: prvním je přiměřenost volňovaného množství léčiva při specifickém pochodu "povlékání" a druhým je omezení celkové dávky velikostí a povrchem poskytovaným stentem.

V některých pracech se uvádí například význam heparinu

při místním léčení k zabránění vedlejších systemických účinků. Podle těchto studií zabraňuje heparin proliferaci buněk hladkého svalstva po endothelové lézi. Jeho systemické podávání v retardované formě podkožně nebo v blízkosti vně žil vede vždy ke zmenšení neointimální proliferace a místní forma je jediná, která nevede k zavlečení systemických koagulačních poruch.

Jsou známa také osmotická čerpadla, kterých se používá k uplatnění místních retardovaných podávání, jejichž hlavní nevýhodou je chirurgická implantace. Z toho důvodu se jich u lidí nepoužívá.

Všechny tyto příklady dokládají potřebu a přednosti, které přináší cílené ošetřování zvláště po možnosti retardované.

Všechna známá technická řešení mají však vždy určité nevýhody, z nichž nejvýznamnější jsou absence polyvalence zachyceného roztoku, vazba na specifické zařízení, které zůstane úplně nebo částečně vloženo po dobu uvolňování léčiva a konečně omezený injektovaný objem, tedy omezené dávky účinné látky.

Každé z těchto řešení umožňuje ošetřit pouze jeden nebo několik zvláštních případů v přesném místě organismu.

Využití přenašeče při místním podávání je někdy kvalifikováno jako první generace v rámci formulací "prodrug" a přenašeče (liposomy...) nazývané jako druhá generace nebo systémy makromolekulárního rozeznání nebo aktivace "specifické oblasti" se označují jako třetí generace. Tato řešení a k tomu současné techniky místního podávání, jsou velmi specifické, ne vždy použitelné a často málo přesné.

### Podstata vynálezu

Použití tuhého prostředku (1,9) nebo polotuhého prostředku (18) k implantaci nebo k zavedení na přesné místo (T) působení v organismu, přičemž prostředek obsahuje alespoň jednu účinnou látku, je schopen zůstat v tuhé nebo polotuhé formě v místě působení po určitou dobu, obsahuje omezené množství účinné látky k ošetření cíleného místa organismu a lze ho zavést zařízením sestávajícím z části zaváděné dovnitř pacientova těla, umožňující dodávat prostředek až do místa uložení, z části injeztážní nebo zaváděcí do místa uložení, z vyjímací části po injeztování nebo zavedení a z části ponechané vně s částmi pro aktivaci funkce zařízení.

Vynález se týká řešení odstraňujícího hlavní současné potíže s místním zaváděním nebo zaváděním za použití přenašeče (vektorizací) chirurgickou technikou ohebné endoskopie (fibroskopie) nebo tuhé endoskopie (endoskopu) a intervenční radiologie (aktivními nebo neaktivními katétry).

Tuhé dispergované nebo polotuhé prostředky poskytují výhodu minimálního objemu účinné látky odpovídající léčebné dávce. Tuhé a polotuhé retardované formy tak umožňují ošetřování po dobu několika dní při objemu několika mikrolitrů.

Lokální podání léčiva umožňuje významně zmenšit celkovou dávku léčiva za dosahování potřebného účinku.

Kombinace tuhé nebo polotuhé formy s retardovaným účinkem při místním podání vede k realizaci mikrodávek obzvláště způsobených k místnímu uložení v prodloužených časových lhůtách.

Současný vývoj zobrazovacích technik optických a mikro-mechanických používaných v lékařství v oblasti intravaskulární

nebo v oblasti tělních dutin jako minimálně invazivní chirurgie vedl ke koncepci stále jemnějších a stále přesnějších nástrojů, které umožňují zasahovat místně a velmi hluboce do organismu s minimální traumatizací za znásobení dostupných míst.

Vynález se tedy týká způsobu, zařízení a prostředků způsobených pokroku a k miniaturizaci farmaceutických a lékařských technologií.

Způsob podle vynálezu k implantaci nebo zavádění účinné látky obsažené v tuhém nebo polotuhém prostředku do přesného místa v organismu podle vynálezu spočívá v tom, že se získá tuhý nebo polotuhý prostředek, tento prostředek se vloží do zařízení ovládaného zvenčí organismu, toto zařízení se zavede do místa uložení pomocí klasického zásahu k zavedení nebo implantování prostředku a k jeho aktivaci.

Dalšími charakteristikami vynálezu jsou:

- místo uložení není přístupné injekční stříkačkou nebo klasickým podkožním trokarem,
- tuhý nebo polotuhý prostředek je v jemné formě a prodloužené při vkládání do zařízení,
- zařízení je jemné a podlouhlé, aby se mohlo pohybovat v klasickém zásahu,
- pevný nebo polotuhý prostředek je formulací s retardovaným účinkem
- jemný a podlouhlý tvar má minimální poměr délka/průměr 10,
- zařízení obsahuje prostředek přesně upravený do uvedeného tvaru,
- tvar a zařízení jsou válcové,
- k implantaci dochází do tkáně, do sliznice nebo do vnitřní stěny organismu prostřednictvím dutin organismu,
- k implantaci dochází do tkáně, do sliznice nebo do vnitřní stěny cév, tepen nebo žil,
- k implantaci dochází do tkáně, do nádoru nebo do patogenní

zóny chirurgickým zásahem,

- k zavádění dochází do tělní dutiny nebo do orgánu prostřednictvím jeho dutiny,
- k zavádění dochází do tělní dutiny nebo do orgánu invazivním nebo chirurgickým zásahem,
- účinnou látkou je protizánětlivý prostředek,
- účinnou látkou je peptid nebo jeho analog,
- účinnou látkou je protirakovinový prostředek,
- účinnou látkou je směs dvou nebo několika účinných látek.

Vynález se týká také:

- způsobu léčebného ošetření, při kterém se účinná látka v tuhém nebo v polotuhém prostředí zavádí do tělní dutiny tak, že se účinná látka uvolňuje v kapalinách na povrchu dutiny a může působit místně v místě drenáže tělních tekutin,
- způsobu léčebného ošetření, při kterém se účinná látka v tuhém nebo v polotuhém prostředí implantuje do sliznice nebo tkáně s vnitřní sekrecí uvnitř organismu tak, že se účinná látka uvolňuje a je exkretována spolu s přirozenými tekutinami a může působit místně v místě drenáže,
- způsobu ošetřování, při kterém účinná látka působí místně a/nebo systemicky z místa uložení implantátu,
- způsobu léčebného ošetření patologií ORL, při kterém se účinná látka, obsažená v tuhém nebo polotuhém prostředí, zavádí do obličejové dutiny nebo do sliznice, která ji obklopuje,
- způsobu léčebného ošetření, při kterém je účinnou látkou kortikoid,
- způsobu léčebného ošetření poruch nebo činností cévních, tepenných nebo žilných, při kterých se účinná látka v tuhém nebo polotuhém prostředí zavádí dovnitř nebo okolo cévní stěny intraluminální injekcí.

Farmaceutická a lékařská hlediska vynálezu se týkají vývoje jemného a miniaturního systému, který lze snadno umístit

a aktivovat ve všech oblastech organismu od angioplastových transluminálních perkutanních katétrů, endoskopů nebo všech ostatních invazivních zařízení dostačně jemných a dlouhých k dosažení místa uložení. Tvar (jemný a dlouhý) prostředku v zařízení umožňuje místní uložení podávaného léčiva. Tato charakteristika systému z farmaceutického a lékařského hlediska umožňuje jeho obecnou použitelnost.

Jestliže má být zavedením dosaženo uložení na povrchu, nebo implantace, injekce do tkáně, cíleného ošetření případně prodlouženého, může být prostředek zaveden do nitra přirozené dutiny v organismu, pokud je schopna stát se přirozeným rezervoirem, tedy jestliže forma uložení léčiva umožňuje zůstat v tělní dutině alespoň do doby svého uvolnění. Tato forma by mohla být podlouhlá k usnadnění uložení zařízením na místě svého uvolňování.

Provedení zařízení a prostředku není tedy a priori přizpůsobeno místu zavedení, jak tomu může být u Ocusertu, vaginálního prstence, nebo u stentů. Forma prostředku se může po uložení rozvinout, aby se usnadnilo chování v místě působení. Po uložení není prostředek spojen s ukládacím zařízením jako takovým nebo s jeho částí, nýbrž je jako takový ponechán v místě svého uložení.

Není-li v případě potřeby a specifického léčebného trvání zavedení do přirozené dutiny organismu žádoucí, může být léčivo s cíleným prodlouženým působením stejně implantováno uvnitř cílové tkáně organismu k umožnění jeho uložení po dobu jeho uvolňování.

Tato implantace se mohla realizovat zařízením spojeným s klasickými nástroji transkutánně, vaskulárně nebo prostřednictvím dutin do sliznice nebo stěny v organismu nebo chirurgicky do cílené tkáně.

Zavedení v retardované formě umožní místní ošetření, vnější nebo povrchové, ale rovněž zacílené na hluboký účinek, systemický, například uložením na sliznicích.

Stejně implantace retardované formy umožní léčení obecně, avšak také cílené ošetření místní nadměrnou koncentrací nebo exkrecí. Podobně podle léčebných aplikací a oblastí může být zavedení stejně jako implantace systemickým řešením, místním vnitřním řešením, nebo řešením externího zacílení.

Tuhé a polotuhé prostředky působící okamžitě nebo retardovaně, použité při způsobech podle vynálezu, mohou být ať již jsou tuhé nebo polotuhé, vyráběny nebo kondicionovány ve formě a objemu kompatibilním se způsobem podání a s injekčním zařízením.

Tak mohou být tuhými nebo polotuhými prostředky s výhodou prostředky vyrobenými s biologicky odbouratelnými excipienty, jako jsou například anorganické soli (vápníku, hořčíku, vizmutu, zinku); lipidy; uhlohydráty (polysacharidy, sacharóza, glukóza, agaróza, dextrin, cyklodextrin a jejich směsi); proteiny (želatina, upravený kolagen, albumin, kasein, deriváty a jejich směsi); přírodní a syntetické polymery (kyselina polyisomáselná, polymléčná, polyglykolová, kopolymer polyaktid-polyglykolový (PLGA), polyester, polykaprolakton, polyethylen-glykol, polypropylenglykol, Pluronic<sup>®</sup>, polyanhydridy a jejich směsi).

Tuhé a polotuhé prostředky mohou být prosty excipientu nebo mohou jejich strukturu tvořit malá množství injektovatelného excipientu typu mannitolu, hyaluronové kyseliny a derivátů celulózy.

Polotuhé prostředky se mohou připravit smísením účinné látky a popřípadě excipientu, s vodou nebo s organickým roz-

pouštědlem, olejem nebo se všemi jinými injektovatelnými kapalinami schopnými vytvářet polotuhou formu.

Tuhé nebo polotuhé prostředky působí buď okamžitě nebo retardovaně.

Tuhé, okamžitě působící prostředky mohou být vyráběny způsobem SCRAS (Delivery of Solid Drug Compositions, světový patentový spis WO 96/07397). Polotuhé a tuhé prostředky s retardovaným účinkem se mohou připravovat způsobem SCRAS (Sustained Release of Peptides from Solid and Semi-solid pharmaceutical compositions WO 96/07398).

Tuhé a polotuhé prostředky se s výhodou připravují způsobem umožňujícími vysokou koncentraci účinné látky přesahující 20 %, více než 40% s výhodou 50 až 100 % prostředku jako celku.

Před svým uložením mají tuhé nedispergované prostředky jemný a podlouhlý tvar, tvar tyčinky, implantátu, pelety nebo jehlice umožňující vložení do implantačního zařízení, které podle potřeby a hloubky injektáže do těla může být uvnitř endoskopu nebo katétru. Tuhé dispergované prostředky (prášky, kuličky) mají umožňovat podlouhlé uspořádání v zařízení.

Tuhé prostředky v zařízení mají s výhodou průměr maximálně 3 mm, s výhodou menší než 2,5 mm, ještě výhodněji menší než 2 mm a nejvýhodněji průměr menší než 1 mm). V závislosti na celkové dávce a zejména u okamžitě působících forem nebo u forem krátkodobě působících nebo u nízkých dávek (pod 0,1 mg/den) může být průměr ještě menší až 0,1 mm.

Nejmenší průměry mohou v některých případech představovat technickou výhodu k usnadnění hluboké místní implantace; u katetrů a endoskopů by neměl významnější průměr stejné nevýhody (zejména z hlediska pohody nemocného) jako v případech vněj-

ších injekcí typu prokaru (Zoladex™ společnosti Zeneca) nebo minitrokaru (Auto-injecteur, Retro-injecteur: Needle-less Parenteral Introduction Device, světový patentový spis číslo WO 96/08289) buď v případech, kdy použití lékařského prostředku vyžaduje případně místní nebo celkovou anestesi, nebo též je-li hluboká oblast implantace méně citlivá než pokožka.

Tuhé tvary mohou mít délku několika centimetrů, obecně menší než 3 cm a s výhodou menší než 2 cm a jsou přizpůsobeny prostoru v oblasti uložení. Tuhé tvary jsou s výhodou válcoé, získané protlačováním.

Polotuhé tvary podle vynálezu mají mít dostatečně vysokou viskozitu, aby mohly obsahovat vysokou koncentraci účinné látky (s výhodou vyšší než 20 %) a zůstat homogenní k umožnění hlubokých injekcí jehlou zařízením podle vynálezu. Polotuhými formami mohou být gely, oleje, těsta nebo všechny ostatní polotuhé disperse účinné látky v tekutém nosiči. Celkový objem polotuhých forem je obecně méně než 300  $\mu$ l, s výhodou méně než 100  $\mu$ l, výhodněji méně než 50  $\mu$ l.

Způsob a zařízení podle vynálezu používají s výhodou biologicky odbouratelných injektovatelných excipientů nebo excipientů eliminovanovatelných nebo rozpustitelných v tělních tekutinách. Může se však používat zařízení nebo prostředků na bázi biologicky neodbouratelných biologicky kompatibilních biologických materiálů, pokud místo a ukládací zařízení umožní snadné vyjmutí zařízení nebo uvedeného prostředku po ukončení jeho působení, tedy spíše insertů než implantátů. Zařízení nebo prostředek by měly mít jemný a podlouhlý tvar, jako ostatní tuhé tvary vhodné pro hluboké místní podání. Příkladně se uvádějí silikonové implantáty Norplant, rezervní systémy PHENA (společnost Hydromed), osmotická čerpadla Duros (společnost Alza).

Zařízení podle vynálezu se řídí charakteristikami používaných tuhých nebo polotuhých prostředků pro zavádění nebo pro hloubkovou místní implantaci.

Zařízení podle vynálezu k zavádění nebo k implantaci účinné látky ve formě tuhého nebo polotuhého prostředku k uložení do přesného místa v organismu, sestává z části zaváděné do vnitřku pacientova těla s ošetřujícím tuhým nebo polotuhým prostředkem, z části zaváděné až do místa uložení, z injekční nebo ze zaváděcí části do místa uložení, z vratné části po injekční nebo zavedení a z nezaváděné části k ovládnutí funkce zařízení.

Vynálezem jsou také

- zařízení pro úpravu tuhého nebo polotuhého prostředku, které je také polohovacím a injekčním zařízením,
- zařízení obsahující píst uvnitř vodítka, které může být uvedeno do činnosti v trokaru nebo v katétru,
- zařízení upravující, polohující a injektující, kterým je jehla,
- jehla uvedená do činnosti může být orientována zařízením pomocí pružného uložení nebo mechanicky,
- vnější část k ovládnutí zařízení umožňující postupně injektáž jehlou, posun pístu až k šikmému zakončení jehly k uložení tuhého nebo polotuhého prostředku, vytažení jehly kolem pístu, kombinované vytažení jehly a pístu,
- postupné operace zařízení od vnějších částí, jež jsou řízeny na dálku pomocí dvou nehybných knoflíků, z nichž první je umístěn na tlačítku souosém s pístem a druhý je tubus vložený mezi vodítko a tlačítko.

Zařízení lze použít přímo nebo ve spojení s lékařskými nástroji pro místní terapii (například endoskop, fibroskop, trubice, katéter, hřeb, provětrávací zařízením, kanyla, perforátor, trokar).

Zařízení se zavádějí na ošetřované místo a umožňují zavádět nebo implantovat tuhé nebo polotuhé prostředky. Po uložení prostředků se okamžitě vyjmají. Podobně jako prostředky, je používané zařízení pro provádění způsobu podle vynálezu vhodné k hloubkovému podávání tuhých nebo polotuhých prostředků malého objemu s přizpůsobených jemným a podélným tvarem.

S výhodou má tedy zařízení průměr maximálně 3 mm a s výhodou vnější průměrem 2,5 mm až 2 mm. Ve funkci s prostředkem může být průměr zařízení ještě menší, až 0,3 mm.

Ve fibroskopu nebo endoskopu sestávajícím například ze 4 kanálů (video, nástroj, vhánění a vypouštění kapaliny, optická osvětlovací vlákna) může zařízení k zavádění nebo implantaci jako klasický nástroj (bioptická pinzeta) obsahovat nástrojový kanál, který uvolňuje kanál k zavádění kapaliny až umožňující jeho eliminaci. V tom případě může mít zařízení průměr menší než 2 mm, například 1,7 mm jako určité nástroje.

U kateru může zařízení k zavádění nebo implantaci, jako zařízení k zavádění stentu, zaujímat kanál a být ovládán zvenčí v místě. V tom případě může mít zařízení průměr menší než 2,5 mm, například 2 mm jako některé stenty.

V případě trokaru může zaváděcí nebo implantační zařízení mít stejně jako perforační přípravek osvětlení trokaru. Zařízení může mít průměr menší než 3 mm, například 2,5 mm, jako některé perforátory.

Vynález objasňuje, nijak však neomezuje následující podrobný popis pomocí přiložených nákresů, které objasňují několik způsobů realizace. Procenta jsou míněna vždy hmotnostně.

### Seznam obrázků na výkresech

Na obr.1 je podélný řez prvního provedení zařízení podle vynálezu k zavádění tuhých prostředků do přirozených dutin organismu, použitých jako zásobník k uvolňování prostředku.

Na obr. 2, 3 a 4 je postup funkcí zařízení jako na obr. 1 k místnímu dodávání tuhého prostředku do organismu.

Na obr. 5 je podélný řez druhého provedení zařízení k podávání prostředku podle vynálezu, částečně zavedeého do pacientova organismu pro podání tuhého prostředku.

Na obr. 6 je příčný řez 6-6 zařízení jako na obr. 5.

Na obr. 7 je obdobný podélný řez zařízení jako na obr. 5 ukazující zařízení po vytlačení tuhého prostředku z vodítka zařízení pro uložení do pacientova organismu.

Na obr. 8 je příčný řez 8-8 zařízení na obr. 7.

Na obr. 9 je obdobný řez zařízení jako na obr. 5 a 7, ukazující zařízení po částečném vytažení jehly, přičemž pevný prostředek zůstává v místě organismu.

Na obr. 10 je obdobný řez jako na obr. 9, ukazující jehlu a píst úplně vytažené.

Na obr. 11 až 16 jsou podobné řezy jako na obr. 5 až 10 zařízení použitého k podání polotuhého prostředku.

Obr. 17 znázorňuje uvolňování in vitro insertů dexametasonu o koncentraci 10 %. Na ose x je počet dní, na ose y uvolňované množství v procentech.

Obr. 18 znázorňuje uvolňování in vitro insertů dexamet-  
hasonu o koncentraci 15 %. Na ose x je počet dní, na ose y u-  
volňované množství v procentech.

Obr. 19 znázorňuje uvolňování in vitro insertů dexamet-  
hasonu o koncentraci 20 %. Na ose x je počet dní, na ose y u-  
volňované množství v procentech.

Na obr. 20A a 20B jsou výsledky farmakokinetických studií  
u krys insertů dexamethasonu o koncentraci 10 % po subkutánní  
(A) a intraperitoneální injekci (B). Na ose x je počet dní, na  
ose y uvolňované množství v procentech.

Na obr. 21A a 21B jsou výsledky farmakokinetických studií  
u krys insertů dexamethasonu o koncentraci 15 % po subkutánní  
(A) a intraperitoneální injekci (B). Na ose x je počet dní, na  
ose y uvolňované množství v procentech.

Na obr. 22A a 22B jsou výsledky farmakokinetických studií  
u krys insertů dexamethasonu o koncentraci 20 % po subkutánní  
(A) a intraperitoneální injekci (B). Na ose x je počet dní, na  
ose y uvolňované množství v procentech.

Na obr. 23 jsou výsledky farmakokinetických studií tuhého  
prostředku 12,8 mg acetátu lanreotidu intramuskulárně in-  
jekto vaného psovi. Na ose x je počet dní, na ose y koncentra-  
ce v ng/ml.

Na obr. 24 jsou výsledky farmakokinetických studií tuhého  
prostředku 12,8 mg acetátu lanreotidu injektovaného zdravé-  
mu dobrovolníkovi subkutánně (24A) a intramuskulárně (24B). Na  
ose x je počet dní, na ose y koncentrace v ng/ml. Čára s práz-  
dným kolečkem platí pro muže, s plným kolečkem pro ženy.

Na obr. 25 jsou výsledky farmakokinetické studie polotu-

hého prostředku 40 mg lanreotidu injektovaného intramuskulárně zdravému dobrovolníkovi. Na ose x je počet dní, na ose y koncentrace v ng/ml.

Na obr. 26 je profil uvolňování in vitro prostředku s matricí, kterým je acetát triptorelinu/PLGA (75:25) s 20 % účinné látky. Na ose x je počet dní, na ose y uvolňované množství v procentech.

Na obr. 27 je profil uvolňování in vitro prostředku podle vynálezu, kterým je acetát triptorelinu/PLGA (75:25) s 52 % účinné látky. Na ose x je počet dní, na ose y uvolňované množství v procentech.

Na obr. 28 je profil uvolňování in vitro prostředku podle vynálezu, kterým je triptorelinpamoát (účinná látka) a PLGA (50:50) se 40 % účinné látky. Na ose x je počet dní, na ose y uvolňované množství v procentech.

Na obr. 29 je profil uvolňování in vitro prostředku podle vynálezu, kterým je triptorelinpamoát (účinná látka) a PLGA (50:50) s 52 % účinné látky. Na ose x je počet dní, na ose y uvolňované množství v procentech.

Na obr. 30 jsou fotografie prostředků, kterými jsou triptorelinacetát/PLGA (75:25) s 20 % účinné látky ve fyziologickém roztoku in vitro po 1 hodině 1j, 2j, 3j, 7j a 10j.

Na obr. 31 jsou fotografie prostředků, kterými jsou triptorelinacetát/PLGA (75:25) s 52 % účinné látky ve fyziologickém roztoku in vitro po 1 hodině 1j, 2j, 3j, 7j a 10j.

Na obr. 32 jsou profily uvolňování in vitro tří prostředků podle vynálezu s 52 %, 70 % a 80 % účinné látky (acetát triptorelinu) v dávce 9 mg. Na ose x je počet hodin, na ose y

uvolňované množství v procentech. Čára s plným kolečkem je pro 52 % účinné látky, s plným čtverečkem pro 70 % účinné látky a s plným trojúhelníčkem pro 80 % účinné látky.

Na obr. 33 jsou profily uvolňování in vitro tří prostředků podle vynálezu s 52 % účinné látky (triptorelinacetát) v dávce 9 mg a 6 mg. Na ose x je počet hodin, na ose y uvolňované množství v procentech. Čára s plným kolečkem je pro 52 % účinné látky v celkovém množství 9 mg a s plným čtverečkem pro 52 % účinné látky v celkovém množství 6 mg.

Na obr. 34 je vývoj v čase obsahu účinné látky zbylé v implantátech u krys v prostředcích s 52 %, 70 % a 80 % účinné látky (acetát triptorelinu). Na ose x je počet hodin, na ose y zbylé množství v implantátu v procentech. Čára s plným kolečkem je pro 52 % účinné látky, s plným čtverečkem pro 52 % účinné látky, s plným trojúhelníčkem pro 70 % účinné látky a s plným kosočtverečkem pro 80 % účinné látky.

Na obr. 35 je vývoj v čase obsahu účinné látky zbylé v implantátech injektovaných krysám v prostředcích s 52 %, 70 % a 80 % účinné látky (acetátu triptorelinu). Na ose x je počet hodin, na ose y zbylé množství v implantátu v procentech. Čára s plným kolečkem je pro 52 % účinné látky, s plným čtverečkem pro 52 % účinné látky, s plným trojúhelníčkem pro 70 % účinné látky a s plným kosočtverečkem pro 80 % účinné látky.

Na obr. 36 je kinetika plasmových koncentrací u psa pro prostředky triptorelinacetát/PLGA (75:25) s 20 % účinné látky při dávce 3 mg a následného farmaceutického účinku testosteronu. Na ose x je počet dní, na ose y koncentrace v ng/ml. Čára s plným kolečkem platí pro triptorelin, s plným čtverečkem pro testosteron.

Na obr. 37 je kinetika plasmových koncentrací u psa pro středků triptorelinacetát/PLGA (75:25) s 52 % účinné látky při

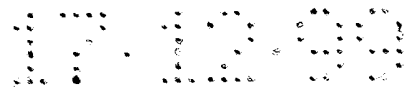
dávce 6 mg a následného farmaceutického účinku testosteronu. Na ose x je počet dní, na ose y koncentrace v ng/ml. Čára s plným kolečkem platí pro triptorelin, s plným čtverečkem pro testosteron.

Na obr. 38 je profil uvolňování in vivo u psa prostředků acetát triptorelinu/PLGA (75:25) se 70 % účinné látky při dávce 9 mg (A) a následného farmaceutického účinku testosteronu (B). Na ose x je počet dní, na ose y koncentrace triptorelinu v ng/ml (A) a koncentrace testosteronu v ng/ml (B).

Na obr. 39 je profil uvolňování in vivo u psa prostředků triptorelinacetát/PLGA (75:25) s 52 % účinné látky při dávce 6 mg a se 70 % účinné látky a při dávce 9 mg. Na ose x je počet dní, na ose y koncentrace triptorelinu v ng/ml. Čára s prázdným kolečkem je pro 52 % účinné látky v celkovém množství 6 mg a s plným trojúhelníčkem pro 70 % účinné látky v celkovém množství 9 mg.

Zařízení k podávání tuhého prostředku 1 znázorněné na obr. 1 sestává z trubicového vodítka 2 obsahujícího píst 3 suvně uložený v trubicovém vodítku 2, přičemž tuhý prostředek 1 je obsažen v jeho vnějším konci. Trubicové vodítko 2 a píst 3 jsou opatřeny na opačném konci límcí, prvním límcem 4 a druhým límcem 5.

Obr. 2 znázorňuje možný příklad invazivního systému pronikajícího do pacientova organismu k zavedení zařízení k podávání tuhého prostředku 1 z obr. 1. Invazivním systémem na obr. 2 je trokar 6 obsahující perforační trn 7, jestliže přístup do přirozené dutiny organismu, použité jako zásobník k uvolňování tuhého prostředku 1 vyžaduje perforaci vnitřních tkání. Invazivní systém na obr. 2 je znázorněn v poloze částečně zavedené do nitra organismu vpravo od roviny L, zatímco část vlevo od roviny L zůstává vně.



Jestliže přirozená dutina organismu nevyžaduje perforaci vnitřních tkání, může být invazivním systémem endoskop, fibroskop nebo katéter (neznázorněný). Použitý invazivní systém se zavede do tělní dutiny (například čelní dutina, jícen, průdušnice, céva) pomocí perforačního trnu 7 v případě systému znázorněného na obr. 2. Nato se perforační trn 7 z trokaru 6 (nebo například z endoskopu, z katétru) vyjme a podávací zařízení podle obr. 1 se zavede dovnitř trokaru 6 (obr. 3) až do polohy, kdy první límec 4 trubicového vodítka 2 dosedne na prstenecový zahnutý okraj 8 trokaru 6.

Pak stačí zasunout píst 3 k vytlačení tuhého prostředku 1 na vnější konec trubicového vodítka 2, jelikož jeho pohybu nebrání žádný tkáňový odpor (obr. 4).

U druhého provedení zařízení k podávání druhého tuhého prostředku 9, znázorněného na obr. 5 až 10, je toto zařízení určeno pro případ injekce ze zařízení do vnitřku tkáně, stěny nebo sliznice z interního invazivního systému už zavedeného do dutiny, jak patrně na obr., avšak také z invazivního systému, zavedeného do interní tkáně.

Invazivní systém sestává z trubice 50, zavedené částečně do tkáně povrchem P té tkáně a z druhého trubicového vodítka 11, kterým může být fibroskop nebo endoskop, v němž je uložen katéter. Tento katéter sestává z vodítka podávacího zařízení které tvoří jehla 13 a druhý píst 14 k vytlačení druhého tuhého prostředku 9 do tkáně 17.

Zařízení má dva odnímatelné dorazy, první doraz 10 a druhý doraz 15, přičemž prvním dorazem 10 je pouzdro uvnitř tlačítka 20 souosé s druhým pístem 14 a tento první doraz 10 a tlačítko 20 mají podélné vybrání (obr. 8); druhý doraz 15 je rovněž trubička s podélným vybráním (obr. 6) a dorazy jsou vloženy mezi katéter a tlačítko 20.

Injekce podávacím zařízením, sestávajícím z jehly 13, ze druhého pístu 14 a ze druhého tuhého prostředku 9, se docílí posunutím vodítka dozadu, avšak s výhodou jak naznačeno na obr. 7 až 10 následujícím způsobem: vyjme se druhý doraz 15, pomocí tlačítka 20 obsahujícího první doraz 10 (obr. 7). Po případě a jak je naznačeno na obr. 7, zejména v případě žil, může mít jehla 13 na konci zahnutý tvar 13a, vytvořený uvolněním pružného předpětí jehly 13 ve vodítku. Jakmile se předpětí vodítka uvolní, usnadní zahnutý tvar 13a zahnutou injekci druhého tuhého prostředku 9 do tkáně 17 (stěny nebo sliznice). Tento úhel mezi jehlou a vodítkem se může regulovat všemi ostatními obvykle používanými mechanismy u tohoto zařízení.

Jakmile druhý pevný prostředek 9 dospěje ke konci injektovaného zahnutého tvaru 13a, vyjme se první doraz 10 tlačítka 20 a vytáhne se jehla 13 vytažením objímky 16 bez posunutí druhého pístu 14 k uložení druhého tuhého prostředku 9 do tkáně 17 (obr. 9). Jakmile dospěje ukosený konec 13b jehly ke konci druhého pístu 14, vytáhne se spolu s jehlou 13 a zanechá druhý tuhý prostředek 9 na místě; této operace se dosáhne zatažením za tlačítko 20 a objímkou 16 (obr. 10).

Zařízení podle obr. 5 až 10 je rovněž vhodné pro podání polotuhých prostředků.

Zařízení podle obr. 11 až 16 je podobné zařízení jako na obr. 5 až 10 a liší se od něj pouze tím, že druhý píst 14 působí na polotuhý prostředek 18 příslušející mikroinjekční stříkačce až do okamžiku uložení injekce.

Také v tomto případě může být invazivní systém, sestávající z druhého tuhého prostředku 9, z prvního dorazu 11 a ze druhého trubicového vodítka 12, zaveden do vnitřní tkáně 17.

Způsob podávání spočívá v injektování za vysunutí druhého tuhého prostředku, prvního dorazu 11 a druhého trubicového vodítka 12, přičemž podávací zařízení sestává z jehly 13, z druhého pístu 14 a polotuhého prostředku 18. Jehla 13 může být zahnutá jako na obr. 5 až 10. Druhý píst 14 se pohybuje v jehle 13 k injektování polotuhého prostředku 18 (obr. 14) stejným způsobem jako v předchozím případě.

Druhý píst 14 a jehla 13 se pak společně vtáhnou do prvního dorazu 11 a druhého trubicového vodítka 12, tahem za objímky 16 na tlačítku 20 (obr. 15 a 16), přičemž polotuhý prostředek 18 je ponechán ve tkáni 17 a může zaujmout tvar koule nebo elipsoidu.

Obr. 1 až 16 objasňují způsob podávání pro různá specifická ošetření způsobem podle vynálezu k místnímu podávání tuhých a polotuhých prostředků, což tak umožňuje některá nová terapeutická řešení, kterých se vynález rovněž týká. Tyto různé příklady objasňují možnou využitelnost vynálezu, nepředstavují však vyčerpávající seznam aplikací způsobu a nejsou tedy omezující.

Mezi řadou možných ošetření podle vynálezu je možno jmenovat anestetická, antalgická, protizánětlivá, kancerologická, kardiologická, endokrinologická, reumatologická a příbuzná ošetření. Z řady endoskopických a radiologických oborů, vhodných k využití způsobu podle vynálezu je možno jmenovat urologii, gynekologii, anthroskopii, ORL, bronchoskopii, gastrologii, minimálně invazivní chirurgii nebo také kardiovaskulární obor.

Způsoby jsou nové, jelikož využívají galenického prostředku s retardovaným nebo s neretardovaným účinkem v tuhém nebo polotuhém stavu o malém obsahu (řádu mikrolitrů). Tento způsob se liší od dosavadních místních ošetření, která použi-

vají tuhých specifických forem nebo tekutých forem nebo suspenzí ve velkém objemu.

Způsob podle vynálezu při použití netekutých prostředků a zařízení k provádění tohto způsobu nejsou určeny k přesné vektorizaci. Naopak jsou způsob a zařízení k jeho provádění určeny k místnímu internímu podání, což umožňuje injekcí nebo zavedení na místo.

Způsob může využít galenických forem a účinných látek, které se již osvědčily při místním podání, nebo jejichž místní účinek je možno odvodit ze způsobu působení účinné látky i když její použití v této formě dosud neexistuje, zvláště proto, že nemohly být snadno zavedeny podle stávajícího stavu techniky. Následující příklady objasňují možnosti tohoto způsobu.

Způsob, prostředky a zařízení umožňují podání do dutin organismu a do nitra tkání. Nezávisle na druhu dutiny nebo tkáně je výhoda řešení podle vynálezu založeno na tom, že umožňuje dopravit prostředek do místa uložení a zároveň vylučuje nebo minimalizuje narušení tkání.

Těchto přirozených tělních dutin je možno využít jako zásobníků léčebné látky, obzvláště připouští-li jejich anatomie "uvěznění" prostředku. Tento způsob dovoluje například ošetřovat přirozené obličejové dutiny a její tkáně. S určitými účinnými látkami se s tímto ošetřením získává soubor shora uvedených předností (lepší místní účinnost, minimalizace dávek, prodloužené působení, zlepšení pohodlí a snížení vedlejších účinků).

Tyto inserty nebo implantáty do dutin nebo do jejich blízkosti mohou dopravovat účinnou látku do sliznice díky svému toku uvolňujícímu sliznici nebo dovolují místní systemickou

difuzí přímým stykem. Umožňují také obecný účinek progresivní difuzí do zažívacího traktu pro léčiva vyžadující denní podávání v malých dávkách.

Lokální kortikoidy jsou dobrým příkladem prostředku s místním účinkem s obecnými nevýhodami. Stávající místní ošetřování (například kapky, spreje) naráží na anatomické dispoziční k dosažení přesného zacílení jako je průměrný průchod. Nadto při stávajících způsobech znamená nutnost zachování účinné látky častá místní podání.

Léčebný způsob podle vynálezu umožňuje dosáhnout této klíčové oblasti nosohrtanové patologie. Vedle vstupu do dutiny nosní v horní čelisti je možno v případě potřeby ošetřovat lokálně buňky patřící ke kosti čichové a sferoidní a čelní dutinu nebo dutinu bubínku. Tuhý nebo poluhý prostředek s retardovaným účinkem, implantovaný nebo zavedený, bude ve styku s touto sliznicí, která vylučuje sliz a pokrývá se slizem průchodem k nosním dírkám a vyprazdňuje se dutinou a prochází ve styku s trubkovou přepážkou a eustachovou trubicí.

Způsob umožňuje například zvýšit a uchovat koncentraci léčebného produktu v sídle hlavních patologií a zejména zánětlivých. Jestliže se netekutý prostředek s retardovaným účinkem uloží v nosní dutině, použije se zařízení podle obr. 1, které se může umístit díky klasickým proplachovacím oto-rhino-laryngologickým nástrojům (ORL; trokary, trubice). Rovněž je možno injektovat prostředek do sliznice nosních dírek nebo do kornoutů nebo do trubkové přepážky pomocí prostředku podle obr. 5 až 16. Podle oblasti uložení a podle prostředku je činnost buď převážně externí, intra-tkáňová nebo systemická.

S ORL je možno také ošetřovat například kortikoterapií polyposu nosních dutin, alergické nebo nealergické rýmy, některá středoušní zánětlivá nebo nosní neinfekční místa. Pokud

jde o protizánětlivou léčbu je možno praktikovat ošetření antibiotiky, antialergiky a imunosimulanty. Lze také ošetřování kombinovat. Taková ošetření jsou zaměřena lokálně.

Je například možno vyrábět dexamethasonfosfátové tyčky se základní hmotou PLGA 50-50 do výšky 15% podle následujících stupňů: předloží se výchozí suroviny, dva prášky se smísí, protlačí, dávkují, kondiciují a sterilizují. Získaný implantát může mít střední průměr 2,4 mm pro délku 12,5 cm. Zařízením podle obr. 1 se může zavést do dutin horní čelisti. Rovněž může být implantován do sliznice rohovky pomocí zařízení znázorněného na obr. 5 až 10.

Tento pevný prostředek má retardovaný účinek 1 měsíc a obsahuje 7,5 mg dexamethasonu, přičemž prostředek uvolňuje průměrně 0,5 mg/den implantu do každé dutiny. Pro trvalé podávání by se mohlo uvažovat o použití intradutinového polymerního prostředku (PLGA 75-25) s tříměsíční účinností ve formě zásobníku (reservoiru, typu Hydromed) s dobou účinku 1 and.

Tyto prostředky s retardovaným účinkem mohou sloužit k ambulanímu ošetřování pacientů, například s chronickými nosními potížemi. Lékařskými nástroji pro podávání do dutiny nosní jsou běžné nástroje ORL pro praxi v lékařské ordinaci: punkce trokarem se provádí s anestesií nebo bez ní. Cesta k tomu může být případně připravená (například meatotomie, hřeby, dreny).

Hluboká injekce, umístěná do kanálků nebo sliznic nosních direk je rovněž snadná díky zařízení spojenému s obvyklými nástroji k provádění endoskopie. Lokální podání do nosních direk je málo hluboké. Podle tělních dutin nebo místa endoskopické chirurgie může být vzdálenost mezi vnější zónou a vnitřním uložením kratší nebo delší.

V reumatologii se již retardovaných kortikoidů používá.

Lze například způsobem podle vynálezu místní intraartikulární nebo periartikulární injekcí uložit malý objem s retardovaným účinkem (kortikoidy, protizánětlivé prostředky) do zaníceného místa (zánět šlachy, zánět váčku, neinfekční arthritida, arthrosa).

Také je možné ošetření oka injekčním uložením do sliznice pod víčkem. Malé objemy tuhých nebo polotuhých prostředků by toto uložení znecitlivěly a injekce by případně podpořila retardovaný účinek a místní chování účinnějšího ošetření než uložení do spojivkového váčku, který je bohatě drenážován. To je ostatně nanejvýš výhodné pro dlouhodobé ošetřování, jako je například ošetřování glaukomu pilokarpinem.

Injekce je prakticky povrchová a nevyžaduje zařízení k podávání polotuhých nebo tuhých prostředků v mikroobjemech.

Stejně je možno způsobem podle vynálezu ošetřovat povrchové nádory nebo kožní problémy místním intradermálním nebo hypodermálním uložením.

Například je možno použít dermopeptinu (BIM 23014C) v polotuhém 20% prostředku s retardovaným účinkem ve vodě a v objemu menším než 20 mikrolitrů třeba v celkové dávce 4 mg somatulinu. Prostředek se může injektovat v úrovni cheloidů nebo melanomů, k vytvoření místní zvýšené koncentrace s prodlouženým účinkem od zóny difusního gradientu v místě injekce.

V případě některých tuhých nádorů se může ošetřování spojit s podáváním cytotoxika (typu 5FU nebo cisplatine), jehož difuze se může regulovat stejnou místní formou, přičemž místní koncentrace může být značně vysoká při velmi malé celkové dávce.

Stejných prostředků by bylo možno rovněž využít v aplika-

cích hlubších a tudíž spojených s nástroji typu aktivního katetru SMA (Shape memory Alloy) nebo fibroskopu a při specialitách jako je intervenční radiologie nebo endoskopická chirurgie nebo robotika.

Je například možno intracerebrálně implantovat prostředek s retardovaným účinkem BIM23014C více cytotoxický díky proniknutí do lebky.

Tuhé a polotuhé prostředky podle vynálezu představují výhodu v rámci místního ošetřování typu Gliadel tím že se mohou aplikovat bez trepanace na povrchové úrovni avšak také v hloubce díky stereotaxické, endoskopické a robotické neurochirurgie.

Tuhé nádory ošetřované například kolagenovými prostředky na matrici mohou být rovněž ošetřovány těmito mikrodávkami. Nezávisle na tom, o jaký pevný nebo polotuhý prostředek jde, umožňuje objemová výhoda dopravu do všech míst a zabraňuje riziku šíření způsobenému vstříváním tekutého prostředku v objemu několika mililitrů.

U tuhých nebo polotuhých prostředků, umístěných hlouběji do organismu, po transluminální perkutánní angioplastice je možno místně ošetřovat restenosu intravaskulárně. V rámci místního ošetření se stentem spočívá výhoda podle vynálezu v tom, že se nestkáváme s omezením dávky cévním prostorem a povrchem zařízení a že nedochází k přímému styku s poraněnou vaskulární stěnou, čímž je umožněna silná místní koncentrace ve všech vrstvách žíly a okolí a popřípadě systemický účinek.

Podle obr. 5 až 16 je možno injektovat angiopeptid samotný nebo spolu s heparinem. Určitě by se mohly také injektovat veškeré ostatní účinné látky samotné nebo ve směsi k zamezení nebezpečí restenosy a k úspěšnosti výsledku.

V rámci této perivaskulární terapie je možno uvést také možné použití polotuhých prostředků intravaskulárně k témuž účelu jako je chimioembolizace suspenzí mazu nebo gelu. Výhodou je využití zpožděného účinku prostředku, jehož objem (tedy oblast uložení) je předem určen, což umožňuje lepší umístování okluse v cévě.

Způsob i zařízení podle vynálezu spojené s fibroskopem nebo s jiným řešením přímého nebo nepřímého zobrazování, umožňují ošetřování v organových stěnách.

Například když jde o zásah do močových cest je možná implantace prostředku (profylaktický, antibiotický) v tloušťce uretra.

Dostupné jsou průdušnicové arterie a bronchy (stenty). Je tedy možné podle vynálezu plicní ošetření buď uložením tuhého nebo polotuhého prostředku do plic implantací do sliznice bronchu nebo průdušnice podle potřeb místní tolerance uvnitř plic, přičemž pevný prostředek může být v disperzní formě (prášek nebo kuličky).

Jako příklad se uvádí nahrazení preventivního ošetření inhalovanými glukokortikosterydy u lehkého zmírněného astmatu podle současné diagnostiky. Bylo by možno podávat do plic průduškami nebo stěnami, které je pokrývají, nebo do stěn průdušnice prostředek s retardovaným účinkem například 0,4 mg bude-sonidu denně; prostředek by se dostával do sekretu, je-li prostředek implantován a dopravoval by se vlhkým sekretem až na dno plicních alveol. Tento preventivní zásah s malou dávkou bez vedlejších účinků už nevyvolává pozorovaný problém, zejména u dětí. Takový prostředek by mohl působit 1 až 3 měsíce, v případě nutnosti i déle.

V případě zažívacího traktu jsou rovněž k dispozici zaří-

zení umožňující místní podávání způsobem podle vynálezu.

V případě jícnu a žaludku by bylo možné ošetřování varixu místní formou a injektováním do stěny. Rovněž nádory v těchto místech, které jsou dobře individualizovány a jsou právě léčené například PDT (fotochemoterapie) vyžadují po injektování fotocitlivého prostředku osvětlení zavedením místního řízeného světelného zdroje. Je tedy rovněž možno injektovat přímo protirakovinové prostředky v těchto místech v tuhé nebo polotuhé formě zařízením podle vynálezu. Je možno výhodně zasáhnout ošetřovanou oblast a zabránit tak zbytečnému narušení okolních tkání.

Způsob místního podávání tuhých nebo polotuhých prostředků zahrnuje prodlouženou přítomnost místně uložené účinné látky. V případě nutnosti je možno uvažovat o přidání do prostředků látky podporujících místní kompatibilitu v místě uložení. Bylo by například možno přidat velmi malé procento dexamethasonu, indomethacinu, heparinu nebo všech ostatních účinných látek schopných zabránit nežádoucímu místnímu účinku.

Sliznice nebo stěny jsou prostupnější než pokožka a existují systémy náplastí nebo bioadheziv, které se aplikují na sliznice (zejména ústní nebo nosní), a které umožňují systemickou průchodnost účinné látky. Nevýhodou někdy je netrvanlivost prostředku ve styku se sliznicí. Prodloužená přítomnost podání podle vynálezu v místní úrovni sliznic nebo vnitřních stěn by tedy mohla představovat výhodu při hledání topické formy se systemickým působením. Podle místního ošetření by bylo možno přidat do prostředku malé množství všech vhodných excipientů schopných být vektorem tkáňové propustnosti přizpůsobené účinné látce (organická rozpouštědla, povrchově aktivní činidla). Lokální hluboký prostředek by tak mohl být s výhodou místem systemické difuze v rámci ústní nebo nosní sliznice, například místem které by nedovolovalo povrchové dlouhodobé

uložení.

Způsob podle vynálezu je využitelný při chirurgických zákrocích s minimálním endoskopickým napadením (laparoskopickým, arthroscopickým). Použité účinné látky (například místní anestetika, antikoagulanty) mohou být podávány v tuhé nebo polotuhé formě, také s výhodou v mikroobjemech přiměřených k omezenému prostoru zásahu a s pomocí nástroje.

Je určitě možné způsobem podle vynálezu implantovat všechny ostatní tuhé nebo polotuhé retardované prostředky a zejména implantáty PLGA. Lze jich použít spolu s ostatními peptidy, rekombinantními proteiny (interferonem) polyklonálními nebo monoklonálními protilátkami, antimediatorovými oligonukleotidy nebo polynukleotidy.

Tuhé prostředky nebo implantáty, kterých lze použít k místnímu podání účinné látky jak shora popsáno, vyhovují také svým podlouhlým a jemným tvarem a malým průměrem ve srovnání s klasickými způsoby podání například systemickým ošetřováním podkožním nebo transmuskulárním injektováním.

S překvapením se zjistilo, že tuhé prostředky nebo implantáty podle vynálezu, zejména s excipienty PLGA, pro svoji významnou koncentraci účinné látky, jak shora popsáno, jak rozpustné tak nerozpustné a zejména s koncentrací účinné látky 40 až 100 % a s výhodou vyšší než 50 %, umožňují získat in vivo extrémně dlouhé lhůty uvolňování, výhodně jeden až tři měsíce, při velmi pravidelném, až konstantním vstřebávání v důsledku jemného podlouhlého tvaru s vnějším průměrem meším nebo rovným 3 mm, například 2,5 až 2 mm, nejlépe 1 mm nebo méně a rozpouštějí se velmi rychle in vitro a ať se jich používá k místnímu působení nebo k jinému působení.

Klasicky by se taková množství účinné látky volila pro

prostředky s okamžitým nebo rychlým uvolňováním.

Zjistilo se také, že v určité formě je možno při homogenním rozdělení excipientu, zejména PLGA, získat prostředek s retardovaným účinkem nematricového druhu, ve kterém je úloha excipientu rozdílná; což vede k výhodnějším prostředkům, jejichž vlastnosti jsou rozdílné, což je odlišuje výrazně od stávajících matricových druhů.

Tyto nematricové formy je možno kvalifikovat jako matricové formy účinné látky, ve které je excipient dispergován.

Matricové formy zavádějící PLGA, používané podle současného stavu techniky mohou být buď ve formě dispergované (mikročástice) nebo ve formě nedispergované (implantáty).

Obecně jsou vyvinuté prostředky s retardovaným účinkem, ve formě označované jako forma rezervárové a forma matricová.

"Rezervárové" formy používají difusní bariery nebo membrány mezi účinnou látkou a prostředím, které má sloužit k regulaci uvolňování účinné látky. Léčivo může být v rezerváru v tuhé, polotuhé nebo tekuté formě. Může být v roztoku nebo dispergováno v excipientu. Svou porozitou zajišťuje membrána řízený průchod účinné látky navenek. Mezi "rezervárovými" systémy pro rozpustné účinné látky se mohou počítat hydrofilní membrány zesíťného polymethakrylátu hydroxyethylenu (pHEMA, Hydro Med Sciences). "Rezervárové" formy umožňují získat relativně konstantní míru uvolňování řádu 0. Hlavní nevýhodou těchto rezervárových technik je nutnost vyjmát biokompatibilní, avšak biologicky neodbouratelný implantát po uvolnění účinné látky.

Matricové formy používají matrice nebo polymerové mřížky, přičemž je v nich účinná látka uzavřena k uvolnění difusí, e-

rozí nebo uplatněním obou těchto jevů.

Biologicky neodbouratelné matricové formy, jako jsou například implantáty hydrofobního polymeru typu silikonu PDMS (Nonplant, hormones progestatives), fungují pouze difusí. Tento způsob fungování může zavádět klesající uvolňování řádu 1, jakmile se difusní vzdálenost zvětšuje. Také zde je nevýhodou nutnost vyjmout silikonový implantát jakmile se účinná látka uvolní.

Biologicky odbouratelné matricové formy naopak tento nedostatek nevykazují, neboť polymerová matrice je vylučována organismem. Kromě toho se může tato eliminace nebo eroze podílet na regulaci uvolňování účinné látky za dosažení konstantního uvolňování.

V současné době využívají nejrozšířenější matricové odbouratelné formy polymerů mléčné nebo glykolové kyseliny, kopolymerů mléčné nebo glykolové kyseliny (PLGA) nebo jejich směsí.

V evropském patentovém spise číslo EP 52510 se popisuje formulace PLGA se zapouzdřením LHRH nebo analogu, který může mít dispergovanou formu mikrokapslí, koacervací, při které se dostává účinná látka dovnitř mikrokapsle, která má obvodový povlakem PLGA.

V evropském patentovém spise číslo EP 58481 se popisují prostředky případně dispergovaných peptidů a PLGA, jako jsou implantáty, ve kterých je účinná látka rovnoměrně rozdělena až k povrchu při využití specifiky PLGA tak, že obě uvolňované fáze (difusí a rozpadem) se překrývají, aniž se uvolňování účinné látky přerušuje.

Četná další literatura uvádí použití PLGA v prostředcích

s retardovaným účinkem na bázi peptidů ale také například na bázi proteinů. Světový patentový spis číslo WO 96/40072 popisuje přípravu lidského růstového hormonu, jehož stálost je podporována maticí a použitými organickými rozpouštědly k mikrozapouzdření a jehož uvolňování je zaručováno maticí PLGA. Řízení je založeno na rozpadání polymeru a otevírání pórů ve struktuře, ve které je účinná látka obsažena.

Podle všech dosud provedených prací způsob retardovaného uvolňování s PLGA zahrnuvat tři fáze uvolňování: první počáteční fázi, kdy se uvolňuje účinnou látku difusí, druhou latentní fázi, kdy nedochází k žádnému uvolňování a třetí fázi uvolňování prostředku související se ztrátou hmoty polymeru.

Ve všech prostředcích používajících PLGA se retardovaného účinku dosahuje směsí matrice PLGA a účinné látky tak, přičemž polymerová matrice představuje bariéru uvolňování účinné látky fyzikálně chemickým vzájemným působením mezi účinnou látkou a polymerní maticí.

Ve všech případech tento způsob uvolňování vyžaduje disperzi účinné látky v biologicky odbouratelné polymerové matici tak, aby se izolovaly oblasti obsahující účinné látky ve vnějším prostředí a byly zachyceny uvnitř matrice až do jejího biologického odbourání, kdy může tedy účinná látka difundovat navenek.

Tento typ maticové látky s retardovaným účinkem lze snadno charakterizovat, nechá-li se proniknout vodou, která navlhčí oblasti s dispergovanou účinnou látkou a vyvolá nabobtnání prostředku hydratačním účinkem osmotického tlaku, takže účinná látka nemůže uniknout z maticové struktury.

Tyto promísené fáze více méně podle formulací PLGA umožňují rozpad polymeru, například zvětšením dutin, jimiž může ú-

činná látka difundovat.

Vedle PLGA a shora zmíněných polymléčných kyselin, existuje dosti málo injektovatelných retardačních excipientů. Lze například uvést některé polymery, gely a tuky. Polyanhydridy jsou například polymery, jejichž postupující eroze povrchu vytváří profil odlišného uvolňování než PLGA a více závisející na formě uložení než PLGA, který prodělávají globální rozpad.

Existují rovněž některé prostředky s retardovaným účinkem, které využívají kolagenu nebo želatiny k získání uvolňování závislého na čase. Jiné prostředky využívají gelů nebo hydrogelů. Matrix Pharmaceutical<sup>®</sup> využívá například injektovatelného viskosního gelu (AccuSite, Intradose<sup>®</sup>).

Prostředky sestávající z matrice méně schopné izolovat účinnou látku v prostředí nebo rychleji eliminované, obsahují obvykle menší procento účinné látky.

Z ostatních injektovatelných excipientů přicházejí v úvahu rovněž mannitol, polyethylenglykoly, hyaluronová kyselina, častěji jako aditivy k nastavení retardovaného profilu.

Vedle matricních a rezervárových technik umožňuje dnes jen málo jiných přístupů získat dostatečně dlouhé, pravidelné a přesné uvolňování.

Příkladně se uvádějí implantáty plně nebo částečně pokryté povlakem ("coating") sloužícím jako bariera difuze účinné látky.

V matricových prostředcích, případně dispergovaných, je určité množství účinné látky na povrchu prostředku a není začleněno do polymerové matrice. V dispergovaných matricových prostředcích představuje povrchová účinná látka pro dané množ-

ství účinné látky poměrně vysoké množství v poměru k celkovému množství účinné látky z důvodu významnosti povrchu vůči celkovému objemu.

Ke zvýšení jádra ("core-loading", C.L.) účinné látky je nutno injektovat velké množství polymerní matrice na daný objem účinné látky.

Tato nutnost je ještě výraznější u nedispergovaných prostředků nebo implantátů, neboť jejich objem pro zvýšenou dávku vyžaduje použití pro injektování prostředku trokaru k nabodnutí tělní dutiny. Byla proto vyvinuta výrazná snaha vyvinout prostředky s vyšším C.L., dochází však k jevu, známému jako perkolace, který se projevuje rychlým uvolněním quasi-veškeré účinné látky tak, že v polymerní matrici se oblasti jádra nacházejí ve vzájemném styku, čímž polymer (PLGA) už nezajišťuje svou funkci matrice.

Při vizuálním pozorování se tento jev projevuje po hydrataci prostředku uvolněním účinné látky ve velmi krátké době bez nabobtnání účinné látky, přičemž je účinná látka absorbována do nitra prostředku vodou, která cirkuluje v polymerní matrici.

U matricových retardovaných prostředků jsou typ PLGA a jeho fyzikálně chemické vlastnosti přesně charakterizovány a určují oblast použitelnosti. Přímý vliv PLGA na uvolňování matricí jakožto bariérou, hydrofobní a hydrofilní charakter účinné látky a vliv jejího odbourání určují přesnou volbu PLGA.

Tato závislost mezi PLGA a uvolňováním se jeví jasně například v trvání účinku matricového prostředku.

V takovém prostředku závisí doba uvolňování přímo na době rozpadu PLGA (druhé fáze nebo zpětné vazby). Podle toho lze

PLGA rozlišovat v závislosti na žádané době uvolňování. Například PLGA 50:50, depolymerované v jednom měsíci, se používá k vytvoření jednoměsíčního prostředku zatímco nutně tříměsíční prostředky vyžadují PLGA jehož, hydrolyza je více opožděná, například PLGA 75:25.

U nematricových prostředků podle vynálezu excipient, zvláště PLGA, neovlivňuje uvolňování a je například možno získat tříměsíční uvolňování se samotným PLGA 50:50, který v organismu zmizí úplně za 60 dní, nebo ještě s jednoměsíčními prostředky s PLGA 75:25, u kterých nezačne jejich hydrolyza, dokud není veškerá účinná látka uvolněna. To je umožněno skutečností, že podíl PLGA je vždy hmotnostně menší než podíl účinné látky, což znamená, že souvislou maticí již není PLGA nýbrž účinná látka, která vymizí na konci celé dávky vnějším vlivem a zvláště působením vody. Trvání účinku tedy určuje účinná látka, zejména její celkové množství.

Vynález se tedy týká také prostředků, které jsou určeny pro systemické působení nebo pro místní ošetření klasickou dávkou nebo zmenšenou dávkou k lokálnímu působení.

Vynález se dále týká obzvláště prostředků s retardovaným účinkem k parenterálnímu podání, sestávajících z homogenní směsi účinné látky v nedispergovaném stavu tvořící souvislou fázi z níž alespoň jedna část je v přímém styku s výměnným povrchem prostředku a s vnějším biologickým prostředím a z biologicky kompatibilního biologicky odbouratelného excipientu, v němž je účinná látka obsažena alespoň v hmotnostním množství 50% vzhledem k celkové hmotnosti prostředku, přičemž má profil uvolňování, který je nezávislý na složení excipientu, na molekulové hmotnosti excipientu nebo na hmotnostním poměru účinné látky k excipientu, přičemž profil uvolňování je v podstatě výhradně závislý na celkovém množství účinné látky, obsažené v prostředku.

Na rozdíl od známých matricových prostředků tvořících "dávku účinné látky" s horní hranicí převyšující 30 % účinné látky k zabránění jevu perkolace, obsahují prostředky podle vynálezu více než 50 % účinné látky, což představuje zmenšení objemu řádově 3 až 10-násobné v poměru k objemům matricových forem.

Podobně v tuhé formě obsahují prostředky podle vynálezu s výhodou jak před uložením tak po něm, nejméně 50 %, s výhodou nejméně 51 %, výhodněji alespoň 60 % a nejvýhodněji alespoň 70 % až 99,99 % hmotnosti celého prostředku, přičemž excipient představuje méně než 50 %, s výhodou méně než 49 % a nejvýhodněji méně než 30 % hmotnosti celého prostředku.

Excipienty jsou tradičně používané ve formě k retardovanému uvolňování pevných látek, zejména biologicky odbouratelné polymery.

Například lze uvést polymery polymléčné nebo polyglykolové kyseliny nebo kopolymery typu polymléčnopolyglykolové kyseliny nebo směsi polymerů nebo kopolymerů.

Volba biologicky kompatibilního, biologicky odbouratelného polymeru, tvořícího excipient není rozhodující, neboť neovlivňuje kapacitu difuze účinné látky v polymeru.

Například je možno jako excipientu prostředků podle vynálezu použít injektovatelného tuku jako je polymerovaná nebo nasycená mastná kyselina jako Compritol<sup>®</sup> nebo také například polyvinylpyrrolidonu (PVP) nebo polyethylenglykolu (PEG).

Viskositá polymerů může významně kolísat. Ukázalo se, že polymery s nízkou viskositou vyhovují při tak zvaném monofázovém uvolňování účinné látky. V evropských patentových spisech číslo EP 58481 a 52510, EP 21234 a EP 26599 se klade důraz na polymery s nízkou viskositou. Tyto polymery mohou být vhodné

pro účely vynálezu (například viskosita nižší než 0,5 dl/g v chloroformu). Ve francouzské přihlášce vynálezu číslo FR 97 04 837 a v následujících příkladech se uvádí, že s překvapením polymery s vysokou viskositou, zejména 0,5 až 0,6 která může dosahovat až 1,2 dl/g mohou dobře vyhovovat pro získání monofázového uvolňování.

Je možno použít DL-PLGA nebo L-PLGA, výhodněji DL-PLGA sestávající ze 70 až 80 % DL-laktidu a 20 až 30 % glykolidu. PLGA, syntetizovaný ze 75 % DL-laktidu a do 25 % glykolidu vyhovuje obzvlášť dobře, avšak jiných kopolymerů včetně PLGA 50-50 je možno rovněž použít. Stejně je možno použít polymerů laktidu D nebo DL.

PLGA mohou být hydrofilní nebo hydrofobní. Lze realizovat prostředky podle vynálezu s hydrofilními polymery.

Pokud jde o biologicky kompatibilní a biologicky odbouratelné polymery, dává se přednost PLGA, zejména hydrofilnímu PLGA výhodně s viskositou v chloroformu 1 g/100 ml vyšší než 0,6 dl/g.

Trvání retardovaného účinku je určováno výhradně celkovým množstvím účinné látky, kterou obsahuje.

U účinné látky v nedispergovaném stavu se očekává, že různé částice účinné látky, obsažené v prostředí, jsou většinou ve vzájemném fyzickém styku a až k povrchu prostředí.

U souvislé fáze se pochopitelně očekává takové rozdělení, že všechny vnitřní částice účinné látky nebo jejich většina se z povrchu neoddělují jinak než jako účinná látka nebo směs účinné látky a substance nebrání difuzi nebo rozpouštění účinné látky.

S výhodou je směs vytvořená z účinné látky a excipientu v každém místě homogenní.

Prostředky s retardovaným účinkem podle vynálezu se kromě toho vyznačují rozdílným trváním uvolňování in vitro a in vivo.

Tak prostředky podle vynálezu umístěné do vodného fyziologického prostředí uvolňují účinnou látku v kratší době než 7 dnů, zatímco trvání účinku in vivo je podstatně delší než tato lhůta, s výhodou alespoň měsíc a s výhodou alespoň tři měsíce.

Matricové prostředky obsahující stejné množství účinné látky vykazují naopak rozdělávání in vitro delší, řádově podobné jako je trvání uvolňování in vivo.

S překvapením se zjišťuje, že prostředky podle vynálezu přes omezenou dobu uvolňování in vitro dovolují získat in vivo dobu uvolňování značně vyšší bez závislosti na době uvolňování in vitro.

Kromě toho je profil uvolňování in vivo zřetelně odlišný od matricových forem ve dvou fázích a byl by pseudo řádu 0, což odpovídá konstantní difuzi účinné látky v závislosti na čase.

Tento profil uvolňování je další předností, jelikož umožňuje konstantní uvolňování účinné látky v organismu.

Prostředky podle vynálezu se injektují přímo ve své pevné formě bez jakéhokoliv tekutého excipientu; zvýšený podíl účinné látky tedy představuje rozhodující výhodu, neboť umožňuje významně zmenšit objem.

Podobně matricová forma se 20 % účinné látky podle vynálezu například se 70 % účinné látky umožňuje snížit objem prostředku 3,5 x nebo ještě zvýšit obsah účinné látky 3,5 x

při stejném objemu.

To znamená, že v případě, kdy pro daný obsah účinné látky s nedispergovaným matricovým prostředkem je k injektování implantátu potřebný trokar o průměru větším než 1,8 mm, postačí k uložení mikroimplantátu podle vynálezu standardní intramuskulární jehla o průměru 1 mm.

Kromě toho způsob uvolňování prostředku podle vynálezu bez absorbování kapalin a počátečního nabobtnání matrice představuje výhodu stability pro účinnou látku, která je konzervována v řízeném prostředí. Prostředky s retardovaným účinkem podle vynálezu jsou tedy obzvláště výhodné pro chloulostivé účinné látky, jako jsou rekombinantní proteiny.

Tou měrou, jak neexistuje omezení pro účinnou látku bezroucí v úvahu povahu biologicky kompatibilního a biologicky odbouratelného polymeru tvořícího excipient, je možno do prostředku podle vynálezu začlenit účinné látky s vysokou molekulovou hmotností, které nejsou schopny difundovat v matricových formách podle současného stavu techniky, zejména syntetické nebo přírodní makromolekuly, obzvláště proteiny nebo jejich analogy. Vynález tak umožňuje uvolňovat v prodloužené době chloulostivé molekuly, zejména peptidy a proteiny nebo jejich analogy.

Příkladně se jako účinné látky podle vynálezu uvádějí zejména proteiny, peptidy volené například ze souboru zahrnujícího acetát triptorelinu, acetát lanreotidu, sloučeninu s aktivitou LH-RH jako triptorelin, goserelin, leuprorelin, buserelin nebo jejich soli, antagonist LH-RH, antagonist GPIIb/IIIa, sloučeninu mající účinek podobný jako antagonist GPIIb/IIIa, erythropoietin (EPO) nebo jeho analogy, různé interferony  $\alpha$ , interferony  $\beta$  nebo gama, somatostatin, derivát somatostatinu popsáný v evropském patentovém spise číslo EP

215171, analog somatostatinu popsáný v americkém patentovém spise číslo US 5 552 520 (v tomto spise je uveden seznam patentů popisujících analogy somatostatinu), inzulin, růstový hormon, faktor uvolňující růstový hormon (GRF), epidermický růstový faktor (EGF), hormon stimulující melanocyt (MSH), hormon uvolňující thyrotropin (THR) nebo jeho soli nebo deriváty, hormon stimulující thyroideu (TSH), luteinizační hormon (LH), hormon stimulující follikuly (FSH), parathyroidní hormon (PTH) nebo jeho deriváty, hydrochlorid lysozymu, fragment peptidu vně N-terminálu (poloha 1 → 34) lidského hormonu PTH, vasopressin nebo jeho deriváty, oxytocin, kalcitonin, derivát kalcitoninu s účinkem podobným účinku kalcitoninu, glukagon, gastrin, sekretin, pankreozymín, cholecystokinín, angiotensin, laktogen lidské placenty, chorionický lidský gonadotropin (HCG), enkefalin, stimulační faktor kolonií (CSF), derivát enkefalínu, endorfin, kyotorfin, interleukiny, například interleukin 2, tuftsin, thymopoietin, thymosthymlin, humorální thymický faktor (THF), serický thymický faktor (FTS), derivát serového thymového faktoru (FTS), thymosin, thymový faktor X, faktor tumorální nekrosy (TNF), motilin, bombesin nebo některý z jeho derivátů popsáných v americkém patentovém spise číslo US 5 552 520 (v tomto spise je uveden seznam jiných patentů popisujících deriváty bombesinu), prolaktin, neurotensin, dynorfin, kaerulein, substance P, urokináza, asparagináza, bradykinin, kallikrein, faktor nervového růstu, faktor krevní srážlivosti, polymixin B, kolistin, gramicin, bacitracin, peptid stimulující proteinovou syntézu, antagonist endothelinu nebo jeho soli nebo deriváty, vasoaktivní intestinální polypeptid (VIP), adrenokortikotropní hormon (ACTH), růstový faktor odvozený z destiček (PDGF) morfogenetický kostní protein (BMP) a inhibiční gastrický polypeptid (GIP). Pracovník v oboru podle svého uvážení může použít též všech ostatních, ve vodě rozpustných látek nebo jejich solí nebo prekurzorů.

S výhodou se používá ve vodě rozpustných produktů, získa-

ných převedením na sůl, ve formě kationtu, například kyselinou octovou. Jinak lze použít i soli nerozpustné, jako je pamoát.

Mezi peptidy a/nebo proteiny se počítají také peptidy a/nebo proteiny samotné, stejně jako jejich farmakologicky aktivní fragmenty.

Jakožto vodou rozpustné účinné látky, kterých se používá k přípravě prostředků nebo implantátů podle vynálezu, se uvádějí obzvláště acetát triptorelinu, acetát lanreotidu, gosere-  
lin, leuprorelin, buserelin nebo jejich soli.

Tyto prostředky vykazují kromě toho výhodu, že je lze podávat pomocí níže uvedených zařízení podle vynálezu.

Výroba prostředků podle vynálezu je založena na mísení, na lisování, protlačování v roztaveném stavu a na klasickém formování používaném v oboru výroby galenických forem s retardovaným účinkem.

Vynález se týká také způsobu přípravy prostředku s retardovaným účinkem podle vynálezu, při kterém se

- připravuje homogenní směs účinné látky a excipientu, obsahující alespoň 50 % účinné látky,
- směs se slisovává,
- slisovaná směs se vytlačuje v roztaveném stavu.

Alternativní je způsob využívající obecný postup výroby matricových a nematricových prostředků s libovolným obsahem účinné látky a excipientu, zejména PLGA, a určených jak k lokální, tak nelokální aplikaci a nepotřebující ani rozpuštění, ani roztavení směsi setávající z následujících operací:

- příprava homogenní směsi účinné látky a excipientu,
- podrobení směsi zvýšenému tlaku, vyvíjeného výhodně silou převyšující 1000 kg,

- roztlučení získaných výlisků,
- uvedení do formy vhodné k podávání.

Prvním způsobem se postupuje například takto:

Odváží se účinná látka (PA) a PLGA ve hmotnostních poměrech (například 70 % PA a 30 % PLGA). Mísí se k získání homogenní směsi například v mísiči Turbulat<sup>®</sup>. Pak se směs vpraví do zhušťovací formy. Zhušťuje se "mírným" tlakem k vytvoření briket například o průměru 13 mm a tloušťce 5 mm, s výhodou kolenovým lisem. Brikety se roztlučou například v kulovém nebo nožovém drtiči a prosívají se.

Účelem této operace je zlepšit charakteristiky tekutosti směsi prášku během protlačování potřebné ve zvláštní situaci, kdy roztavená část představuje méně než hmotnostně 50 % celku.

Směs se protlačuje tryskou stejného průměru jako mají žádané mikroimplantáty. Výlisek se rekuperuje po zkontrolování průměru laserovým paprskem (Keyence) na protahovacím řetězovém stroji. S výhodou se mikroimplantáty kalibrují protlačovací tryskou nikoli protahováním.

Extrudát se rozkrájí na požadované délky v závislosti na analytické kontrole k získání mikroimplantátů, které se pak vkládají do injekčních přístrojů před ozářením gama-paprsky (25 kGy).

Druhým způsobem se postupuje podle následujícího příkladu.

Směs PA a PLGA se nezhušťuje jednoduchým způsobem, nýbrž velmi zvýšeným stlačením směsi sestávající ze stejných složek (excipientu a účinné látky). Pro toto silné zhuštění je zapotřebí síly alespoň jedné tuny. Výsledkem tohoto slisování je průměr například alespoň 13 mm a transformace tohoto termoplastického excipientu (schopného tavení teplem) a struktura podobná struktuře získané za tepla, tedy průhledná nebo sklo-

vitá, velmi odlišná od předchozí struktury získané jednoduchým zhuštěním. Tato operace probíhá při teplotě okolí, za studena nebo dokonce při teplotě pod 0 °C. Touto hyperkompresí se získá za nižší teploty sklovitá průhlednost ve srovnání s plastickým stavu excipientu ve stavu směsi.

Tyto hyperkompresí získané výlisky se posléze rozdrcení, jak shora uvedeno, a mohou znovu slisovat na formu mikrovýlisků ekvivalentních s předchozími mikroimplantáty.

Tento způsob, obzvláště vhodný pro retardované formy PLGA, umožňuje bez působení tepla, rozpouštědla a výrobního nosiče získat galenické formy se zachováním charakteru účinné látky, zejména v případě choulostivých molekul, jakými jsou například rekombinantní proteiny.

Tento způsob se hodí také k výrobě matricových forem, neobsahujících více než hmotnostně 50 % účinné látky jak dispergované tak nedispergované. U matricových forem vede slisování PLGA k matricové struktuře obdobné struktuře získané natavením excipientu za tepla.

Výlisky získané hyperkompresí mohou sloužit po rozdrcení přímo v dispergované formě mikročástic.

V dispergované formě lze prostředky injektovat přímo bez plnění do jehel shora popsaných zařízení injektováním v suspenzi tekutého prostředí (jak je tomu například u mikrokuliček).

Jedním možným tvarem v pevné formě je podlouhlý válec.

Shora uvedený prostředek může mít s výhodou formu a rozměry shora definované v závislosti na popsaném zařízení pro místní podání.

Prostředek má s výhodou tvar válce o průměru menším než 3 mm, s výhodou menším než 1 mm při délce menší než 50 mm, s výhodou menší než 30 mm, přičemž celkový objem je menší než 50 mm<sup>3</sup>, s výhodou 20 mm<sup>3</sup>.

Vynález se týká také způsobu léčebného ošetřování spočívajícího v injekci pacientovi, potřebujícímu takové ošetření, za uvolňování účinné látky z prostředku podle vynálezu v prodloužené lhůtě.

Prostředek se může injektovat s výhodou subkutánně nebo transmuskulárně.

To lze provést upraveným nástrojem, zejména běžnou injekční jehlou o průměru menším než 1 mm.

Vynález se týká také použití pevného shora popsaného prostředku k získání retardovaného působení.

Vynález blíže objasňují následující příklady praktického provedení, přičemž díly a procenta jsou míněny hmotnostně, pokud není uvedeno jinak.

#### Příklady provedení vynálezu

##### Příklad 1

Zavedení do nosní dutiny fosfátu dexamethasonu ve formě PLGA

Inserty fosfátu dexamethasonu se vyrábějí následujícím způsobem: výchozí materiály se odváží, smísí, protlačují, drtí, prosévají, dávkují a kondicionují, vždy za laminárního proudění třídy A v bílé místnosti třídy D a nakonec se provádí sterilizace.

Na jednu dávku je možno odvážit například 38,25 g kopolymeru laktid/koglykolid (PLGA (50:50) a přidat 6,75 g difosfátu sodného dexamathasonu-21 rozdrčeného na částice menší než 100  $\mu\text{m}$ . Prášek se smísí v mísiči s trojrozměrným pohybem a při prvním protlačení se kontroluje jakost směsi (procentový obsah účinné látky PA).

Po protlačení se směs rozdrťí a znovu se protlačí na výtlachy o průměru 2 až 2,5 mm a ověří se homogenita (% PA, obsah PA k délce). Nyní se vypočte hmotnost potřebného insertu pro dávku ekvivalentní 7,5 mg fosfátu dexamethasonu. Válečky se rozřežou na odpovídající délky o potřebné hmotnosti a jednotlivě se vpraví do zařízení, které se podrobí gama-ozáření (25 kGy).

Zařízení lze přímo použít uvnitř trokaru o průměru 3 mm a délce 10 cm podle obr. 5 až 10.

Před otestováním v dutině horní čelisti, účinnost těchto insertů například při chronickém nosním ucpání, se ověřuje uvolňování in vitro a in vivo na modelu schopném předpovědi trvání insertu.

In vitro se sleduje uvolňování dávky PA chromatopgrafií HPLC v isotonickém prostředí, di kterého je insetr ponořen. Obr. 17, 18 a 19 objasňují uvolňování in vitro pro tři různé koncentrace PA, 10, 15 a 20 %.

Ke zkoušce in vivo se použije krysy. Insert se zavede buď subkutánně nebo intraperitoneálně a uvolňování během měsíce se vyhodnocuje úbytkem množství PA zbývajícího v insertu po usmrcení zvířat a odběru ve stanovených časech. Na obr. 20,21 a 22 jsou výsledky této kontroly in vivo na třech procentech subkutáních (A) a intra-peritoneálních (B).

## Příklad 2

### Průsvitný implantát acetátu lanreotidu v pevné formě

Vyrobí se válcové implantáty o průměru 0,75 mm a o délce 30 mm. Obsahují 12,80 mg lanreotidu (BIM2301-4C) ve složení 90 % acetátu lanreotidu a 10 % mannitolu.

Dávka 200 jednotek po 4,5 g pevné látky (acetátu lanreotidu a mannitolu) se vyrobí za použití následujících operací: vážní, spojení, evakuace, hydratace, smísení, protlačení, sušení, uspořádání a ozáření.

Hmotnost odpovídá objemu roztoku voda-mannitol v jedné stříkačce a prášku acetátusomatulinu ve druhé stříkačce.

Obsah obou stříkaček se spojí v jedné tříhrdlové baňce. Vakuum se vytvoří uvnitř prášku PA.

Hydratace se provede uvedením do styku prášku ve vakuu s roztokem mannitolu. Smísení se provede pumpováním obou stříkaček. K protlačení dojde po kontrole homogenity chromatografií HPLC vytvořeného protlačku tryskou žádaného průměru. K tomuto protlačení se dospěje také pohybem pístu stříkačky. Sušení se provádí po rozřezání válečků nebo před rozřezáním. Těstovitá směs se k získání suchého válečku evakuuje vodní vývěvou.

Uspořádání spočívá v zavedení válečku dovnitř injekční jehly v zařízení o průměru 1 mm podle obr. 5.

Ozáření ke sterilizaci po zabalení zařízení se provede 25 kGy.

Zařízení se může injektovat místně k uložení válečku lan-

réotidu před angioplastikou a po ní, jako stent osvětlením katetru.

Lokální zpožděný účinek prostředku se předběžně ověří intramuskulárně (i.m.) na psu a i.m. a subkutánně (s.c.) u člověka.

Obr. 23 objasňuje výsledek farmakokinetiky pevné formy 12,8 mg lanreotidu intramuskulárně injektované psu. Obr. 24 objasňuje výsledky kinetiky subkutánní (A) a intramuskulární (B) injekce dobrovolníkovi.

Získané výsledky dovolují očekávat retardovaný účinek v místní oblasti angioplastie se zvýšenou místní koncentrací po určité době.

### Příklad 3

Depotní prostředek polotuhého acetátu lanreotidu.

Acetát lanreotidu se zpracuje s vodou na těsto nebo na polotuhý injektovatelný retardovaný prostředek.

Retardační účinek se získá přímým uložením účinné látky. Tento retardační účinek je možno řídit procentovým obsahem složek. Doba působení je tedy přímo úměrná erozi nebo uvolňování polotuhé uložené účinné látky. Je možno společně zpracovat i další účinné látky, určené pro místní působení kombinované s působením lanreotidu. Doba působení účinné látky (Pa) se může vyhodnocovat samotnou farmakokinetikou lanreotidu.

Připraví se polotuhý prostředek způsobem pro výrobu tuhých prostředků podle příkladu 2 bez mannitolu. Protlačení, sušení a uspořádání se nahradí jedinou operací. Například pro 200 jednotek se použije 40 g acetátu Lanreotidu pro prostředek na

jeden měsíc s hmotnostním obsahem 35 % acetátu Lanreotidu a 65 % vody a pro prostředek k injektování se použije 40 mg PA.

Výrobní postup zahrnuje vážení, spojení, evakuaci, hydratace, smísení, rozdělení a ozáření.

Rozdělení spočívá v objemovém naplnění injekčního zařízení (obr. 11 až 16), například pomocí rotačního pístu ze stříkačky směsi. Vyrobený polotuhý prostředek se klinicky zkouší na zdravých dobrovolnících intramuskulárně (obr. 25).

Lze tak získat místní prostředek působící jeden měsíc. Koncentrace a množství těsta určují dobu a intenzitu místní difuze.

#### Příklad 4

Porovnání matricové formy se 20 % účinné látky s formou nematricovou formou s 52 % účinné látky

Smísí se velmi rozpustná sůl acetátu triptorelinu (AT) s PLGA (75:25) s molekulovou hmotností větší než 100 000 a s vnitřní viskositou 1 dl/g v chloroformu, nepodléhající ztrátě hmoty hydrolýzou, se schopností řídit uvolňování účinné látky z matrice po dobu jednoho měsíce.

Připraví se směsi se 20 % (před perkolací) a s 52 % účinné látky v PLGA. Tyto směsi se protlačí na implantáty pro ověření uvolňování in vitro při teplotě 37 °C v 10 ml fyziologického séra bez míchání.

Implantáty se 20 % účinné látky uvolní pouze 4 % celkové dávky za dva dny a pouze 6,7 % za 36 dní, bez ztráty hmoty polymeru, která způsobuje uvolňování účinné látky J36 a J60 (obr. 26). Implantáty s 52 % účinné látky uvolní 66 % celkové

dávky za dva dny a 90 % za měsíc (obr. 27).

#### Příklad 5

Porovnání matricové formy a nematricové formy s nerozpustnou solí triptorelinu (pamoát triptorelinu)

Připraví se dva prostředky obsahující pamoát triptorelinu a PLGA (50:50), první se 40 % a druhý s 52 % účinné látky.

Na modelu uvolňování in vitro se porovná uvolňování těchto dvou prostředků (špatná rozpustnost účinné látky vyžaduje objem suspence 100 ml). Přes špatnou rozpustnost účinné látky je patrné uvolňování matricové formy se 40 % (obr. 28). Při 52 % (obr. 29) je uvolňování již v podstatě nezávislé na matrici.

Fungování účinné látky v porovnání s PLGA in vitro v matricovém a nematricovém modelu nezávisí tedy na rozpustnosti její soli.

#### Příklad 6

Makroskopický rozdíl způsobu působení mezi prostředkem matricovým a nematricovým

Matricový prostředek podle příkladu 4, PLGA 75:25 - acetát triptorelinu (80 %:20 %) v nedispergované formě po 10 dnech ve fyziologickém prostředí in vitro obsahuje prakticky veškerou svou účinnou látku; vzhled je průstvitný se zvětšením průměru a se zmenšením délky v závislosti na čase 0 (obr. 30), což znamená smrštění matrice PLGA.

Nematricové prostředek PLGA 75:25-acetát triptorelinu (48%:

52%) za stejných podmínek po 10 dnech je prakticky úplně prost účinné látky. Nepodleh l změně průměru ani délky (obr. 31).

Účinná látka tedy vymizela z nematricové kostry PLGA. V tomto případě je účinná látka úplně prost fyzikálně chemických změn polymeru. PLGA zůstává nezměněna v průběhu uvolňování účinné látky.

#### Příklad 7

Porovnání nematricové formy (52 % acetátu triptorelinu) a nematricové formy se 70 % a 80 % acetátu triptorelinu

Ve stejném modelu uvolňování in vitro jako podle příkladu 4 se porovnávají tři nematricové formy se stejnou dávkou 9 mg. Výsledky uvolňování během jednoho dne (obr. 32) ukazují podobnost fungování těchto tří prostředků. Dosažená hodnota uvolňování in vitro je úměrná C.L. To dokládá úlohu účinné látky a jejího celkového množství při fungování nematricových prostředků.

#### Příklad 8

Porovnání uvolňování nematricových prostředků s 52 % dávkou 6 mg a 9 mg in vitro

Připraví se dva prostředky se stejným PLGA 75:25 o molekulové hmotnosti vyšší než 100 000 a s C.L. 52 % acetátu triptorelinu (AT). Tyto dva prostředky se kontrolují in vitro, první s dávkou 9 mg (52 % AT při jejím obsahu 9 mg) a druhý s dávkou 6 mg (52 % AT při jejím obsahu 6 mg). Výsledky (obr. 33) ukazují rozdílnou kinetiku uvolňování dávky účinné látky.

#### Příklad 9

Porovnání matricových prostředků s 52 %, 70 % a 80 % účinné

látky (acetátu triptorelinu) testem in vivo u kryš

Podkožně se injektují dvě dávky implantátu s 52 % účinné látky, jedna dávka se 70 % účinné látky a jedna dávka se 80 % účinné látky čtyřem skupinám 12 kryš. Čtyři zvířata z každé skupiny se usmrtí při J1, J4 a J19. Implantáty se rekuperují a chromatografií HPLC se zjišřuje zbytkové množství účinné látky.

Výsledky na obr. 34 vykazují mezi J0 a J19 zbytková množství implantátů v procentech. Je patrná obdobnost ve snižování procenta zbytkového množství účinné látky prostředků s 52 %, 70 % a 80 % účinné látky.

Obr. 35 objasňuje zbytkové množství čisté účinné látky v mg. Je patrné, že na rozdíl od zkoušek in vitro po 19 dnech zůstává v průměru významné a ekvivalentní množství účinné látky v implantátech s 52 % a v implantátech se 70 % a 80 %.

Před usmrcením zvířat se vzorky plasmy zvířat odeberou před usmrcením a výsledky se zjišřují analysou RIA.

#### Příklad 10

Farmakokinetický výsledek matricového prostředku (20 % účinné látky) a nematricového prostředku (52 % účinné látky) u psa

Intramuskulárně se injektují prostředky se 20 % a s 52 % acetátu triptorelinu dvěma skupinám po šesti psech s celkovými dávkami 3 a 6 mg čistého triptorelinu a sleduje se kinetika analysou RIA vzorků plasmy a dynamická účinnost s dávkami testosteronu (obr. 36 a 37). Výsledky ukazují aktivitu uvolňování během alespoň tři měsíců alespoň ve dvou případech.

Kinetika prostředku se 20 % ukazuje klasický profil

(s vrcholem a odrazem). Kinetika s 52 % není srovnatelná s kinetikou klasických prostředků PLGA nýbrž s psoudo řádem 0 bez vrcholu a odrazu.

#### Příklad 11

Farmakokinetické výsledky nematricového prostředku se 70 % účinné látky u psa

Prostředek používající stejnou PLGA a stejnou účinnou látku jako prostředek s 52 % účinné látky (příklad 10) se zkouší se 70 % a se 30 % PLGA.

Tento prostředek se injektuje intramuskulárně psovi v celkové dávce 9 mg čistého Triptorelinu. Sleduje se kinetika analýsou RIA vzorků plasmy (obr. 38A) a dynamická účinnost s dávkami testosteronu (obr. 38 B).

Výsledky dobře ukazují aktivitu uvolňování během nejméně tří měsíců jako u prostředku s 52 % účinné látky s tím jediným rozdílem, že se zvyšuje míra uvolňování v závislosti na změně celkové dávky.

Obsah účinné látky 52 % až 70 % neovlivňuje ani trvání ani profil a míra uvolňování závisí dobře na celkové injektované dávce (obr. 39)

#### Průmyslová využitelnost

Výroba farmaceutických retardovaných prostředků s vysokou koncentrací účinné látky vhodných pro terapeutické ošetřování přímo v napadeném místě organismu.

PETR KALENSKÝ  
ATTORNEY AT LAW

P A T E N T O V É   N Á R O K Y

1. Použití tuhého prostředku nebo polotuhého prostředku k implantaci nebo k zavedení na přesné místo působení v organismu, přičemž prostředek obsahuje alespoň jednu účinnou látku, je schopen zůstat v tuhé nebo polotuhé formě v místě působení po určitou dobu, obsahuje omezené množství účinné látky k ošetření cíleného místa organismu a lze ho zavést zařízením sestávajícím z části zaváděné dovnitř pacientova těla, umožňující dodávat prostředek až do místa uložení, z části injektážní nebo zaváděcí do místa uložení, z vyjímací části po injektování nebo zavedení a z části ponechané vně s částmi pro aktivaci funkce zařízení.

2. Použití podle nároku, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se kondicionální zařízení tuhých a polotuhých prostředků umisťují najednou na konec nástroje zavedeného do místa uložení.

3. Použití podle nároku 1 a 2, v y z n a č u j í c í s e t í m , že kondicionální zařízení jsou uspořádána tak, že tuhý nebo polotuhý prostředek má jemný a podlouhlý, zejména válcový tvar.

4. Použití podle nároku 3, přičemž tuhý nebo polotuhý prostředek zaujímá jemný a podlouhlý tvar, v y z n a č u j í c í s e t í m , že průměr kondicionálního zařízení je takový, že tvar prostředku má průměr 0,1 až 2 až 3 mm.

5. Použití podle nároku 4, v y z n a č u j í c í s e t í m , že kondicionální zařízení jsou uspořádána tak, že tuhý nebo polotuhý prostředek má minimální poměr délka/průměr 10.

6. Použití podle nároku 1 až 5, v y z n a č u j í c í s e t í m , že kondicionální zařízení tuhých a polotuhých prostřed-

ků je také polohovacím zařízením k umístění injekce.

7. Použití podle nároku 3 až 6, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zařízení sestává z pístu (14) uvnitř jehly (13) a může být uveden v činnost v trokaru (9) a/nebo v katéttru (12).

8. Použití podle nároku 3 až 6, v y z n a č u j í c í s e t í m, že kondicionální, polohovací zařízení a injekce nesou jehlu (13).

9. Použití podle nároku 8, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jehla (13) jednou uvedená v činnost může být orientována uvnitř zařízení předběžným utvářením nebo pružným předpětím nebo mechanickými prostředky.

10. Použití podle nároku 8, v y z n a č u j í c í s e t í m, že aktivační zařízení umožňuje postupně vysunout jehlu (13) pístem (14) až k jejímu ukosenému konci (13b) k uložení tuhého nebo polotekutého prostředku, navrácení jehly (13) pístem (14) a společné vyjmutí jehly a pístu.

11. Použití podle nároku 10, v y z n a č u j í c í s e t í m, že postupné pohyby aktivačního zařízení jsou řízeny na dálku pomocí dvou odnímatelných dorazů, z nichž první doraz (10) je umístěn v tlačítku (20) souosém s pístem (14) a druhý doraz (15) má tvar pouzdra vloženého mezi vodítko (12) a tlačítko (20).

12. Prostředek určený k umístění v přesném místě uložení v organismu, obsahující alespoň jednu účinnou látku a mající pevnou nebo polotuhou formu setrvávající po určitou dobu v místě a obsahující dávku účinné látky vymezenou pro ošetření v cílené oblasti organismu, přičemž forma prostředku umožňuje její umístění zařízením podle nároku 1 až 11.

13. Prostředek podle nároku 12, v y z n a č u j í c í s e t í m, že má retardační účinek.
14. Prostředek podle nároku 12 a 13, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje nižší dávku účinné látky ve srovnání s obvyklou dávkou k ošetření systemickým způsobem uvažovanou účinnou látkou.
15. Prostředek podle nároku 12 až 14, v y z n a č u j í c í s e t í m, že má jemnou podlouhlou formu, zejména válcovou.
16. Prostředek podle nároku 15, v y z n a č u j í c í s e t í m, že má průměr 0,1 až 2 až 3 mm.
17. Prostředek podle nároku 15 až 16, v y z n a č u j í c í s e t í m, že má minimální poměr délka/průměr 10.
18. Prostředek podle nároku 12 až 17 pevné povahy, schopný deformace v předepnutém stavu do zařízení podle nároku 1 až 11 k novému nabytí své formy in situ.
19. Prostředek podle nároku 12 až 18, v y z n a č u j í c í s e t í m, že je určen k uvolnění účinné látky umístěné v anatomické dutině do které byl zaveden.
20. Prostředek podle nároku 19, v y z n a č u j í c í s e t í m, že má formu určenou k zadržení v anatomické dutině organismu bez nebezpečí přemístění nebo eliminace prostředku.
21. Prostředek podle nároku 20, v y z n a č u j í c í s e t í m, že je předepnut v kondicionálním zařízení a při umístění do místa uložení, nezaujme nepřímý tvar.
22. Prostředek podle nároku 20, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jeho délka a průměr jsou upraveny k zabránění jeho

eliminace nebo přemístění.

23. Prostředek podle nároku 12 až 22, v y z n a č u j í c í s e t í m , že prostředek a účinná látka, kterou obsahuje, jsou upraveny k uvolňování účinné látky v sekretu sliznice.

24. Prostředek podle nároku 12 až 23, v y z n a č u j í c í s e t í m , že dutina nebo sliznice je dutinou nebo sliznicí obličejové části nebo ORL.

25. Prostředek podle nároku 23, v y z n a č u j í c í s e t í m , že sliznice je tracheopulmonární.

26. Prostředek podle nároku 23, v y z n a č u j í c í s e t í m , že sliznice je sliznicí úst, jícnu a žaludku.

27. Prostředek podle nároku 23 až 26, v y z n a č u j í c í s e t í m , že je upraven k umístění na povrch sliznice tak, že účinná látka je dopravována sliznicí.

28. Prostředek podle nároku 23 až 26, v y z n a č u j í c í s e t í m , že je upraven k umístění dovnitř sliznice.

29. Prostředek podle nároku 28, v y z n a č u j í c í s e t í m , že prostředek a účinná látka, kterou obsahuje, jsou upraveny k injektování do podvíčkové sliznice.

30. Prostředek podle nároku 19 až 29, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje kortikoid přizpůsobený k ošetření dutiny, stěny dutiny nebo sliznice, polyposy nosních dutin, alergické nebo nealergické rýmy, středoušních zánětlivých nebo nosních neinfekční míst, zavedením do dutiny horní čelisti, fenoidální nebo frontální, nosní sliznice, ethmoidálních buněk nebo dutiny bubínku.

31. Prostředek podle nároku 12 až 18, v y z n a č u j í c í s e t í m , že prostředek a účinná látka kterou obsahuje jsou upraveny k zavedení intraluminální nebo transluminální injekcí do cévní stěny nebo do jejího okolí.

32. Prostředek podle nároku 31, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se hodí zejména po perkutánní transluminální angioplastice, tím, že obsahuje účinnou látku k prevenci nebo léčbě restenozy.

33. Prostředek podle nároku 32, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje angiopeptid samotný nebo spolu s jinou účinnou látkou, zejména s heparinem.

34. Prostředek podle nároku 12 až 18, v y z n a č u j í c í s e t í m , že prostředek a účinná látka, kterou obsahuje, jsou upraveny k zavedení do nádorové tkáně nebo pod ni k protinádorovému působení.

35. Prostředek podle nároku 34, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje fotocitlivý produkt.

36. Prostředek podle nároku 12 až 18, v y z n a č u j í c í s e t í m , že prostředek a účinná látka, kterou obsahuje, jsou upraveny k intra a peri-aktikulárnímú injektování.

37. Prostředek podle nároku 12 až 36, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje protizánětlivě účinnou látku.

38. Prostředek podle nároku 12 až 36, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje hmotnostně 20 až 100 % účinné látky.

39. Prostředek podle nároku 38, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje hmotnostně 40 až 100% účinné látky.

40. Prostředek podle nároku 38, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje hmotnostně je 50 až 100 % účinné látky.

41. Prostředek podle nároku 12 až 40, v y z n a č u j í c í s e t í m, že účinná látka se spojena s kopolymerním poly-laktidglykolidním excipientem (PLGA).

42. Prostředek podle nároku 41, v y z n a č u j í c í s e t í m, že je ve formě implantátu.

43. Prostředek podle nároku 12 až 42, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje účinnou látku peptidové nebo proteinové povahy.

44. Pevný prostředek s retardovaným účinkem, určený k zavedení do organismu, obsahující alespoň jednu účinnou látku a biologicky odbouratelný excipient, v y z n a č u j í c í s e t í m, že excipientem je kopolymer polylaktidglykolidový (PLGA) a hmotnostní obsah účinné látky je 40 až 100 %.

45. Prostředek podle nároku 44, v y z n a č u j í c í s e t í m, že hmotnostní obsah účinné látky je 50 až 100 %.

46. Prostředek podle nároku 44 a 45, v y z n a č u j í c í s e t í m, že má jemnou a podlouhlou formu o průměru nejvýše 3 mm.

47. Prostředek podle nároku 46, v y z n a č u j í c í s e t í m, že průměr je nejvýše 2 mm.

48. Prostředek podle nároku 46, v y z n a č u j í c í s e t í m, že průměr je řádu 0,1 mm.

49. Prostředek podle nároku 44 až 48, v y z n a č u j í c í s e t í m, že má minimální poměr délka/průměr 10.

50. Prostředek podle nároku 44 až 49, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje účinnou látku peptidové nebo protei-  
nové povahy.

51. Zařízení k implantování a k zavádění pevného prostředku (1,9) nebo polotuhého prostředku (18) obsahujícího účinnou látku podle nároku 12 až 50 do přesného místa uložení v orga-  
nismu, v y z n a č u j í c í s e t í m , že ho tvoří sou-  
částí popsané v nároku 1 až 11 a obsahuje prostředek (1,9,18)  
k vypuzení, obsažený v kondicionálním zařízení.

52. Zařízení podle nároku 51, v y z n a č u j í c í s e t í m , že je upraveno k vložení do trokaru.

53. Zařízení podle nároku 51, v y z n a č u j í c í s e t í m , že je upraveno k vložení do katétru.

54. Zařízení podle nároku 51, v y z n a č u j í c í s e t í m , že je upraveno k vložení do endoskopu.

55. Zařízení podle nároku 51, v y z n a č u j í c í s e t í m , že je upraveno k vložení do nástroje určeného k chirur-  
gickému zásahu.

56. Použití účinné látky k vytvoření prostředku podle nároku 12 až 50.

57. Prostředek s retardovaným účinkem k parenterálnímu podání homogenní směsi účinné látky v nedispergovaném stavu tvořící souvislou fázi, z níž alespoň jedna část je v přímém styku s výměnným povrchem prostředku a s vnějším biologickým prostředí a s biologicky odbouratelným excipientem, v němž je účinná látka obsažena ve hmotnostním množství alespoň v 50% se zřetelem na celkovou hmotnost prostředku, přičemž má retardovaný profil, který je nezávislý na složení excipientu, na mo-

lekulové hmotnosti excipientu nebo na hmotnostním poměru účinné látky k excipientu, přičemž profil uvolňování je v podstatě výhradně závislý na celkovém množství účinné látky obsažené v prostředku.

58. Prostředek podle nároku 57, v y z n a č u j í c í s e t í m, že biologicky kompatibilním biologicky odbouratelným excipientem je polymer nebo kopolymer mléčné a/nebo glykolové kyseliny nebo směsi polymerů a/nebo kopolymerů mléčné a/nebo glykolové kyseliny.

59. Prostředek podle nároku 58, v y z n a č u j í c í s e t í m, že biologicky kompatibilním biologicky odbouratelným polymerem je kopolymer mléčné a glykolové kyseliny (PLGA).

60. Prostředek podle nároku 57 až 59, v y z n a č u j í c í s e t í m, že biologicky kompatibilním biologicky odbouratelným polymerem je kopolymer mléčné a glykolové kyseliny s vnitřní viskositou v chloroformu 1 g na 100 ml vyšší než 0,6 dl/g.

61. Prostředek podle nároku 59 nebo 60, v y z n a č u j í c í s e t í m, že kopolymer mléčné a glykolové kyseliny je hydrofilní povahy.

62. Prostředek podle nároku 57 až 60, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jakmile je umístěn in vitro do fyziologického tekutého prostředí, uvolní téměř všechnu účinnou látku během nejméně jednoho týdne a je-li umístěn subkutánně nebo intramuskulárně in vivo uvolňuje účinnou látku během podstatně delší doby než jeden týden.

63. Prostředek podle nároku 57 až 62, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje směs všech homogenních částí účinné látky a excipientu.

64. Prostředek podle nároku 57 až 63, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvolňování probíhá v samotné fázi difuze účinné látky.

65. Prostředek podle nároku 57 až 64, v y z n a č u j í c í s e t í m, že účinná látka tvoří hmotnostně nejméně 51 %, s výhodou nejméně 60 %, nejlépe 70 % až 99,99 % celkové hmotnosti prostředku a excipient tvoří méně než 50%, s výhodou méně než 49 % a nejlépe méně než 30 % celkové hmotnosti prostředku.

66. Prostředek podle nároku 57 až 65, v y z n a č u j í c í s e t í m, že účinnou látkou je peptid nebo analog peptidu nebo protein, zejména LHRH nebo analog LHRH, zejména triptorelin.

67. Prostředek podle nároku 57 až 66, v y z n a č u j í c í s e t í m, že má válcovou formu s vnějším průměrem rovným nebo menším než 3 mm, s výhodou menším než 1 mm.

68. Prostředek podle nároku 57 až 67 k subkutánnímu nebo intramuskulárnímu injektování.

69. Prostředek podle nároku 57 až 68, v y z n a č u j í c í s e t í m, že je ve formě implantátu.

70. Použití prostředku podle nároku 57 až 69 k přípravě léčiv pro parenterální injektování v suchém stavu.

71. Způsob přípravy prostředku podle nároku 57 až 60, v y z n a č u j í c í s e t í m, že

- se připravuje homogenní směs účinné látky a excipientu, obsahující alespoň 50 % účinné látky,
- směs se slisovává,
- slisovaná směs se protlačuje v roztaveném stavu.

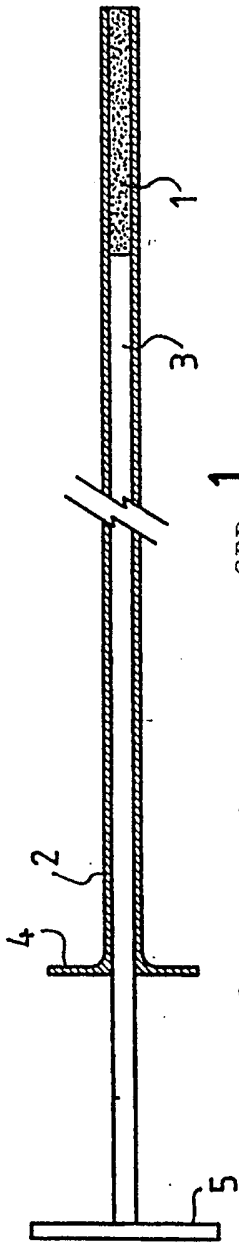
72. Způsob přípravy prostředu podle nároku 12 až 50 a 57 až 69, v y z n a č u j í c í s e t í m, že

- se připravuje homogenní směs účinné látky a excipientu, obsahující alespoň 50 % účinné látky,
- na směs se působí zvýšeným tlakem,
- získané výlisky se drtí a
- uvádí se do formy vhodné k podávání.

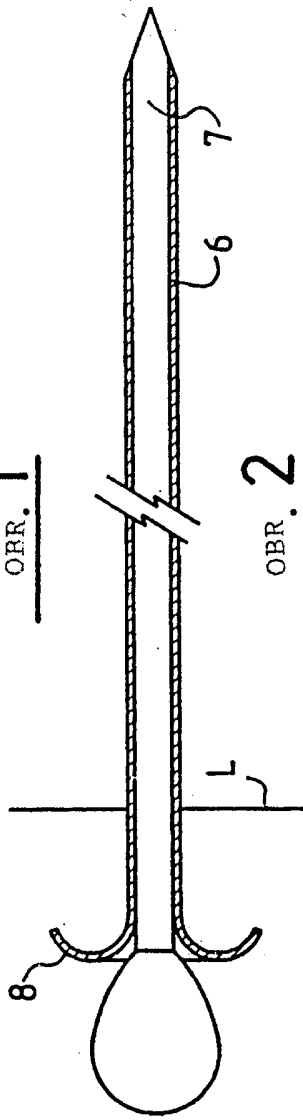
PETI KALENSKÝ  
ATTORNEY AT LAW

*[Faint, illegible text, possibly a stamp or signature]*

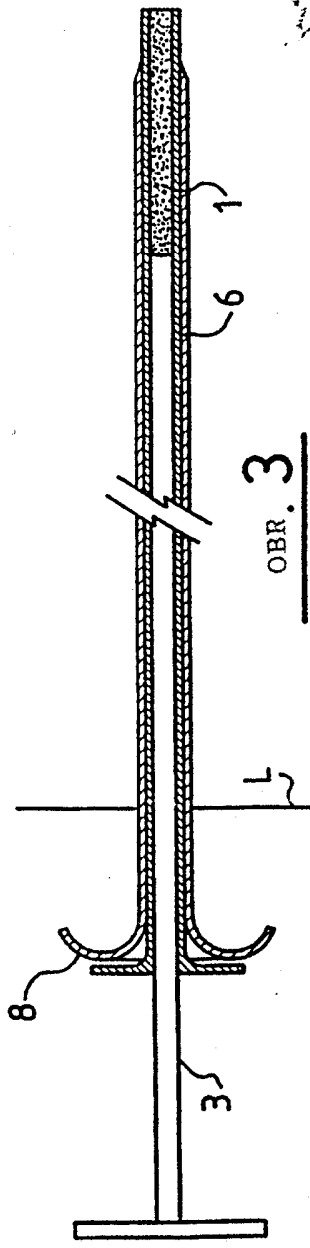
1/21



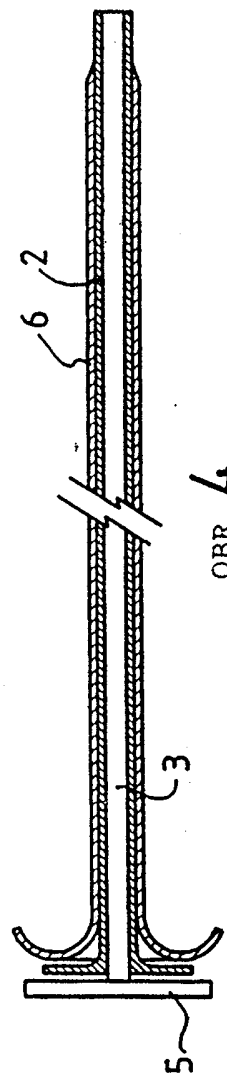
OBR. 1



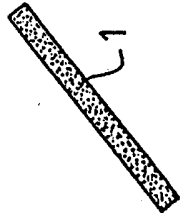
OBR. 2



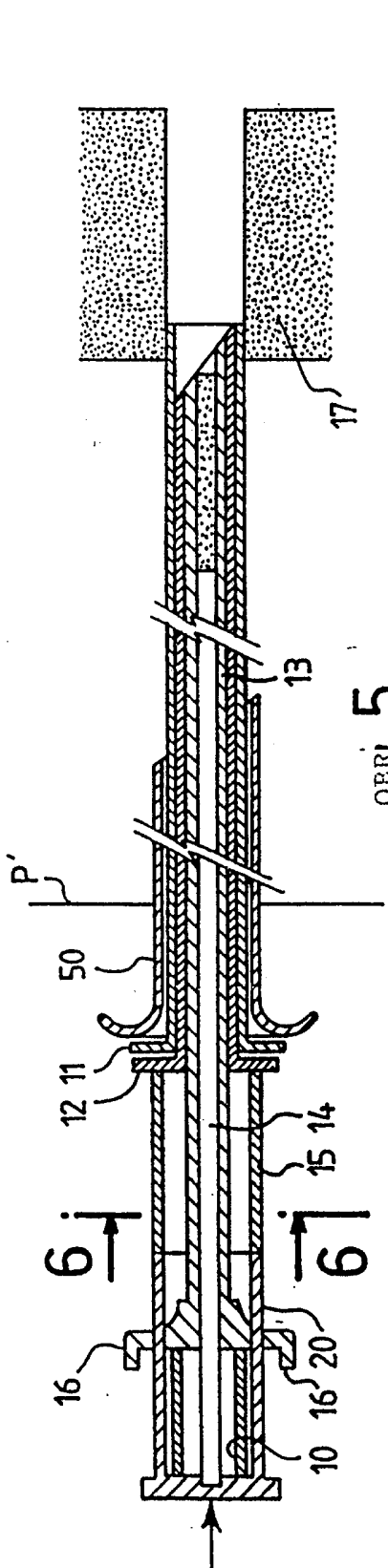
OBR. 3



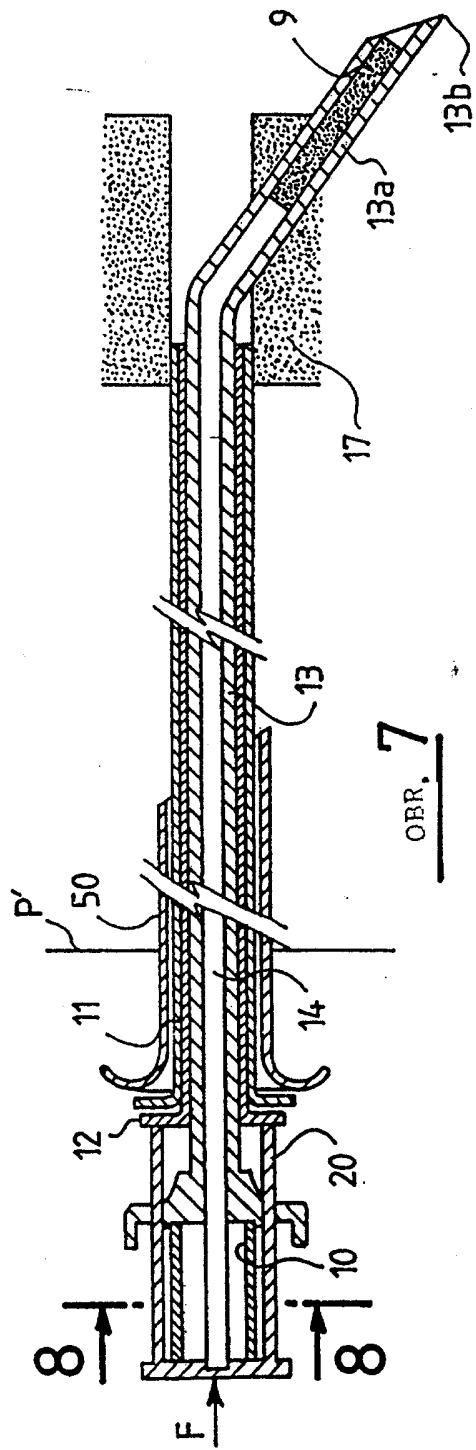
OBR. 4



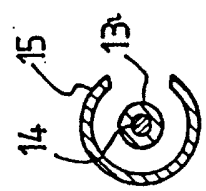
PETRI KALENSKY  
ATTORNEY AT LAW



OBR. 5



OBR. 7



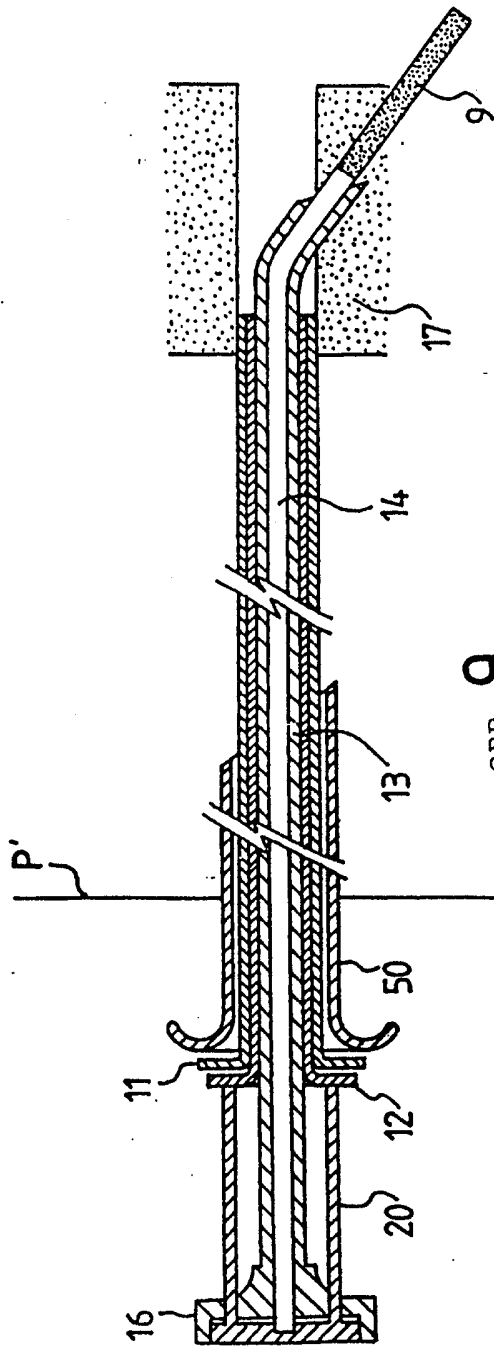
OBR. 6



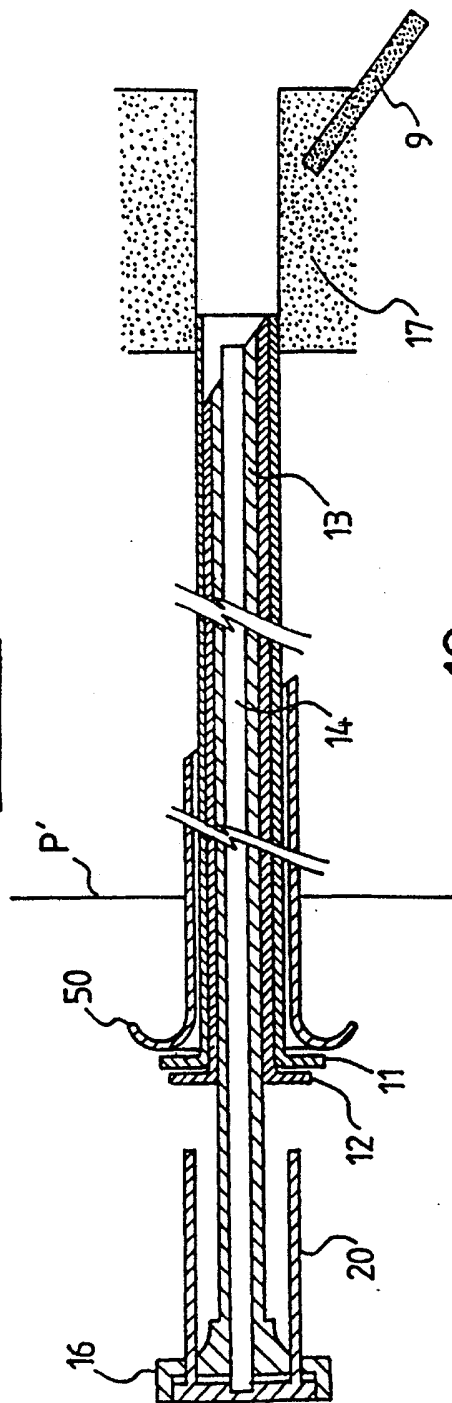
OBR. 8

PETR KALENICKÝ  
ATTORNEY AT LAW

3/21



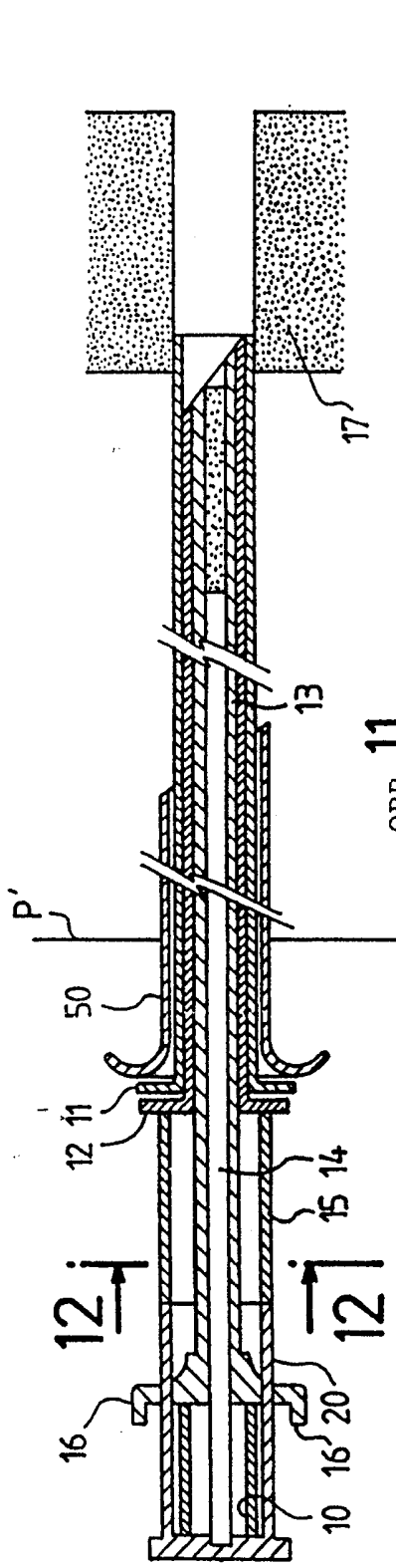
OBR. 9



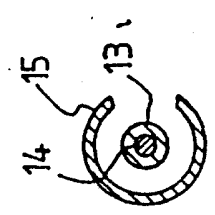
OBR. 10

PETR KALENSKÝ  
ATTORNEY AT LAW

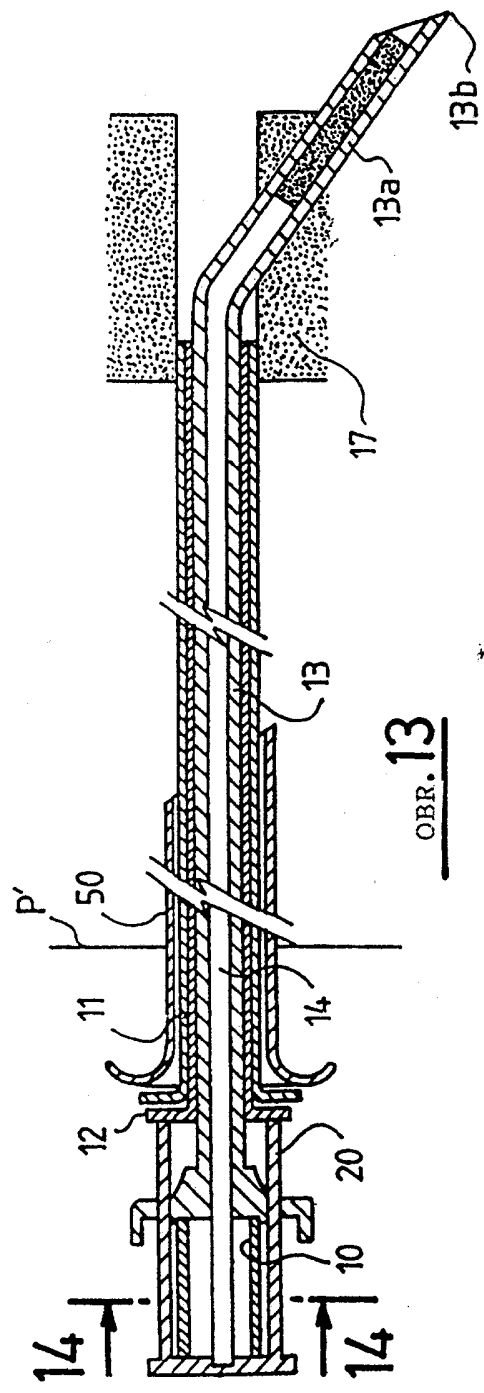
4/21



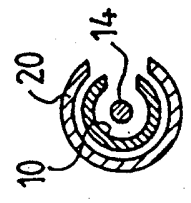
OBR. 11



OBR. 12



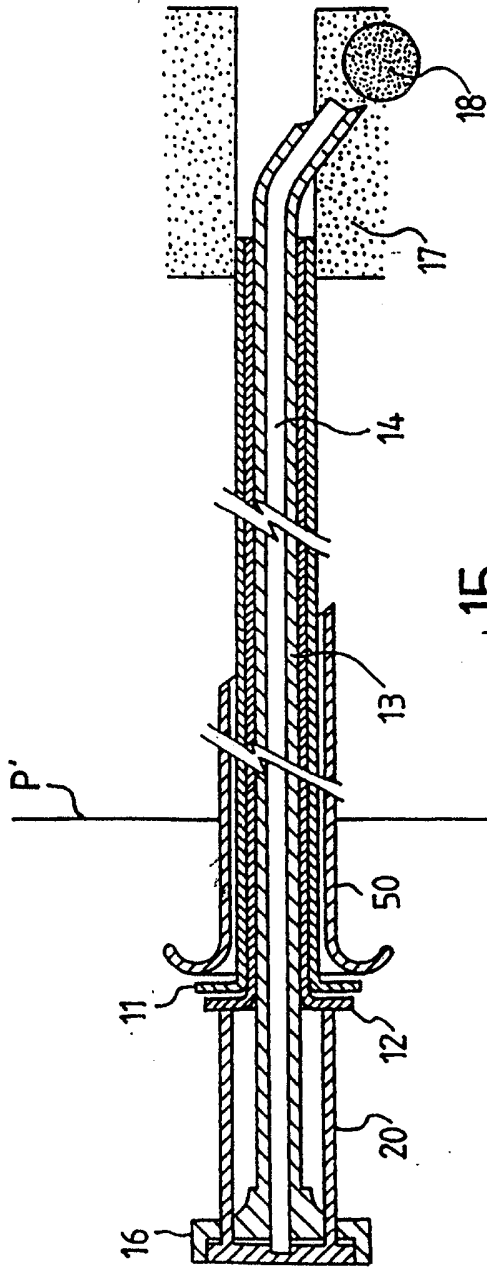
OBR. 13



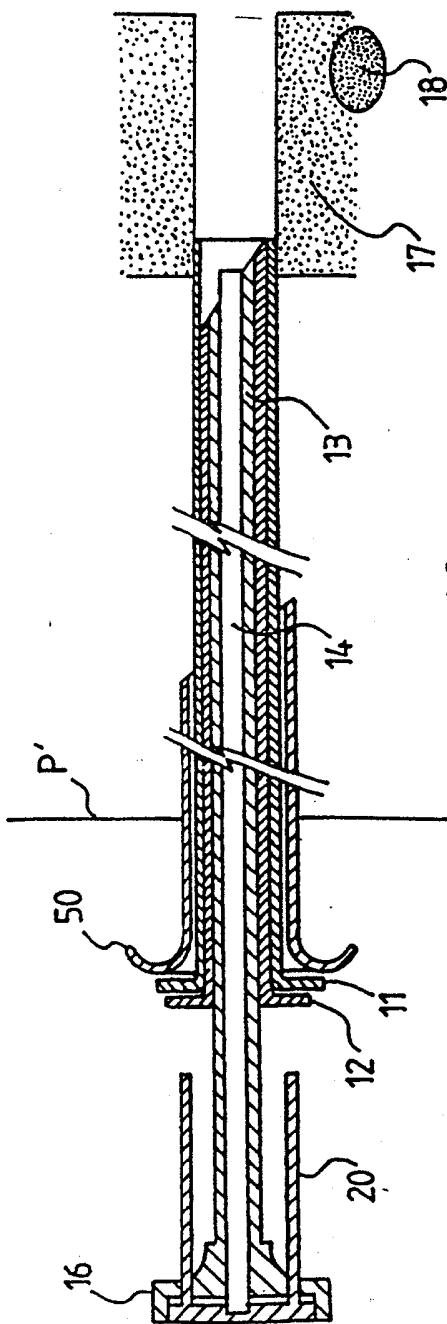
OBR. 14

PETR KALENSKY  
ATTORNEY AT LAW

5/21



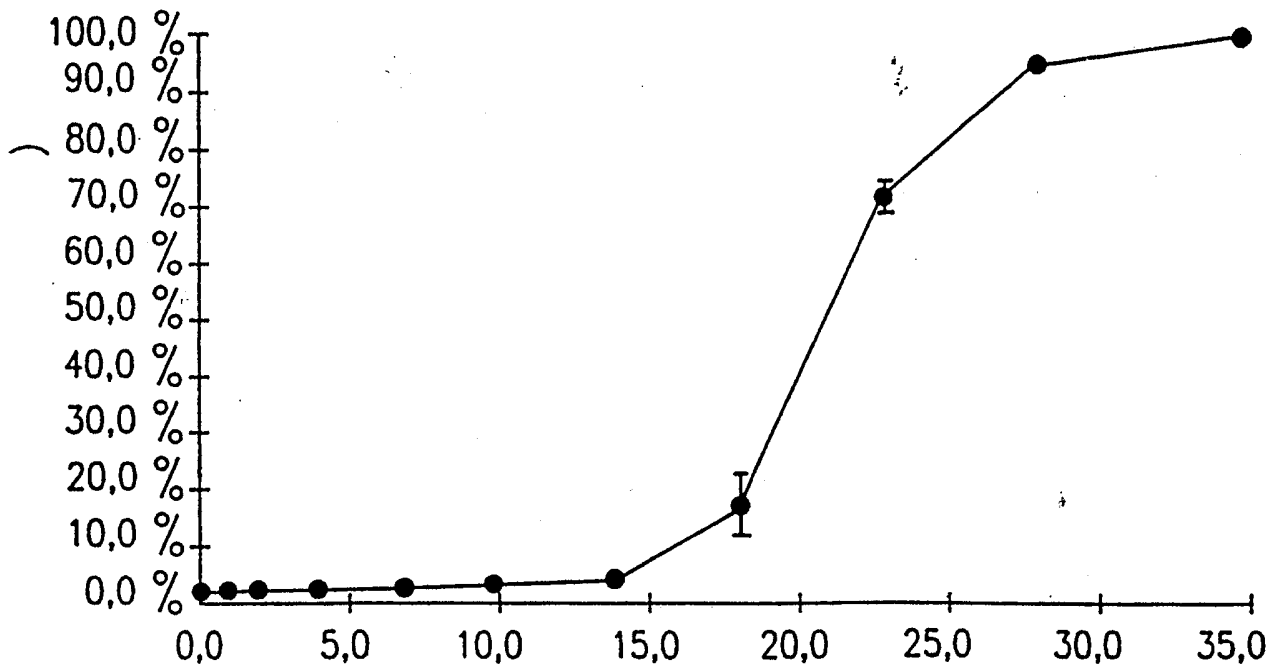
OBR. 15



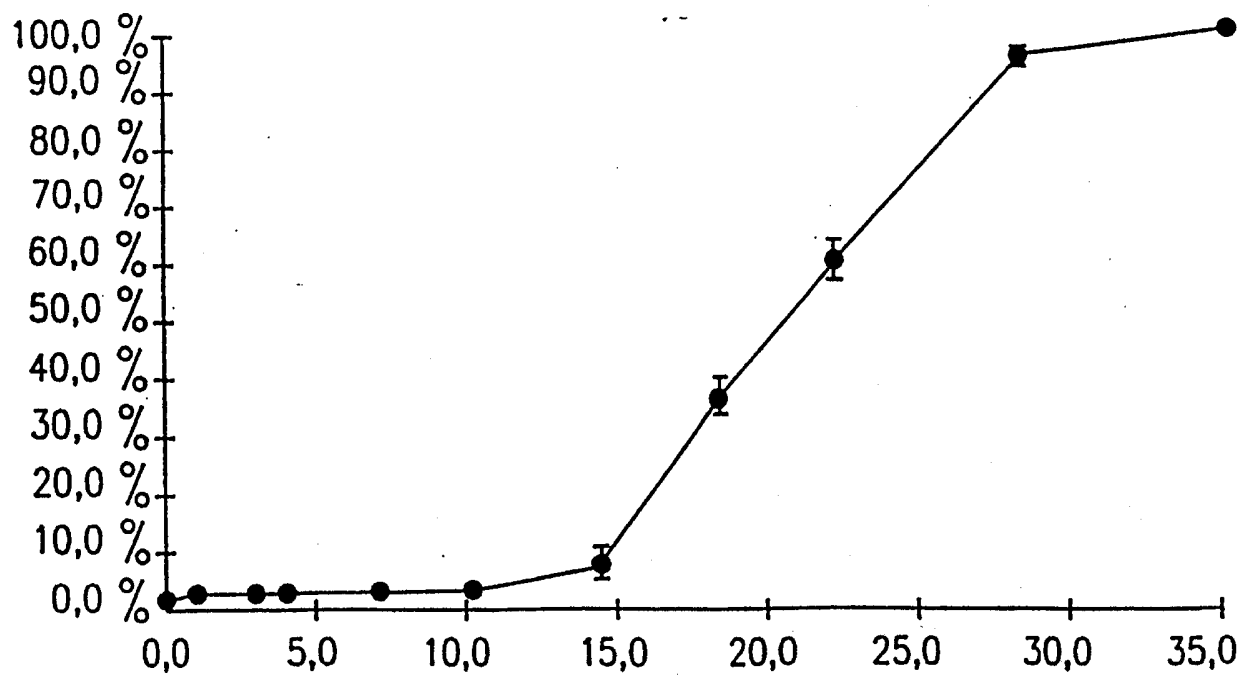
OBR. 16

P. KALENSKY  
ATTORNEY AT LAW

6/21

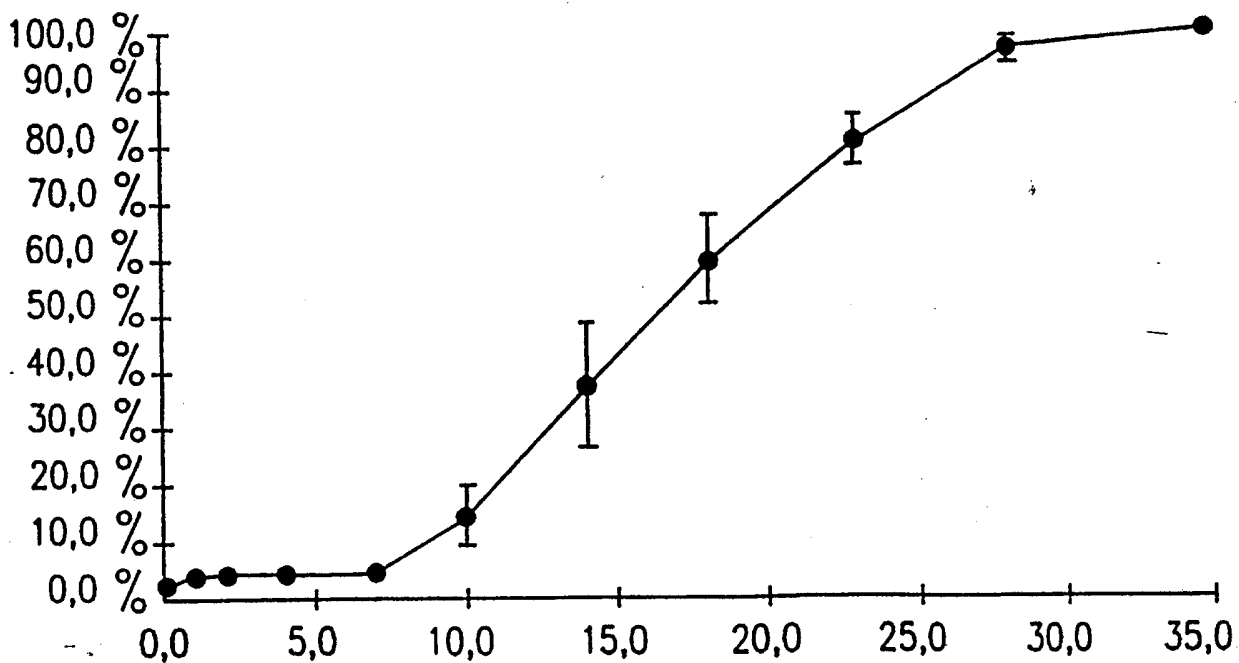


OBR. 17



OBR. 18

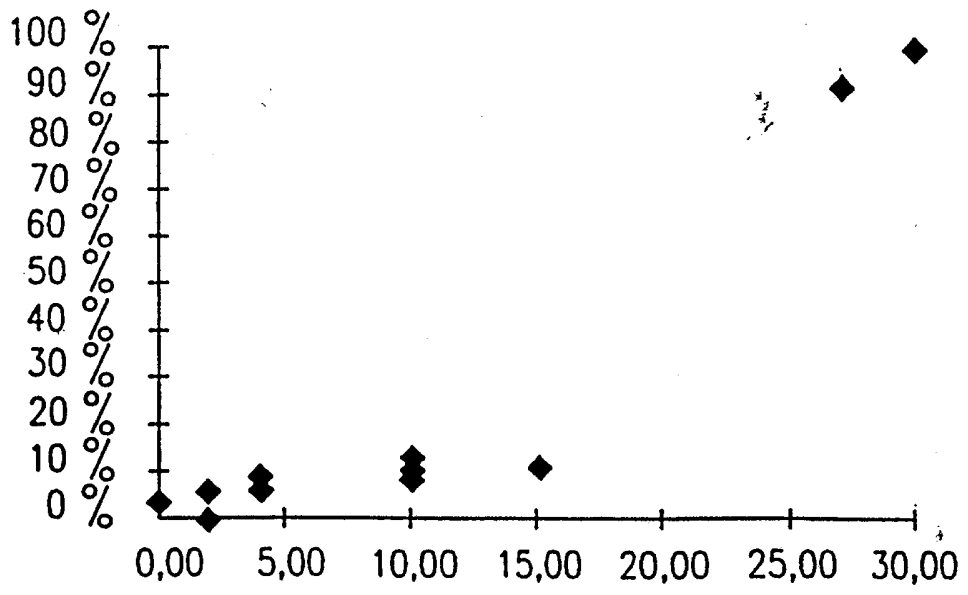
7/21



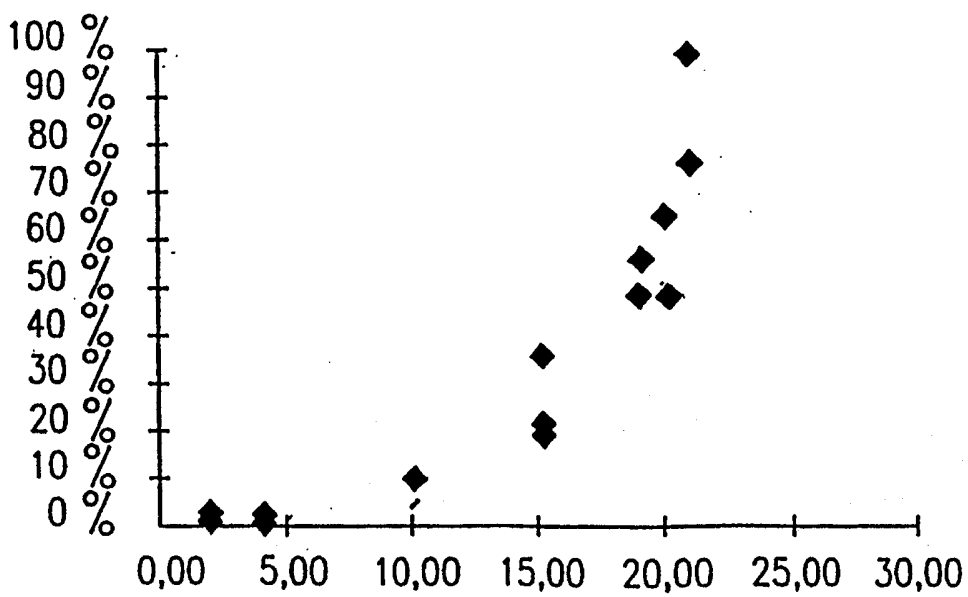
OBR. 19

17.12.99

8/21

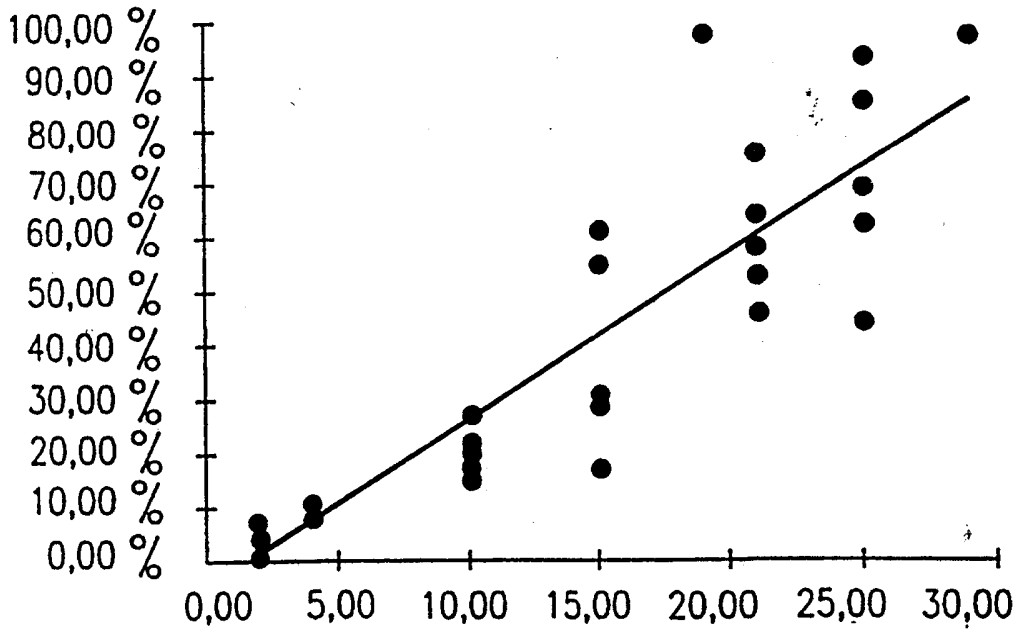


OBR. 20A



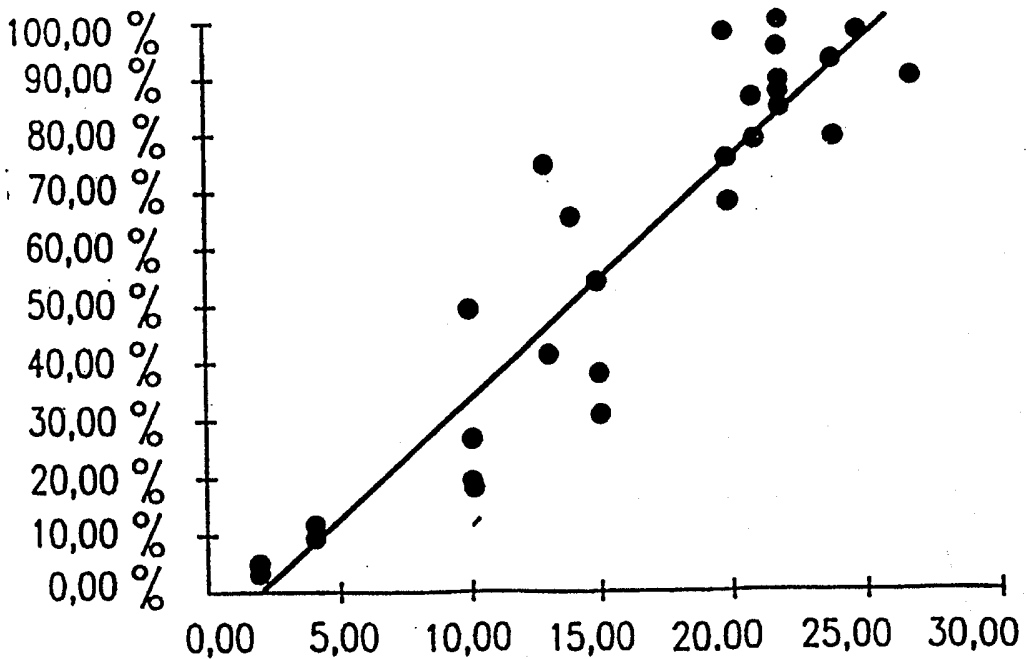
OBR. 20B

9/21



OBR. 21A

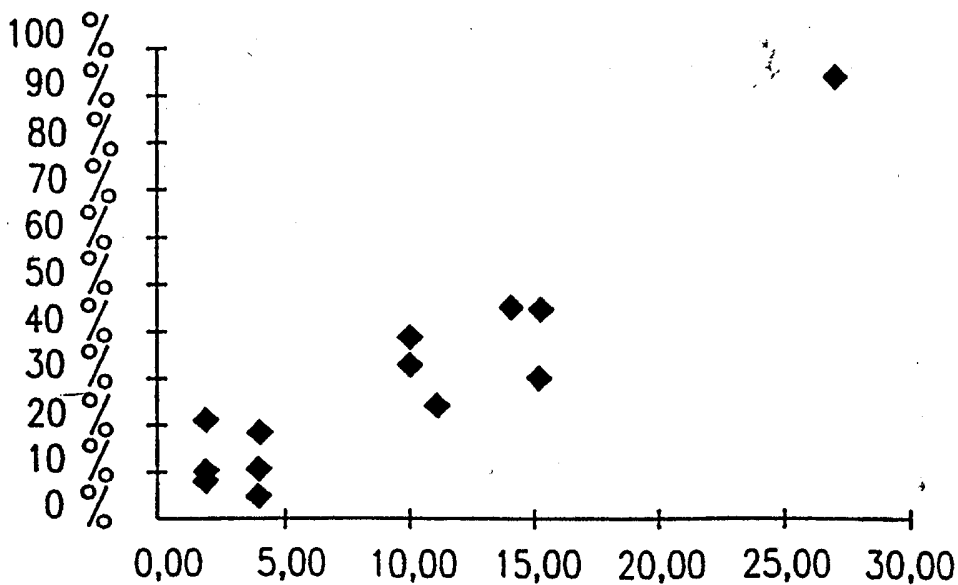
HEZ LE



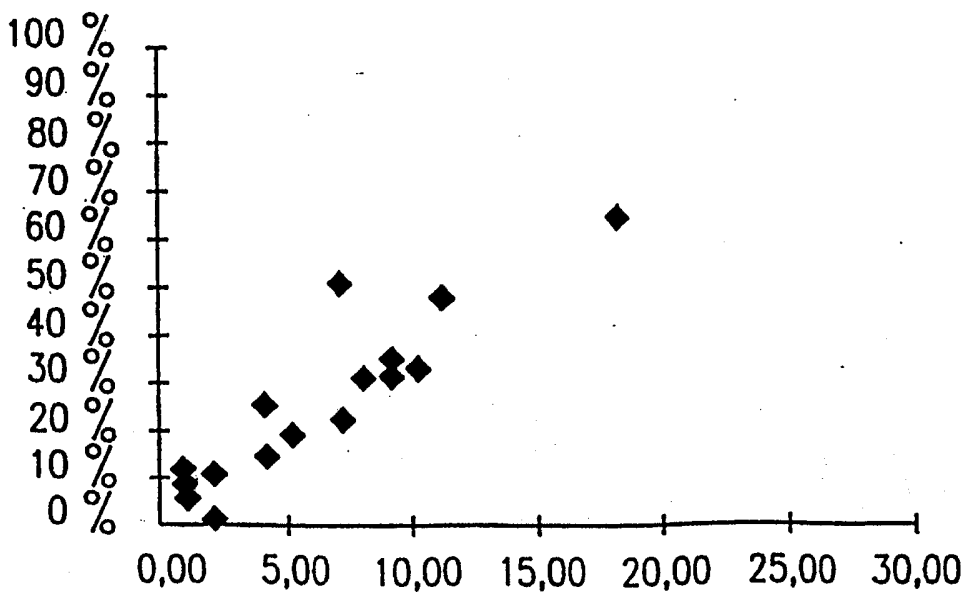
OBR. 21B

17.10.99

10/21

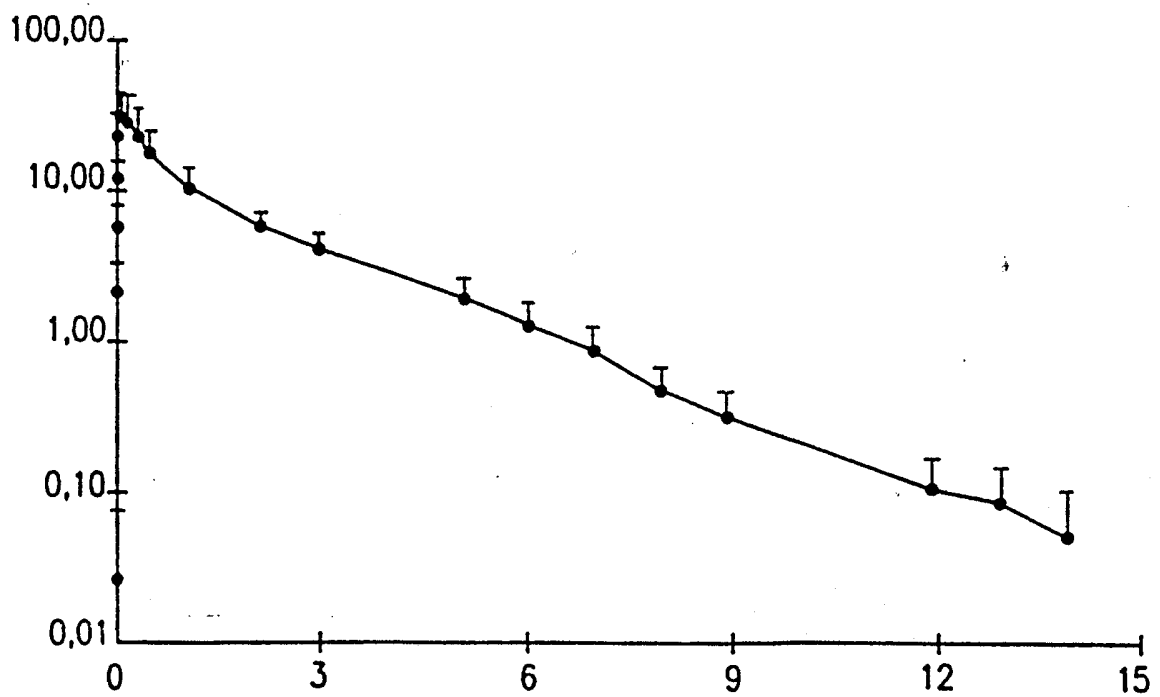


OBR. 22A



OBR. 22B

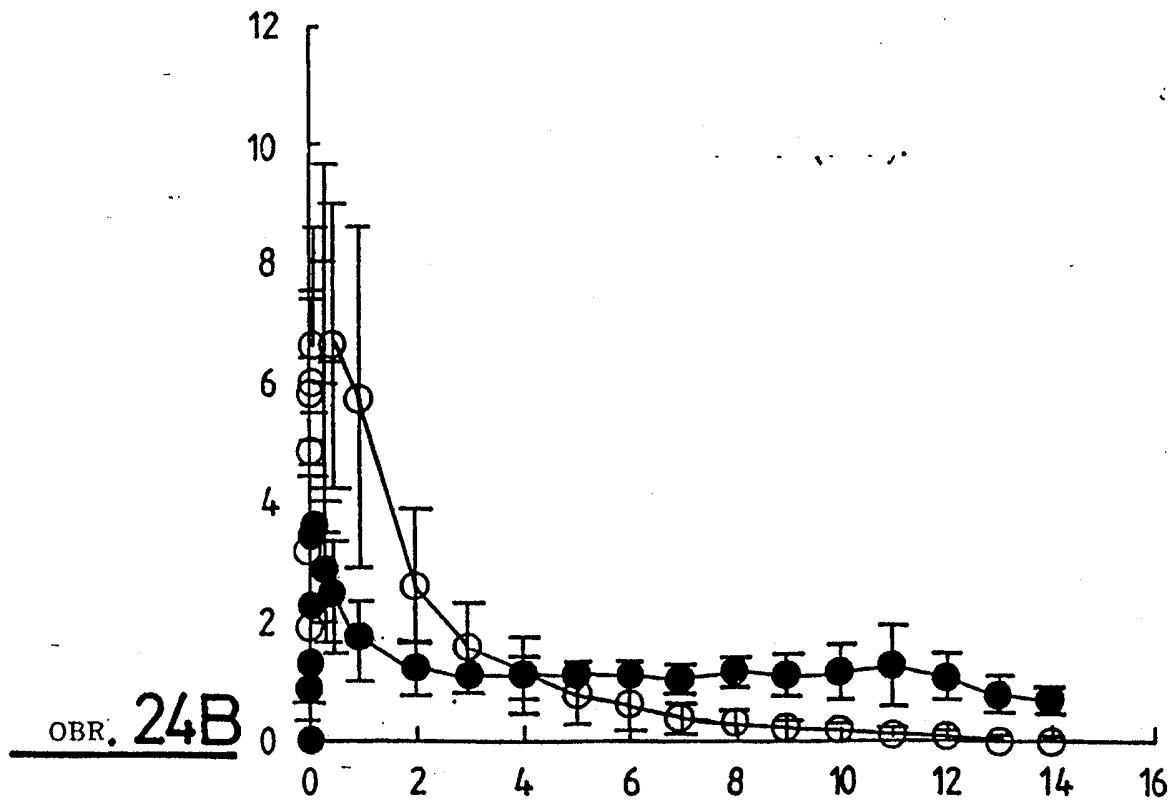
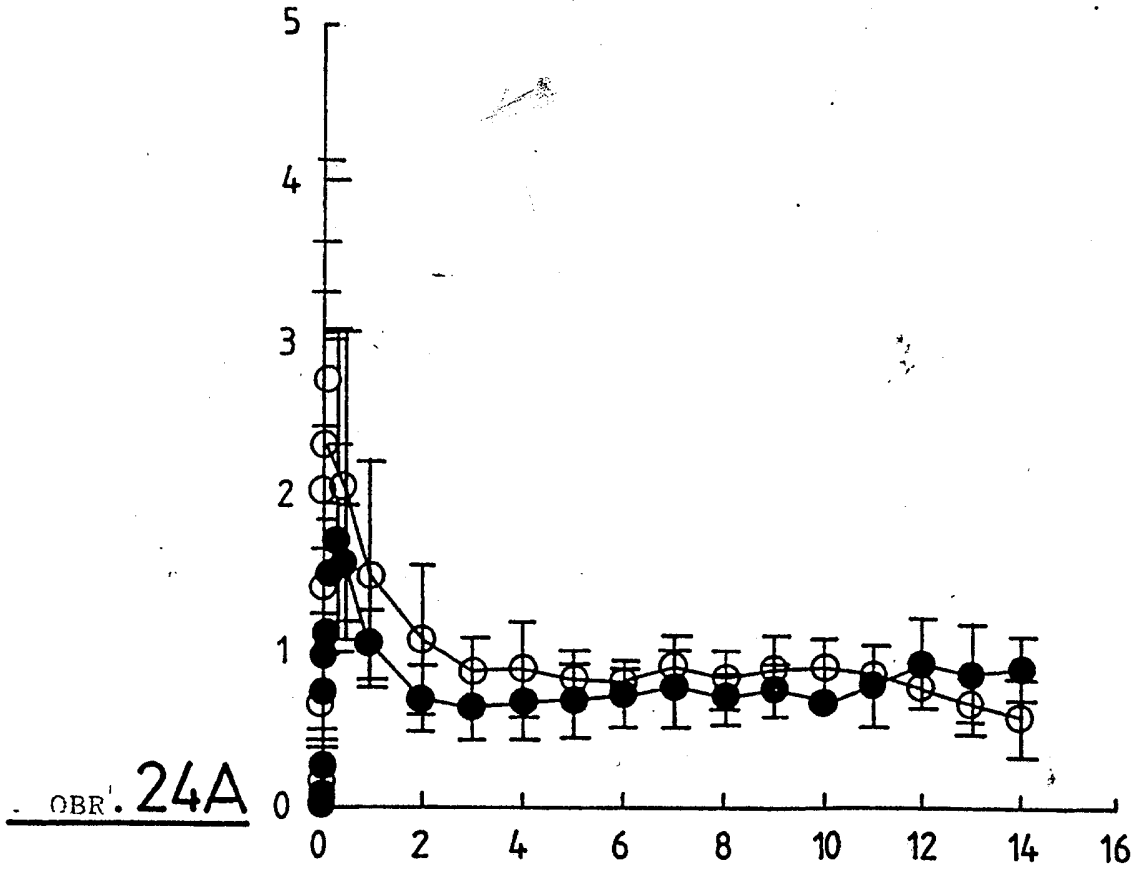
11/21



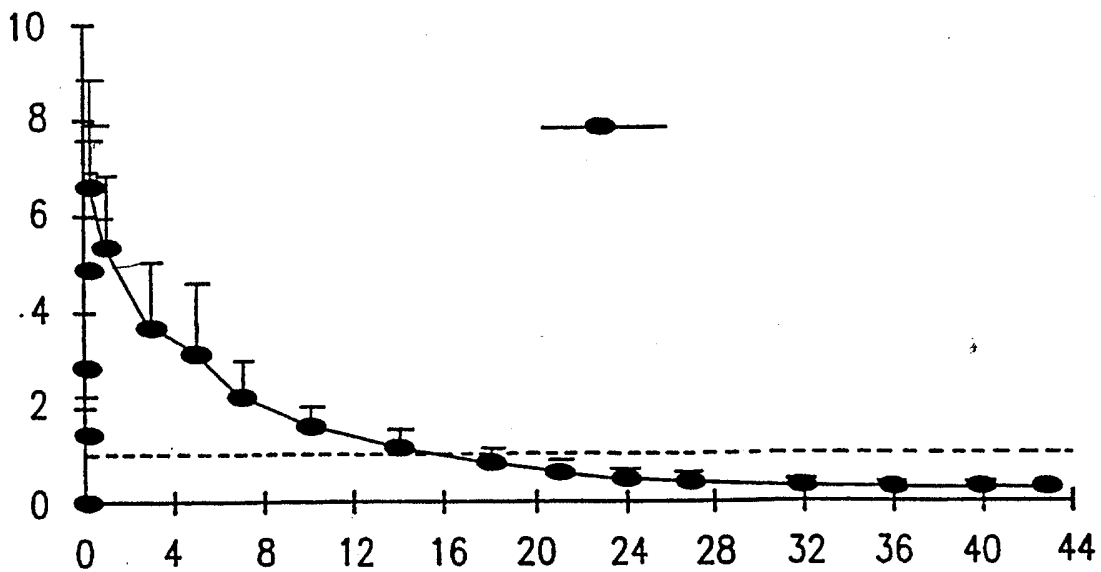
OBR' 23

PETR KALENSKY  
ATTORNEY AT LAW

12/21



13/21

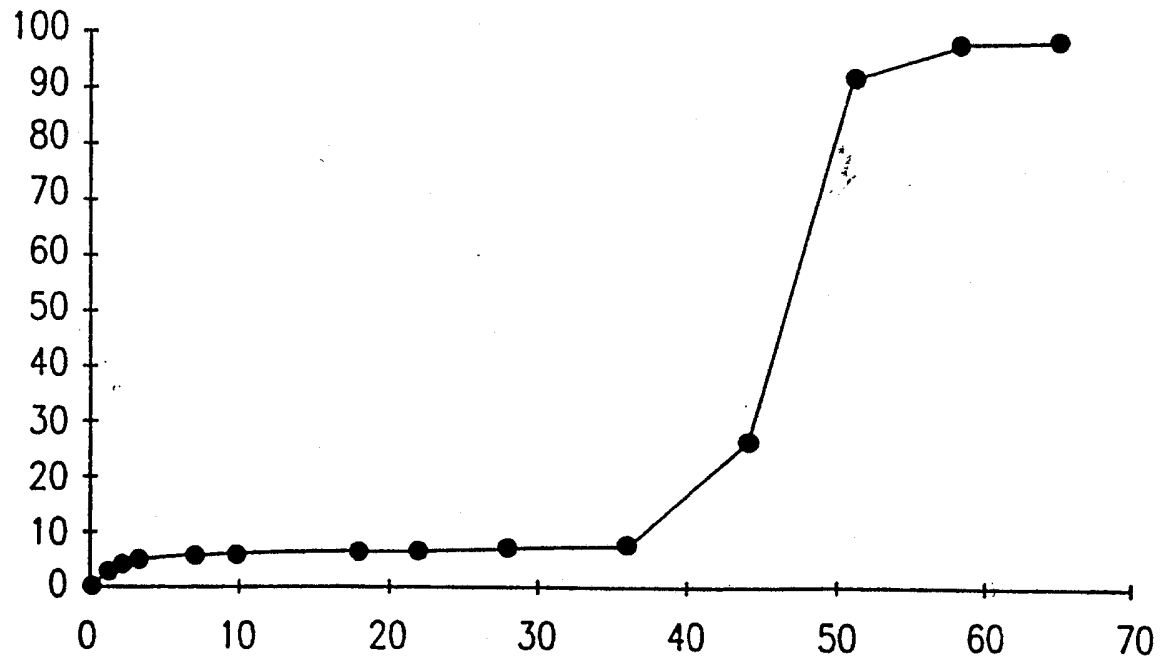


OBR, 25

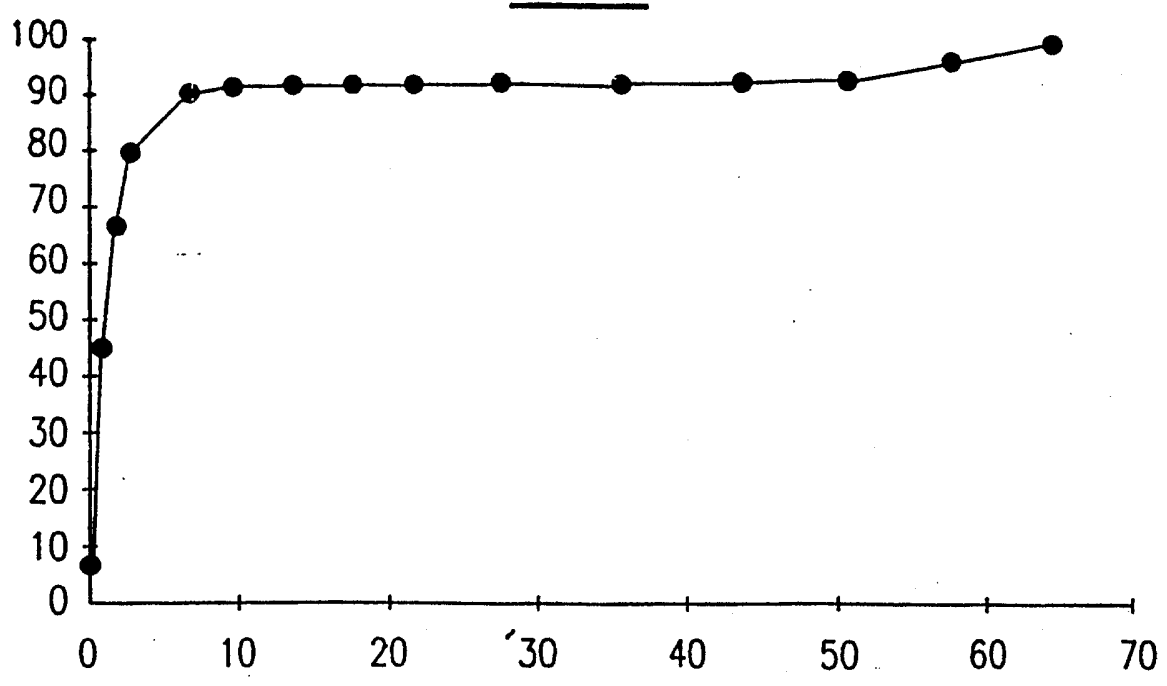
PETR KALENSKY  
ATTORNEY AT LAW

17 10 99

14/21



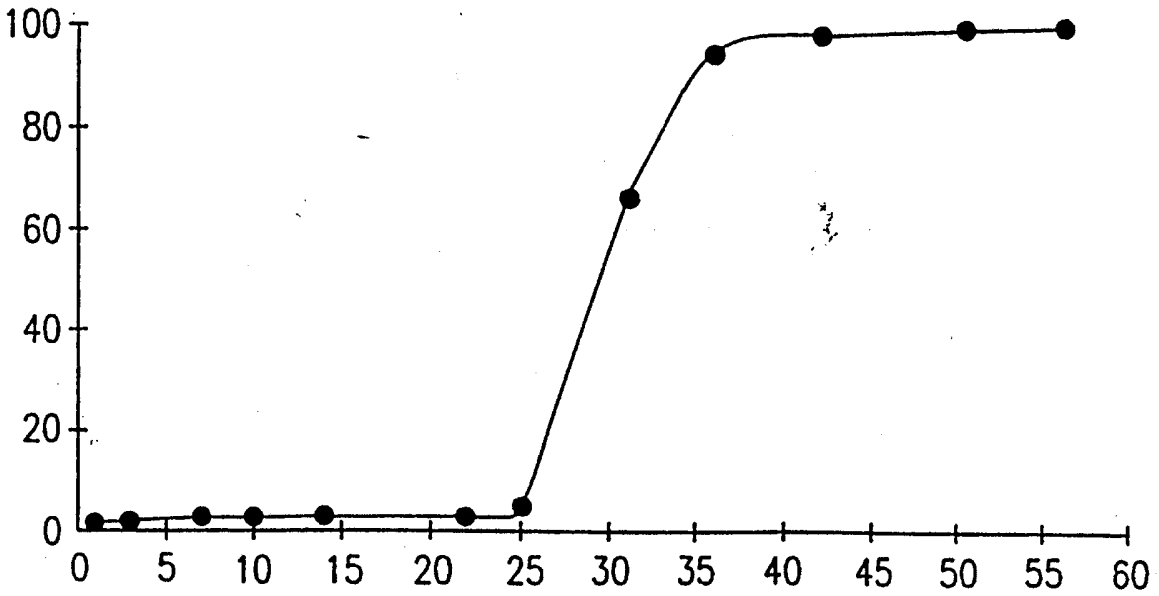
OBR. 26



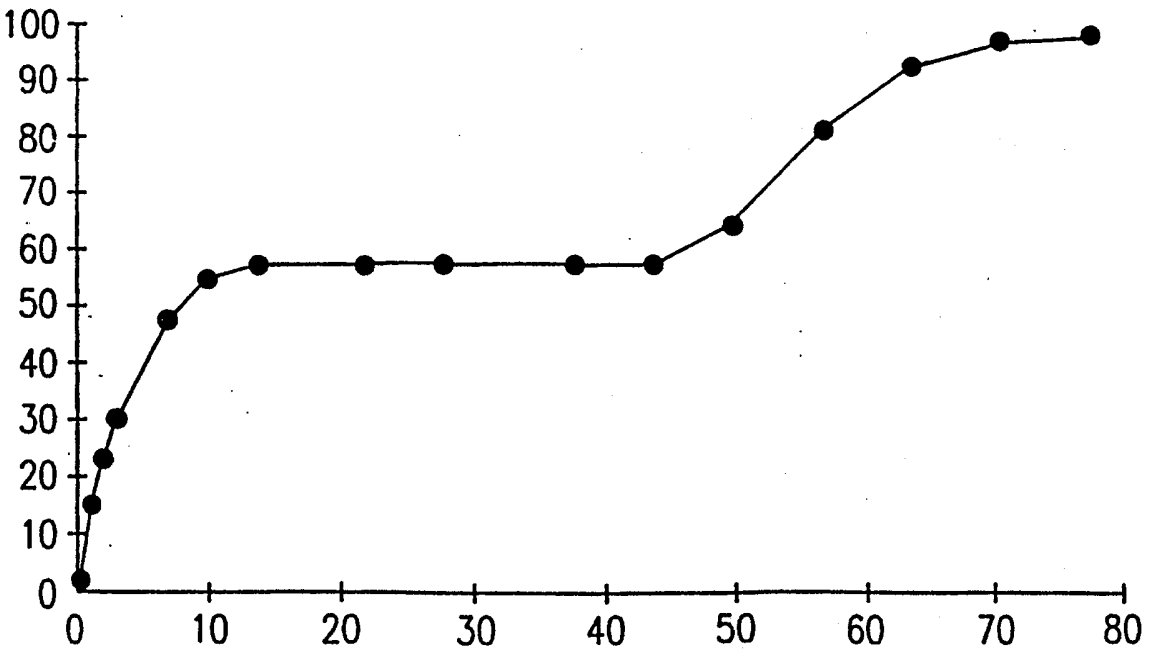
OBR. 27

PETR KALENSKÝ  
ATTORNEY AT LAW

15/21

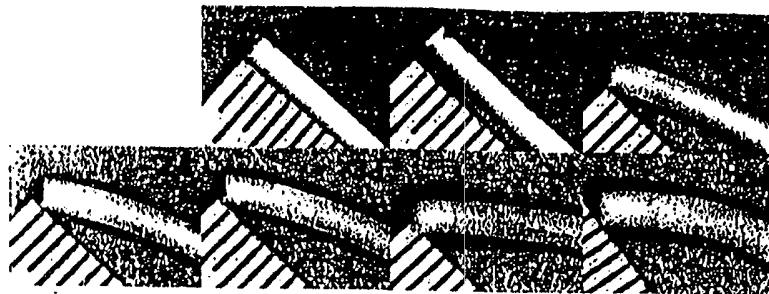


OBR. 28



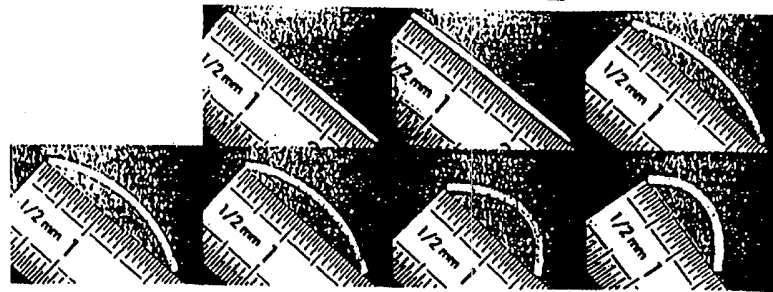
OBR. 29

16/21

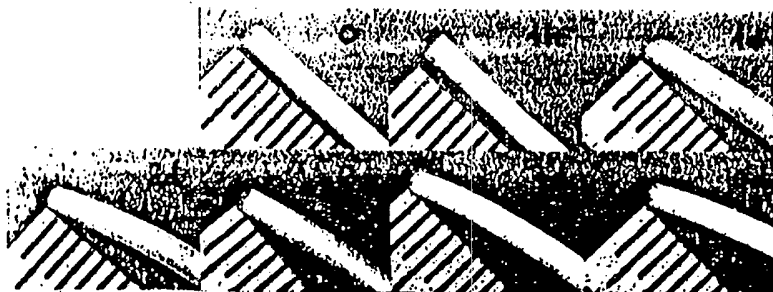


f-0,1h,1j,2j,3j,7j,10j

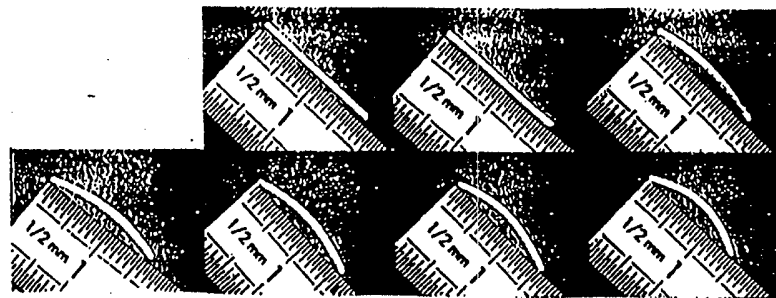
OBR.30



f-0,1h,1j,2j,3j,7j,10j

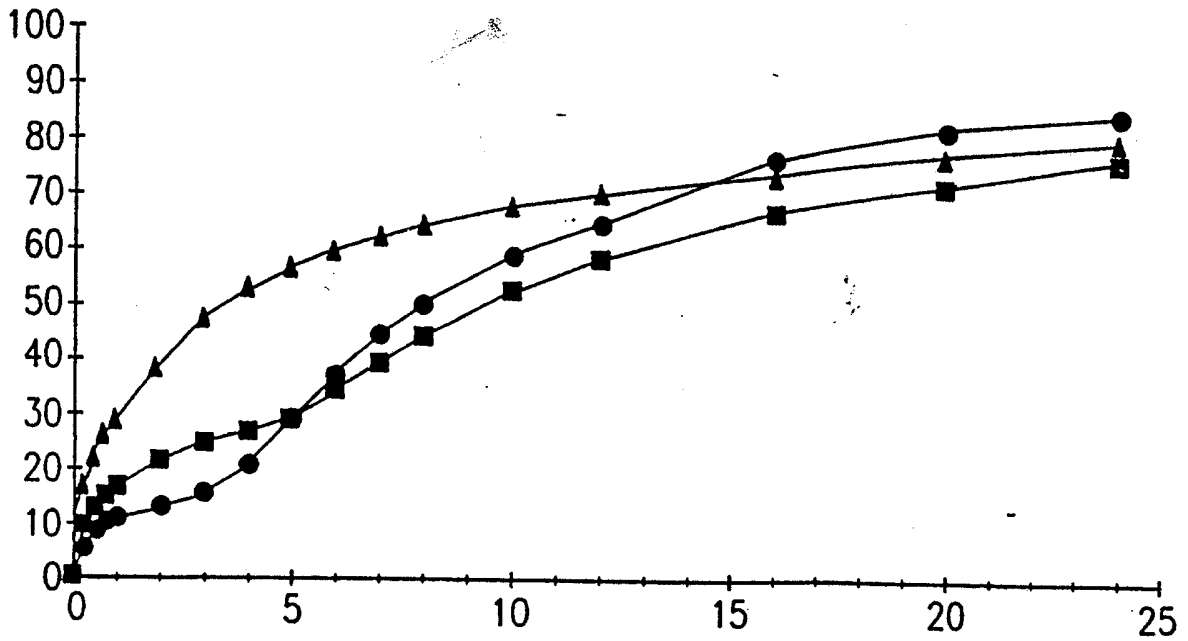


OBR.31

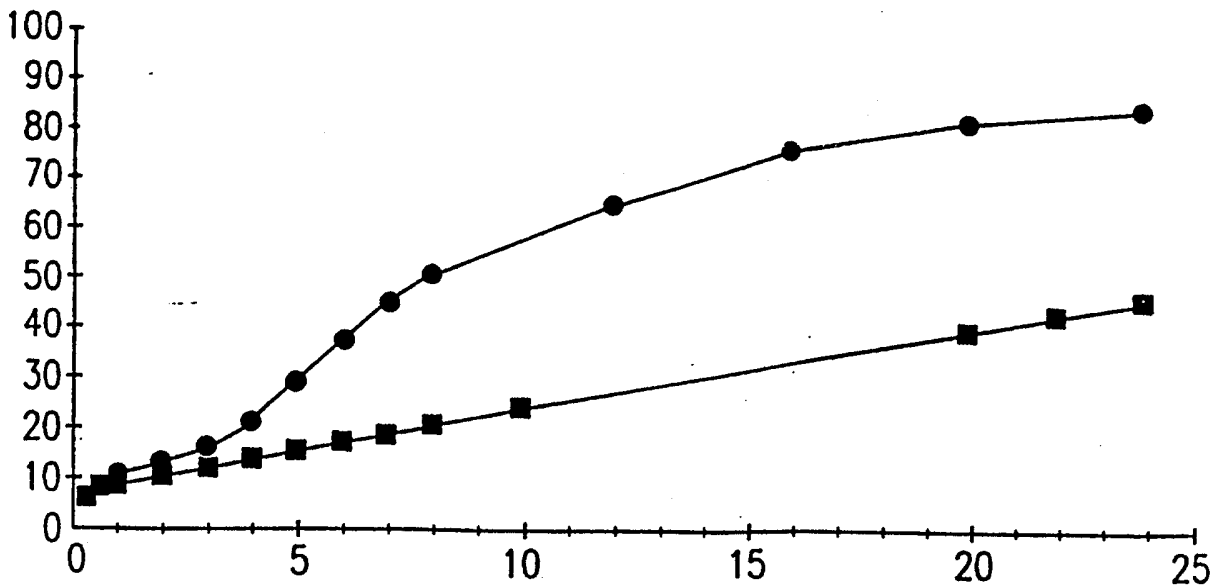


17.10.99

17/21



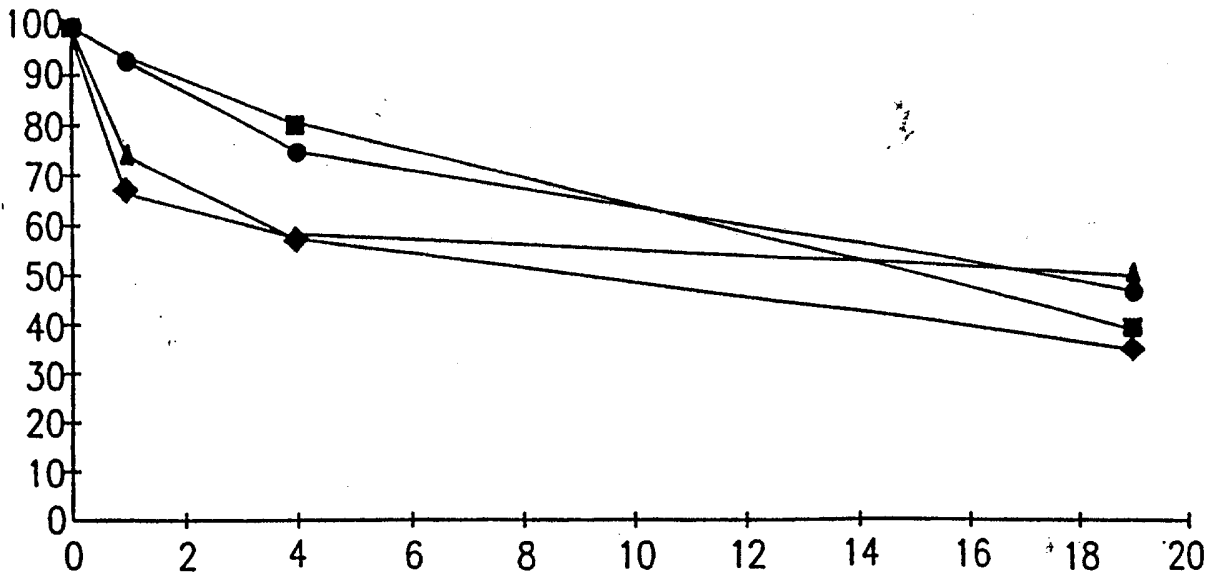
OBR. 32



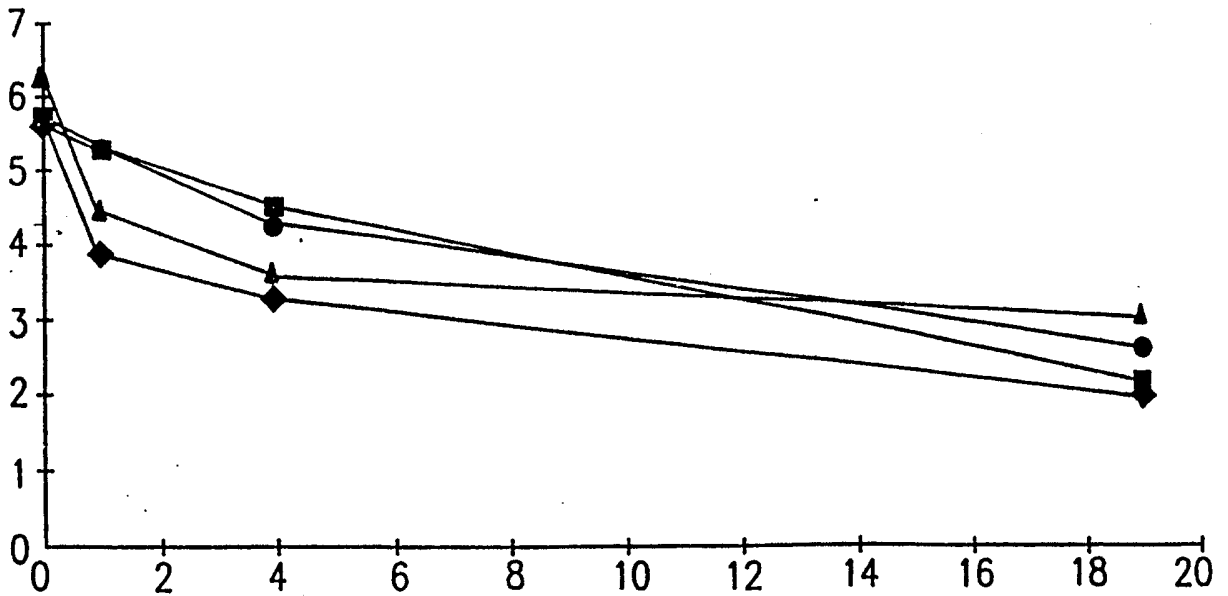
OBR. 33

PETR KALENSKÝ  
ATTORNEY AT LAW

18/21



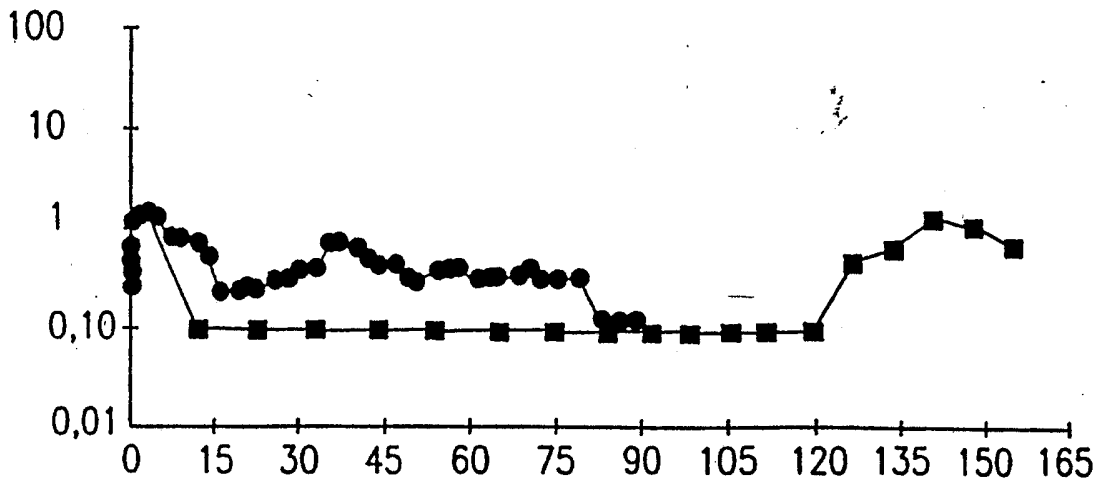
OBR. 34



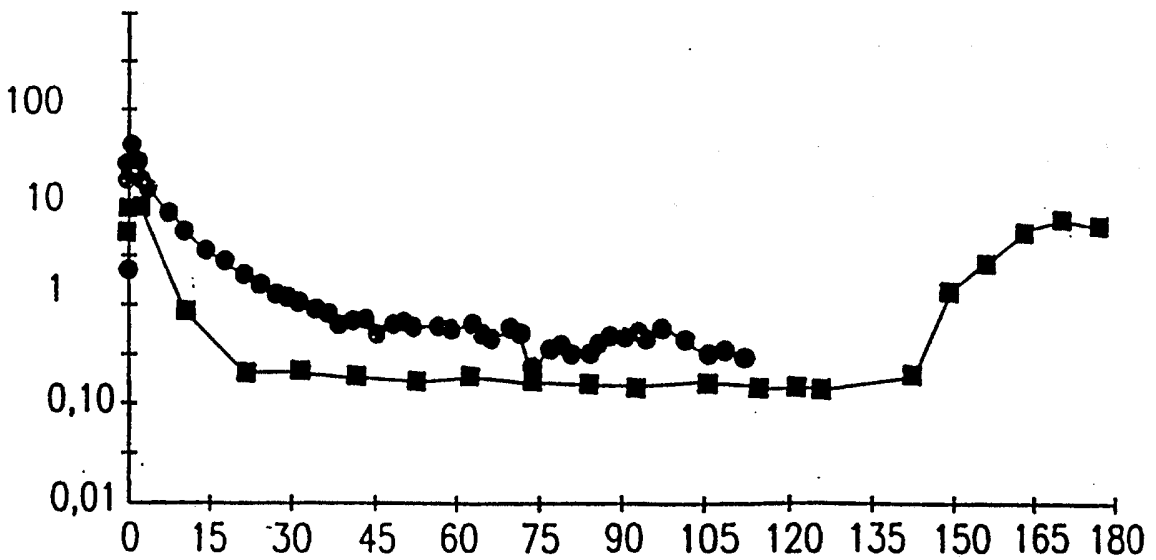
PETR KALENSKÝ  
ATTORNEY AT LAW

OBR. 35

19/21



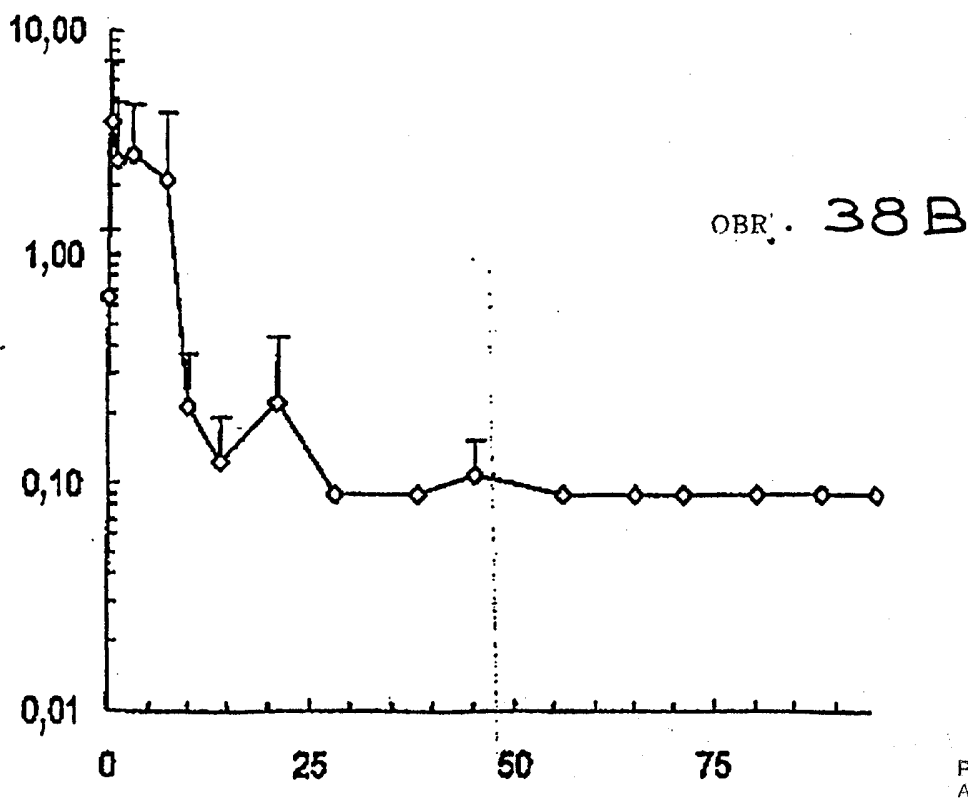
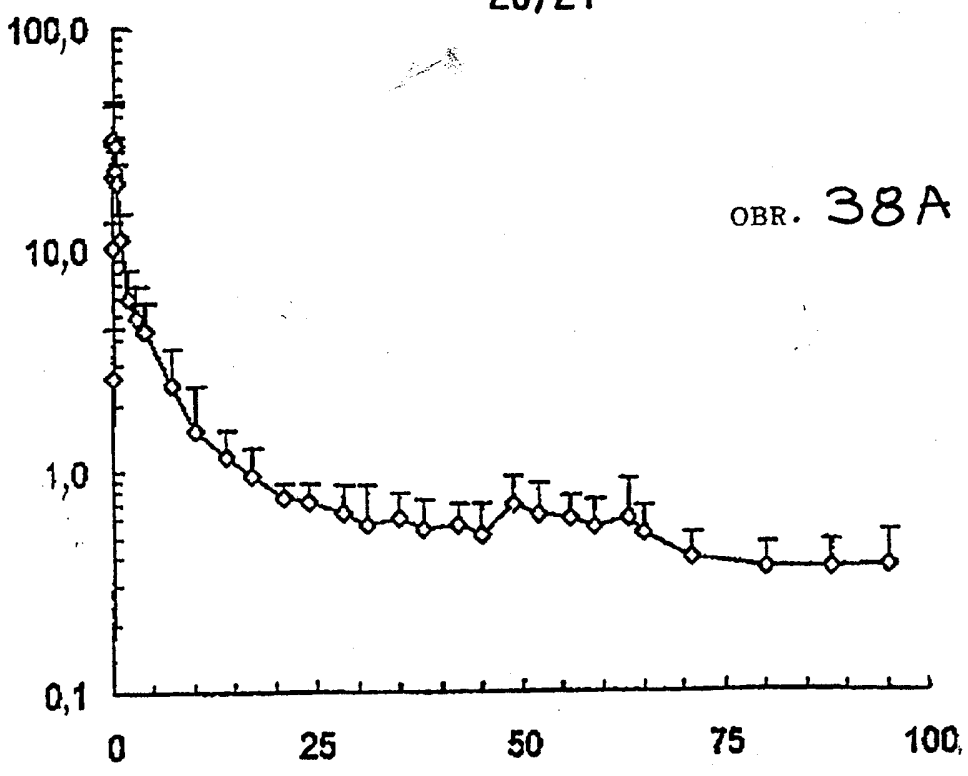
OBR. 36



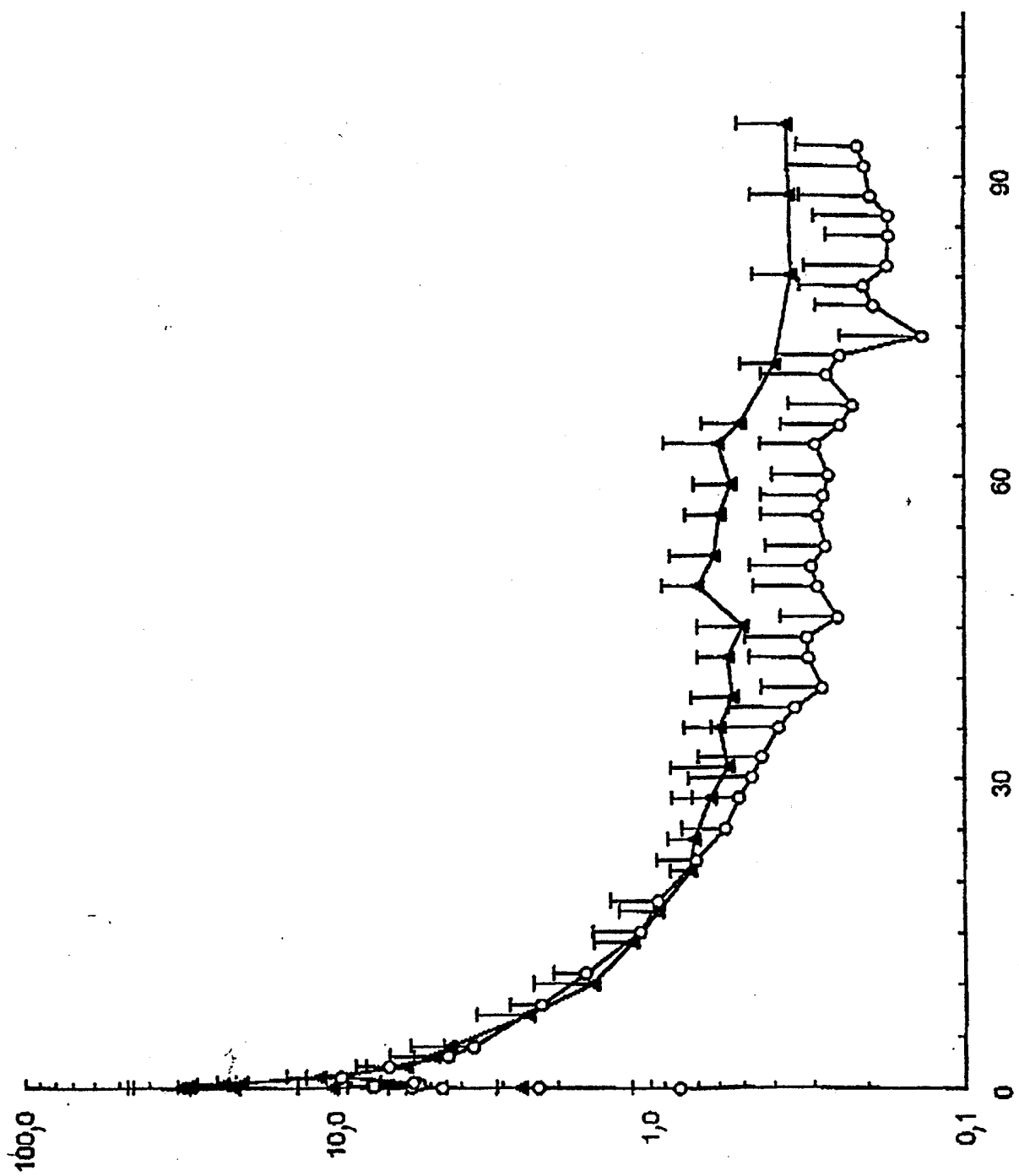
OBR. 37

PIETRO MALENSKÝ  
ATTORNEY AT LAW

20/21



21/21



OBR. 39

PETR KALENSKÝ  
ATTORNEY AT LAW