PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:
1999 -3264

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[7]:
A 61 F 2/14
A 61 K 47/30
A 61 K 47/36
A 61 P 27/00
A 61 P 27/06
A 61 P 27/08

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA

ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **18.03.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **18.03.1997**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/819255**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17.05.2000**
(Věstník č. 5/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/US98/05320**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO98/41171**

(71) Přihlašovatel:
GALIN Miles A., New York, NY, US;
SALAMONE Joseph C., Boca Raton, FL, US;
ISRAEL Stanley C., Carlisle, MA, US;

(72) Původce:
Galin Miles A., New York, NY, US;
Salamone Joseph C., Boca Raton, FL, US;
Israel Stanley C., Carlisle, MA, US;

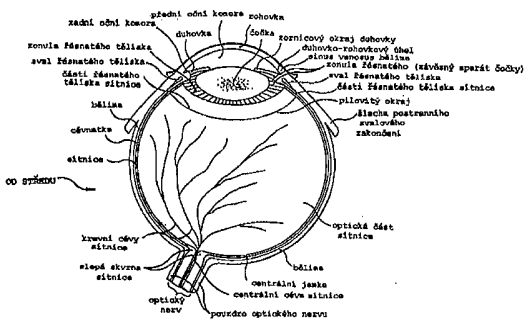
(74) Zástupce:
Čermák Karel Dr., Národní třída 32, Praha 1, 110 00;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Kompozice použitelná v oční chirurgii

(57) Anotace:

Řešení se týká kompozic, které udržují strukturní integritu přední komory oka v průběhu oční operace, čímž chrání tkáně, které tvoří a spojují segment přední komory, před možným poškozením a současně poskytují trvalou dodávku miotického, mydriatického nebo anestetického činidla.



CZ 1999 - 3264 A3

01-2059-99-Če

28.01.00

1999-3264

Kompozice použitelná v oční chirurgii

~~Způsob řízeného uvolňování farmaceutických látek v přední oční komoře~~

Oblast techniky

Vynález se týká kompozic obsahujících viskoelastický polymer a miotické nebo mydriatické činidlo, které udržují strukturní integritu přední oční komory v průběhu oční operace, čímž chrání tkáně, které tvoří a spojují segment přední komory před možným poškozením a současně poskytují trvalou dodávku miotického nebo mydriatického činidla. Vynález rovněž poskytuje kompozice, u kterých je trvalé uvolňování miotického nebo mydriatického činidla zprostředkováno mikrokapslemi nebo kopolymerními micelami. Vynález se dále týká kompozic obsahujících komplex viskoelastického polymeru a anestetika, které udržují strukturní integritu přední oční komory a současně vytrvale dodávají neinfiltrované anestetikum.

Dosavadní stav techniky

Udržení integrity anatomických složek oka usnadňují manipulace, v oční chirurgii prováděné na malých plochách, které vyžadují soustředění a obezřetnost.

Jednou složkou, která musí být kontrolována, je přední oční komora. Jak ukazuje obrázek 1, přední komora se nachází mezi rohovkou a duhovkou. Přímo za duhovkou je čočka, která je vložena mezi přední oční komorou a větší sklivcovou komorou, vyplněnou sklivcovým mokem. Udržení strukturní integrity přední oční komory minimalizuje riziko poškození endotelu a/nebo duhovky v průběhu chirurgického

zákroku. Zavedení viskoelastických materiálů, například hyaluronátu sodného, chondroitin-sulfátu, hydroxypropyl-methylcelulózy a methylcelulózy, do přední oční komory zabraňuje zhroucení komory během chirurgického zákroku.

Další složkou, která by měla být kontrolována, je velikost panenky. Během operace očního zákalu je žádoucí, aby byla oční panenka roztažena, čímž se zjednoduší přístup k čočce a usnadní zavedení implantátu zadní komory. Pro tyto účely se používá celá řada mydriatických účinných látek, například atropin (cholinergické blokační činidlo), fenylefrin (adrenergický stimulátor) a prostaglandinové inhibitory, které se podávají převážně externí aplikací.

Na druhou stranu při implantaci odrazových implantátů a sekundárních afakických implantátů je žádoucí zmenšení (použitím miotických činidel) panenky, které sníží poškození duhovky, vyloučí srůst duhovky s rohovkou, zabrání zřasení očního svalu a usnadní správné uložení implantátu. Pro tyto účely se používá externě aplikovaný pilokarpin a karbachol (cholinergické stimulátory) a fyzostigmin, demekarium-bromid, echothiofát-jodid a isofluorfát (cholinesterázové inhibitory).

Nicméně v průběhu chirurgického zákroku a při otevření oka se účinnost topické medikace snižuje. Rozředění a vyplavení znemožňuje dlouhodobé působení vysoké dávky účinné látky. Ani přímé zavedení miotických látek, jakou je acetylcholin-chlorid nebo karbachol, neposkytuje dlouhodobé účinky a často vyžaduje častou a opakovanou aplikaci účinné látky do otevřeného oka.

Dřívější pokusy dosáhnout dlouhodobého udržení určité hladiny účinné látky používaly technologii trvalé dopravy

účinné látky pomocí systémového nebo transdermálního podání, nebo umístění biologicky erodujícího zařízení pro dodávku účinné látky vně oka. Tyto metody se používaly zejména pro kontrolu vnitroočního tlaku u pacientů trpících zeleným očním zákalem. Do současné doby však nebyl navržen způsob, který by kombinoval vytrvalou dodávku mydriatické nebo miotické účinné látky spolu s udržením strukturní integrity přední oční komory.

Lokální anestezie je hlavní oporou oční chirurgie. Pro anestezii rohovky a spojivky se používají topická činidla a pro vytvoření senzorické anestezie a motorické akineze, které jsou pro oční chirurgii nezbytné, se používají infiltrační anestetika. Po vstříknutí do svalového konu tato činidla anestetizují celiární ganglion, afferentní nervy a motorickou inervaci k extraokulárním svalům. Nicméně retrobulbární hemoragie, kterou způsobuje muskulární nebo vaskulární trauma, představuje potenciální komplikaci této formy anestezie, která může znemožnit provedení samotného chirurgického zákroku. V méně častých případech může dojít až k perforaci oční koule, poškození očního nervu a dokonce k celkové ztrátě zraku. Kromě toho může systemická absorpce anestetika způsobit záchvaty, respirační problémy a dokonce i smrt.

Aby se zabránilo těmto potenciálním komplikacím, provádí se infiltrační anestezie pomocí podšlachových a podspojivkových injekcí a přímou infiltrací jednoho nebo více extraokulárních svalů. Tento přístup, i když je poněkud nešikovný a nepohodlný, redukuje možné komplikace spojené s anestezií, ale na druhou stranu s sebou přináší taková rizika, jakými jsou například chemóza, podspojivkové nebo podšlachové krvácení a neúplnou senzorickou a

motorickou anestezii, zejména během manipulace s řásným tělískem a duhovkou.

Společně s vývojem chirurgie extrakapsulární katarakty se v prvé řadě odvodil odlišný soubor požadavků kladených na anestezii. Potřeba motorické anestezie se zredukovala, jakmile bylo možné použít pro fixaci oční koule během chirurgického zákroku vhodnou instrumentaci. Potřeba uzdičkových sutur, jejichž aplikace může být bolestivá, již byla v podstatě eliminována. Zbývajícím požadavkem je požadavek na vyloučení vnímání bolesti, zejména bolesti vyvolané manipulací s duhovkou. V této souvislosti se používají intrakamerální anestetika, která se aplikují přímo do přední komory.

Použití intrakamerálního anestetika může být účinné, ale může vyžadovat častou instilaci anestetika, zejména pokud zákrok vyžaduje další kroky a chirurg není schopen bezpečně přidat další materiál. Kromě toho běžné anestetické roztoky zpravidla rychle opouštějí oko chirurgickým řezem, normálními výtokovými kanálky a povrchem duhovky a řásného tělíska.

V tomto ohledu by byl žádoucí systém, který by udržoval přítomnost anestetika a současně by redukoval provedení intrakamerálního umístění a okamžitou ztrátu anestetika již zmíněnými cestami. Dále by byl žádoucí systém pro dopravu účinné látky, který by uvolňoval anestetikum časově rovnoměrně a který by kontroloval osmotický tlak související s vytvořením rovnovážného stavu mezi ionty anestetika a ionty existujícími v očních tekutinách.

Podstata vynálezu

Vynález se týká kompozic, které lze použít pro udržení strukturní integrity přední oční komory a pro poskytnutí vytrvalého uvolňování miotické, mydriatické a/nebo anestetické účinné látky. V různých provedeních vynálezu kompozice podle vynálezu obsahují viskoelastický polymer, přičemž vytrvalé uvolňování miotické, mydriatické a/nebo anestetické účinné látky je zprostředkováno iontovými interakcemi. U dalších provedení vynálezu je vytrvalé uvolňování miotické, mydriatické a/nebo anestetické účinné látky zprostředkováno mikrokapslemi nebo kopolymerovými micelami. U určitých provedení mohou být kompozice podle vynálezu použity jak pro rychlé uvolnění miotické, mydriatické a/nebo anestetické účinné látky, tak pro pomalé uvolnění, přičemž v obou případech se jedná o uvolňování vytrvalé.

Stručný popis obrázků

Obr. 1 znázorňuje obr. 501 z Clemente „Anatomy", 1978, Lea a Fibiger, Philadelphia;

Obr. 2 znázorňuje zřeďovací účinek miotických nebo mydriatických účinných látek v přední oční komoře, způsobený normální výměnou komorové vody v přítomnosti nebo nepřítomnosti komplexu, tvořeného viskoelastickým polymerem a účinnou látkou; křivka A reprezentuje nenavázanou účinnou látku = 0,0500 mol/l ve fyziologickém solném roztoku; křivka B reprezentuje nenavázanou účinnou látku = 0,025 mol/l + komplex viskoelastického polymeru a účinné látky = 0,0500 ekviv./l ve fyziologickém solném roztoku; a křivka C reprezentuje komplex viskoelastického polymeru a

účinné látky = 0,100 ekviv./l ve fyziologickém solném roztoku;

Obr. 3 znázorňuje zeslabující účinek anestetického činidla lidokain v přední oční komoře způsobený normálním stupněm přeměny komorové vody v přítomnosti nebo za absence komplexů anestetika a viskoelastického polymeru: křivka A reprezentuje nenavázané anestetikum = 0,0085 mol/l ve fyziologickém solném roztoku; křivka B reprezentuje nenavázané anestetikum = 0,0049 mol/l + komplex anestetika a viskoelastického polymeru = 0,150 ekviv./l ve fyziologickém solném roztoku; a křivka C reprezentuje komplex anestetika a viskoelastického polymeru = 0,348 ekviv./l ve fyziologickém solném roztoku.

Podrobný popis vynálezu je z důvodu přehlednosti rozčleněn do následujících sekcí:

(1) viskoelastické polymery;
(2) miotická činidla;
(3) mydriatická činidla;
(4) anestetická činidla;
(5) kompozice podle vynálezu; a
(6) způsoby použití kompozic podle vynálezu.

(1) Viskoelastické polymery

Vynález poskytuje kompozice obsahující viskoelastické polymery, které zahrnují neomezujícím způsobem aniontové viskoelastické polymery, například kyselinu hyaluronovou (hyaluronát), chondroitin-sulfát, dermatan-sulfát, karboxymethylcelulózu, heparan-sulfát, heparin, keratan-sulfát, karboxymethylhydroxypropylcelulózu, karboxymethylhydroxyethylcelulózu, sulfátovou celulózu, fosfátovou celulózu,

karboxymethylguar, karboxymethylhydroxypropylguar, karboxymethylhydroxyethylguar, xantanovou gumu, gellanovou gumu, welanovou gumu, rhamsanovou gumu, agarózu, algináty, furcellaron, pektiny, arabskou gumu, tragant, karragenany, fosfáty škrobu, sukcináty škrobu, glykoaminoglykany, polysacharidy, polypeptidy, aniontové polysacharidy, aniontové proteiny a polypeptidy, aniontové polyakrylamidy, aniontové poly-N-vinylpyrrolidony, aniontový polydimethylakrylamid, polymery a kopolymery akrylamidu, N-vinylpyrrolidinu, dimethylakrylamidu, kyseliny akrylové, kyseliny methakrylové, anhydridu kyseliny maleinové, kyseliny vinylsulfonové, kyseliny 2-akrylamido-2-methylpropansulfonové, kyseliny vinylfosfonové a kyseliny 2-methakryloyloxyethylsulfonové. Výše jmenované sloučeniny mohou ve své neionizované formě volné kyseliny působit jako kyselinové polymery a ve svých ionizovaných formách jako polymerní anionty.

Viskoelastické polymery podle vynálezu mají molekulovou hmotnost 50 000 až 8 000 000 daltonů, v závislosti na konkrétním zvoleném polymeru z komerčně dostupných polymerů, které byly schváleny pro použití v očním lékařství. Průměrná molekulová hmotnost 1 000 000 až 5 000 000 daltonů se zpravidla například používá pro hyaluronát sodný, zatímco pro hydroxypropylmethylcelulózu se zpravidla používá průměrná molekulová hmotnost větší než 80 000 daltonů. Pro hyaluronát sodný se v oční chirurgii běžně používá molekulová hmotnost 5 000 000 daltonů. Koncentrace viskoelastického polymeru se může pohybovat od 1 mg/ml do 60 mg/ml a výhodně od 5 mg/ml do 30 mg/ml. Viskozita viskoelastického polymeru může ležet v rozmezí od 1 000 centistoků do 60 000 centistoků a výhodně od 2 500 centistoků do 5 500 centistoků pro hydroxy-

propylmethylcelulózu a od 20 000 centistoků do 40 000 centistoků pro hyaluronát sodný. Tyto viskozity nejen že umožňují zavedení polymeru do oka pomocí injekce nebo extruzí, ale navíc jsou natolik viskózní, aby zůstaly uvnitř přední oční komory (tzn., že se snadno nevyplaví), udržovaly její strukturní integritu a umožnily jeho snadné odsátí. Navíc jsou viskoelastické polymery podle vynálezu vodou rozpustné a mohou být časem eluovány.

(2) Miotická činidla

Vynález poskytuje kompozice obsahující miotická činidla, která zahrnují neomezujícím způsobem pilokarpin, isopilokarpin, pilokarpin-hydrochlorid, pilokarpin-nitrát, isopilokarpin-hydrochlorid, isopilokarpin-nitrát, karbachol, fyzostigmin, fyzostigmin-sulfát, fyzostigmin-sulfid, demekarium-bromid, ekothiofát-jodid a acetylcholin-chlorid. Výhodnými činidly jsou členi pilokarpinové a isopilokarpinové rodiny sloučenin.

Miotická činidla podle vynálezu lze použít buď v neutrální nebo v nábojem opatřené kationtové formě, v závislosti na povaze vytrvalé dodávky účinné látky, pro kterou má být kompozice určena. Za základní činidlo lze považovat pilokarpin, isopilokarpin a fyzostigmin; za hydrofobní činidla lze považovat rovněž pilokarpin, isopilokarpin a fyzostigmin; a za kationtová činidla lze považovat demekarium-bromid, ekothiofát-jodid, pilokarpin-hydrochlorid, pilokarpin-nitrát, isopilokarpin-hydrochlorid, isopilokarpin-nitrát, karbachol, fyzostigmin-sulfát, acetylcholin-chlorid a fyzostigmin-sulfid.

(3) Mydriatická činidla

Vynález poskytuje kompozice obsahující mydriatická činidla, která zahrnují neomezujícím způsobem atropin, atropin-sulfát, atropin-hydrochlorid, atropin-methylbromid, atropin-methylnitrát, hyperdurický atropin, atropin N-oxid, fenylefrin, fenylefrin-hydrochlorid, hydroxyamfetamin, hydroxyamfetamin-hydrobromid, hydroxyamfetamin-hydrochlorid, hydroxyamfetamin-jodid, cyklopentolát, cyklopentolát-hydrochlorid, homatropin, homatropin-hydrobromid, homatropin-hydrochlorid, homatropin-methylbromid, skopolamin, skopolamin-hydrobromid, skopolamin-hydrochlorid, skopolamin-methylbromid, skopolamin-methylnitrát, skopolamin N-oxid, tropikamid, tropikamid-hydrobromid a tropikamid-hydrochlorid. Výhodnými činidly jsou členi atropinové rodiny a fenylefrinové rodiny sloučenin.

Mydriatická činidla podle vynálezu lze použít buď v neutrální formě nebo v nábojem opatřené kationtové formě, v závislosti na povaze vytrvalé dodávky účinné látky, pro kterou je kompozice určena. Z výše uvedeného seznamu lze za bazická činidla považovat atropin, fenylefrin, hydroxyamfetamin, cyklopentolát, homatropin, skopolamin a tropikamid; za hydrofobní činidla lze považovat atropin, fenylefrin, hydroxyamfetamin, cyklopentolát, homatropin, skopolamin a tropikamid; a za kationtová činidla lze považovat atropin-sulfát, atropin-hydrochlorid, atropin-methylbromid, atropin-methylnitrát, hyperdurický atropin, atropin N-oxid, fenylefrin-hydrochlorid, hydroxyamfetamin-jodid, hydroxyamfetamin-hydrobromid, cyklopentolát-hydrochlorid, homatropin-hydrobromid, homatropin-hydrochlorid, homatropin methylbromid, skopolamin-hydrobromid, skopolamin-hydrochlorid, skopolamin-methylbromid, skopolamin-

methylnitrát, skopolamin N-oxid, tropikamid a tropikamid-hydrobromid.

(4) Anestetická činidla

Vynález poskytuje kompozice, které obsahují anestetická činidla s kladným nábojem (kationtové amonné soli) nebo s potencionálním kladným nábojem (aminoskupiny bez náboje), jakými jsou například činidla zahrnující lidokain, proparakain, tetrakain, fenakain, naepain, kokain, betoxykain, bupivakain, butakain, butanilikain, butoxykain, kartikain, cyklomethykain, dibukain, dimethokain, etidokain, formkain, hexylkain, hydroxytetrakain, leucinokain, mepivakain, meprylkain, metabutoxykain, myrtekain, oktakain, orthokain, oxethazin, parethoxykain, piperokain, pyridokain, pfilokain, prokain, propanokain, propipokain, propoxykain, pseudokain, pyrrokain, ropivakain, tolylkain, trikain a trimekain. Výhodnými činidly jsou lidokain, proparakain a tetrakain.

Anestetická činidla podle vynálezu lze použít v jejich neutrální formě bez náboje nebo v jejich kationtové formě s nábojem, přičemž volba použití závisí na vytrvalém způsobu dopravy léčiva, který má uvedená kompozice poskytovat. Všechny neutrální sloučeniny výše uvedeného seznamu obsahují primární aminoskupiny, sekundární aminoskupiny a/nebo terciální aminoskupiny, zatímco nabité kationtové skupiny obsahují chlorovodíkové soli, dusičnanové soli, síranové soli, mesylátové soli, butyrátové soli, acetátové soli, vinanové soli, citrátové soli nebo fosforečnanové soli uvedených aminokyselin, které se získají protonací primární, sekundární nebo terciální aminoskupiny příslušnými kyselinami. Neutrální aminoanestetická činidla

zahrnují lidokain, tetrakain, proparakain, naepain, kokain, fenakain, betoxykain, bupivakain, butakain, butanilikain, butoxykain, kartikain, cyklomethykain, dibukain, dimethokain, etidokain, formkain, hexylkain, hydroxytetrakain, leucinokain, mepivakain, meprylkain, metabutoxykain, myrtekain, oktakain, orthokain, oxethazin, parethoxykain, piperokain, pyridokain, prilokain, prokain, propanokain, propipokain, propoxykain, pseudokain, pyrrokain, ropivakain, tolylkain, trikain a trimekain. Nabitá kationtová anestetická činidla se připraví z výše popsaných činidel protonací pomocí kyselin, například pomocí kyseliny chlorovodíkové, kyseliny sírové, kyseliny dusičné, kyseliny fosforečné, kyseliny methylsulfonové, kyseliny butyrové, kyseliny octové, kyseliny citronové a kyseliny vinné.

(5) Kompozice podle vynálezu

Vynález poskytuje kompozice, které umožňují vytrvalé uvolňování výše popsaných miotických, mydriatických a/nebo anestetických činidel a ve kterých je uvolňování činidla zprostředkováno (1) iontovými (včetně kyselino-bazických) interakcemi; (2) mikrokapslemi; nebo (3) kopolymerovými micelami. Kompozice podle vynálezu rovněž poskytují prostředek pro udržení strukturní integrity přední oční komory.

V první sadě neomezujících provedení vynález poskytuje kompozice, ve kterých se vytrvalého uvolňování miotického nebo mydriatického činidla dosahuje pomocí iontových interakcí mezi činidlem a viskoelastickým polymerem. U určitých provedení může kompozice obsahovat aniontový viskoelastický polymer a kationtové miotické nebo mydriatické činidlo, které se, pokud se kompozice podle

vynálezu aplikuje do oka, může uvolňovat vytěsněním endogenními sodnými nebo draselnými ionty nebo dalšími přirozeně se vyskytujícími kationty. V konkrétním neomezujícím provedení může být aniontovou viskoelastickou polymerní kyselinou hyaluronát sodný a kationtovým činidlem může být mydriatické činidlo atropin-sulfát, přičemž při přípravě kompozice se síran (a hydrogensíran) sodný odstraní použitím přebytku atropin-sulfátu v přítomnosti menšího množství hyaluronátu sodného a následnou dialýzou. Vysoce čistý atropin-hyaluronát lze připravit několikerým opakováním tohoto procesu. U dalšího specifického neomezujícího provedení může být aniontovým viskoelastickým polymerem chondroitin-sulfát a kationtovým činidlem může být miotické činidlo pilokarpin, který lze získat reakcí chondroitin-sulfátu sodného s pilokarpin-hydrochloridem. U ještě dalšího specifického neomezujícího provedení lze iontoměničovou interakcí mezi hyaluronátem sodným a fenylefrin-hydrochloridem získat fenyefrin-hyaluronát.

Ve druhé odvozené sadě neomezujících provedení vynález poskytuje kompozice, ve kterých se vytrvalého uvolňování miotického nebo mydriatického činidla dosahuje pomocí iontových kyselino-bazických interakcí mezi činidlem a viskoelastickým polymerem. U určitých provedení může kompozice podle vynálezu obsahovat kyselinový visko-elastický polymer a bazické miotické nebo mydriatické činidlo. V tomto případě, pokud se kompozice umístí do prostředí oka s přibližně neutrálním pH, potom umožní relativně pomalé uvolňování miotického nebo mydriatického činidla iontovým vytěsněním účinné látky z existujících kationtů. U jednoho konkrétního neomezujícího provedení může být kyselinovou viskoelastickou polymerní kyselinou kyselina hyaluronová a bazickým činidlem může být

mydriatické činidlo atropin. Pokud se tyto dvě sloučeniny v kompozici sloučí, může vzniknout polymerní sůl atropin-hyaluronát. U dalšího specifického neomezujícího provedení může hyaluronová kyselina vzájemně reagovat s bazickou miotickou účinnou látkou, pilokarpinem, ve vodě při teplotě 5 až 50 °C (pilokarpin se protonizuje polymerní kyselinou a přejde na sůl viskoelastického polymeru), přičemž následná dialýza nebo ultrafiltrace odstraní nezreagovaný pilokarpin. Výsledná kompozice na bázi pilokarpin-hyaluronátu může být následně sterilizována a může se upravit i její pH hodnota a osmolalita (například se pH hodnota může pohybovat v rozmezí přibližně od 6,8 do 7,8, výhodně v rozmezí od 7,2 do 7,4 a hodnota osmolality je 285 ± 55 mOsm/kg, a výhodně se pohybuje v rozmezí od 290 do 320 mOsm/kg) nebo může být izolována sušením ve vakuu nebo lyofilizací. U ještě dalšího konkrétního neomezujícího provedení vynálezu může kyselina hyaluronová reagovat s mydriatickým činidlem, fenylefrinem, ve vodném roztoku, kdy se použije fenylefrin v přebytku za vzniku fenylefrin-hyaluronátu, přičemž zbývající fenylefrin se z produktu odstraní dialýzou.

Obr. 2 znázorňuje tři reprezentativní příklady vytrvalého uvolňování miotického nebo mydriatického činidla z přední oční komory za následujících podmínek. Objem komorové vody je 310 µl a rychlost výměny komorové vody 1,5 µl/min (Schoenwald, 1993, „Pharmacokinetics in Ocular Drug Delivery" (kapitola 10) v Biopharmaceuticals of Ocular Drug Delivery, CRC Press, Inc., Boca Raton, Fl.). Hodnoty nenavázané účinné látky jsou uváděny v molech na litr a hodnoty viskoelastických polymerů jsou uváděny jako ekvivalenty na litr. Tyto hodnoty popisují libovolný

komplex viskoelastického polymeru a libovolné miotické nebo mydriatické účinné látky.

Křivka A na Obr. 2 reprezentuje nenavázanou účinnou látku, jejíž koncentrace se v důsledku výměny komorové vody po šesti hodinách v oku snížila z počáteční koncentrace 0,0500 mol/l na 0,0084 mol/l.

Křivka B na Obr. 2 reprezentuje kombinaci nenavázané účinné látky (absence viskoelastického polymeru) a iontově navázaného komplexu účinné látky a viskoelastického polymeru. Tato křivka má předpokládanou konstantu vzájemného vazebného spolupůsobení 5×10^{-2} (Hayakawa a kol., 1983, Macromolecules 16:1642). Tato hodnota byla stanovena pro karboxymethylcelulózu (jako model aniontového viskoelastického polymeru) a hydrofilní kationt dodecyltrimethylamoniového iontu. Z křivky B je patrné, že počáteční koncentrace nenavázané účinné látky 0,0500 mol/l klesla po šesti hodinách v důsledku výměny komorové vody v přední oční komoře na 0,0340 mol/l. Tato konečná koncentrace je více než čtyřikrát vyšší než koncentrace nenavázané účinné látky po šesti hodinách pozorování.

Křivka C na Obr. 2 reprezentuje iontově navázaný komplex účinné látky a viskoelastického polymeru, u kterého se počáteční koncentrace 0,100 ekviv./l (produkující rovnovážnou počáteční koncentraci 0,500 mol/l nenavázané účinné látky) redukuje po šesti hodinách přítomnosti v oku v důsledku výměny komorové vody na 0,0354 mol/l. Tato konečná koncentrace je více než čtyřikrát vyšší než konečná koncentrace nenavázané účinné látky a dokonce o něco vyšší, než v případě křivky B. Na této křivce má komplex viskoelastického polymeru a účinné látky předpokládanou

konstantu vzájemného vazebného spolupůsobení 5×10^{-2} (Hayakawa a kol., 1983, Macromolecules 16:1642).

Takže z Obr. 2 je patrné, že dva příklady iontově navázaného komplexu miotické nebo mydriatické účinné látky a polymeru zcela zřejmě demonstrují účinky vytrvalého uvolňování účinné látky v přední oční komoře v porovnání s nenavázanou účinnou látkou.

Ve třetí sadě neomezujících provedení vynález poskytuje kompozice obsahující mikrokapsle, které jsou rozpustné nebo mají schopnost bobtnat ve vodném prostředí, a které jsou výhodně biologicky rozložitelné. Tyto mikrokapsle obsahují miotické nebo mydriatické činidlo, které může být časem, při pozvolném rozpouštění, desintegrování nebo bobtnání mikrokapsle, vyplavováno. Zpravidla je žádoucí, aby byly tyto mikrokapsle menší než vlnová délka světla a nezpůsobovaly tak rozptyl světla a vadné vidění. U tohoto postupu se zvolené činidlo zabuduje do mikrokapsle během výroby této mikrokapsle. Protože viskozita mikrokapslí je zpravidla nízká, je třeba je doplnit viskoelastickým polymerem, který udrží přední oční komoru.

Rozpustné mikrokapsle mohou být odvozeny z inherentně biologicky degradovatelných polymerů, například poly-DL-laktidu nebo kopolymeru DL-laktidu a glykolidu, které mohou být v suché formě zabudovány do mikrokapslí obsahujících příslušné činidlo (Clarke a kol., 1994, Polymer Preprints 35(2):73). Alternativně mohou být mikrokapsle odvozeny z polymerů citlivých na pH, u kterých změna pH způsobí expanzi mikrokapsle vedoucí k vytrvalému uvolňování účinné látky. Příkladem takových pH-senzitívních polymerů je kyselina poly(L)-lysin-alt-tereftalová, která při pH

hodnotách vyšších než 6 expanduje (Makino a kol., 1994, Polymer Preprints, 35: 54). Biologicky degradovatelné mikrokapsle obsahující miotické nebo mydriatické činidlo mohou být připraveny za použití polymeru, například polylaktidu nebo kopolymeru laktidu a glykolidu, které se po čase rozkládají.

Ve čtvrté sadě neomezujících provedení vynález poskytuje kompozice, které obsahují rozpustné kopolymerní micely obsahující hydrofilní a hydrofobní část, a činidlo (ve své nezměněné formě) je absorbováno v hydrofobní části kopolymerní micely (Arca a kol., 1994, Polymer Preprints 35: 71). Dá se očekávat, že při rovnovážném stavu bude hydrofobní účinná látka, například fenylefrin, spočívat jak uvnitř, tak vně kopolymerní micely. Jakmile se přípravek umístí do přední oční komory, čímž se odstraní vnější činidlo, může dojít k pomalému uvolňování vnitřního činidla. Tyto kopolymerní micely mohou mít výhodně hydrofilně-hydrofobní nebo hydrofilně-hydrofobně-hydrofilní charakter. Hydrofilní bloky se výhodně odvodí z ethylenoxidu a hydrofobní bloky se odvodí z propylenoxidu (ethylenoxid-propylenoxid-ethylenoxidové blokové kopolymery se prodávají pod obchodním označením Pluronic nebo Ploxamer). Kompozice obsahující kopolymerní micely lze smísit s viskoelastickým polymerem, například s hydroxypropylmethylcelulózou, jehož úkolem je udržet strukturní integritu přední oční komory.

Vynález dále poskytuje kompozice, obsahující množinu miotických, mydriatických a/nebo anestetických činidel a jejich směsí.

Množství miotického nebo mydriatického činidla, které je přítomno v kompozici, může být množství, které poskytne

požadovaný terapeutický účinek; tzn. požadovanou velikost panenky po požadovaně dlouhý časový interval. Tato množství se budou pro jednotlivá konkrétní činidla lišit, ale lze je snadno určit za použití odborníkům v daném oboru dobře známého vztahu dávka-odezva. Koncentrace miotického nebo mydriatického činidla se může pohybovat v rozmezí od 0,001 mg/ml do 20 mg/ml a výhodně od 0,025 mg/ml do 10 mg/ml. Jako jeden specifický neomezující příklad, ve kterém je miotickou účinnou látkou acetylcholin-chlorid, může být formulace komplexu tvořeného polymerem a účinnou složkou připravena za použití roztoku acetylcholin-chloridu a acetylcholin-hyaluronátu, kde koncentrace acetylcholinu může dosahovat 10 mg/ml a osmolalita může být pomocí mannitolu nastavena na 305 mOsm/kg. Jako další specifický neomezující příklad, ve kterém je miotickým činidlem pilokarpin-hydrochlorid, lze formulaci komplexu tvořeného polymerem a účinnou složkou připravit za použití roztoku pilokarpin-hydrochloridu a pilokarpin-hyaluronátu, kde koncentrace pilokarpinu může dosahovat 1 mg/ml a osmolalita může být pomocí mannitolu nastavena na 305 mOsm/kg. Jako ještě další specifický neomezující příklad, ve kterém je mydriatickým činidlem atropin-sulfát, lze formulaci komplexu tvořeného polymerem a účinnou složkou připravit za použití roztoku atropin-hyaluronátu a atropin-sulfátu, kde koncentrace atropinu může dosahovat 0,3 mg/ml a osmolalita může být pomocí mannitolu nastavena na 305 mOsm/kg. V každém z předcházejících příkladů tohoto odstavce může být kationtová účinná látka smísena s komplexem polymeru a účinné látky ve sterilní vodě a osmolalitu lze následně nastavit za použití neutrálního činidla, jakým je mannitol.

Vynález poskytuje kompozice, které umožňují vytrvalé uvolňování výše uvedených anestetických činidel, přičemž

uvolnění činidla je mediováno iontovými interakcemi mezi viskoelastickým polymerem a anestetickou účinnou látkou. Tyto kompozice rovněž poskytují prostředek pro udržení strukturní integrity přední oční komory.

V páté sadě neomezujících provedení vynález poskytuje kompozice, u kterých se vytrvalého uvolňování anestetického činidla dosáhne pomocí iontových interakcí mezi anestetickým činidlem a viskoelastickým polymerem. U příslušných provedení může kompozice obsahovat aniontový viskoelastický polymer a kationtové anestetické činidlo, které, pokud se kompozice aplikuje do oka, může být uvolněno vytěsněním endogenními sodnými nebo draselnými ionty nebo dalšími přirozeně se vyskytujícími kationty. U specifického neomezujícího provedení může být aniontovým viskoelastickým polymerem hyaluronát sodný a kationtovým činidlem může být lidokain-hydrochlorid. Při přípravě této kompozice se chlorid sodný odstraní přebytkem lidokain-hydrochloridu v přítomnosti menšího množství hyaluronátu sodného a následnou dialýzou. Tento způsob lze několikrát zopakovat a připravit tak velmi čistý lidokain-hyaluronátový iontový komplex. U dalšího specifického neomezujícího provedení může být aniontovým viskoelastickým polymerem nátriumchondroitin-sulfát a kationtovým činidlem může být anestetikum, tetrakain-hydrochlorid, které lze smísit. Tento tetrakain-chondroitin-sulfátový iontový komplex lze připravit interakcí nátriumchondroitin-sulfátu s tetrakain-hydrochloridem. U ještě dalšího specifického provedení se iontoměničovou interakcí mezi hylauronátem sodným a proparakain-hydrochloridem získá proparakain-hyaluronátový iontový komplex.

V šesté sadě neomezujících provedení vynález poskytuje kompozice, u kterých se vytrvalého uvolňování anestetických činidel dosáhne pomocí interakcí iontová kyselina-báze mezi činidlem a viskoelastickým polymerem. U těchto provedení může kompozice obsahovat kyselinový viskoelastický polymer (ve své volné kyselinové formě) a bazické anestetické činidlo (ve své neutrální aminoformě). Pokud se tato kompozice umístí do oka, bude relativně pozvolna uvolňovat anestetické činidlo, které bude vytěsňováno přítomnými kationty. U konkrétního neomezujícího provedení může být kyselinovým viskoelastickým polymerem kyselina hyaluronová a bazickým činidlem může být neutrální anestetické činidlo lidokain. Pokud se tyto dvě sloučeniny sloučí kyselino-bazickou interakcí v kompozici, lze vytvořit polymerní komplex lidokain-hyaluronátu. U dalšího specifického neomezujícího provedení může kyselina hyaluronová reagovat s bazickým anestetickým činidlem, proparakainem, ve vodě při teplotě 5 až 50 °C (při této reakci je proparakain protonován polykyselinou a stává se solí viskoelastického polymeru), načež následuje dialýza a filtrace nebo ultrafiltrace, které odstraní nezreagovaný lidokain. Získaná lidokain-hyaluronátová kompozice se potom může buď sterilizovat a nastavit na vhodné pH a osmolalitu pro použití (například pH přibližně 6,8 až 7,8 a výhodně 7,2 až 7,4 a osmolalita 285 $\pm$ 55 mOsm/kg a výhodně 290 až 320 mOsm/kg) nebo může být izolována sušením ve vakuu nebo lyofilizací. U ještě dalšího specifického neomezujícího provedení vynálezu může kyselina hyaluronová reagovat s anestetickým činidlem, proparakainem, ve vodném roztoku při použití přebytku proparakainu, načež následuje filtrace a dialýza, které vedou ke vzniku proparakain-hyaluronátového iontového polymerního komplexu.

Obr. 3 znázorňuje neomezující příklad vytrvalého uvolňování anestetického činidla, konkrétně znázorňuje tři reprezentativní podmínky použití rychlosti přeměny komorové vody 1,5 µl/min (Schoenwald 1993, „Pharmacokinetics in Ocular Drug Delivery" (kapitola 10) v Biopharmaceuticals of Ocular Drug Delivery, CRC Press, Inc., Boca Raton FL). Jednotky pro nenavázané anestetikum jsou udávány v mol/l a jednotky pro viskoelastické polymery jsou udávány v jednotkách ekviv./l, které by popsaly kombinace libovolného viskoelastického polymeru s libovolným anestetickým činidlem. Celková počáteční koncentrace anestetika, v tomto případě konkrétně lidokainu, je 0,0085 mol/l.

Uvádí se, že lidokain se váže k plazmě při koncentraci 1 µg/ml až 4 µg/ml, přičemž se na protein naváže 60 % až 80 % lidokainu (informační leták k produktu Xylocaine (lidokain-hydrochlorid), ASTRA Pharmaceutical Co.). Za předpokladu, že tato vazba mezi kationtovým lidokainem a aniontovými skupinami v plazmě je iontové povahy, byla by vypočtená rovnovážná konstanta pro navázání lidokainu na aniontový polymer 0,433.

Křivka A na Obr. 3 reprezentuje nenavázané anestetikum, jehož počáteční koncentrace 0,00850 mol/l, se po šesti hodinách naředění v přední oční komoře (při celkovém objemu 0,8 ml) zmenšila v důsledku přeměny komorové vody na 0,00143 mol/l. To představuje 83% snížení koncentrace lidokainu.

Křivka B na Obr. 3 reprezentuje kombinaci nenavázaného lidokainu (není přítomen žádný viskoelastický polymer) a iontového komplexu (navázaného) anestetika a visko-elastického polymeru. Pro tuto křivku byla pro komplex

anestetika a viskoelastického polymeru vypočtena rovnovážná konstanta 0,433. Z křivky B je patrné, že při počáteční koncentraci nenavázaného anestetika 0,0490 mol/l a navázaného anestetika 0,150 ekviv./l (získané při počáteční koncentraci nenavázaného lidokainu 0,00850 mol/l) po šesti hodinách přeměny komorové vody se snížila koncentrace lidokainu v přední komoře na 0,00512 mol/l. To představuje 40% snížení koncentrace lidokainu. Nicméně tato konečná koncentrace je více než 3,6krát větší než konečná koncentrace nenavázané účinné látky po šesti hodinách přeměny.

Křivka C na Obr. 3 reprezentuje iontový komplex (navázaného) anestetika a viskoelastického polymeru, který má rovnovážnou konstantu 0,433 a ukazuje, že počáteční koncentrace 0,348 ekviv./l (získaná při počáteční koncentraci nenavázaného lidokainu 0,0085 mol/l) se v důsledku přeměny komorové vody snížila po šesti hodinách naředění v oku na 0,00621 mol/l lidokainu. Tato konečná koncentrace reprezentuje nejmírnější snížení koncentrace lidokainu, a to 27%. Tato konečná koncentrace lidokainu v případě komplexu anestetika a polymeru je více než 4,3krát větší než konečná koncentrace nenavázaného anestetika a přibližně o 17 % větší než koncentrace nenavázaného anestetika v přítomnosti komplexu anestetika a polymeru (křivka B).

Z Obr. 3 je tedy patrné, že podmínky křivky B a křivky C, při kterých byl použit iontový komplex anestetika a viskoelastického polymeru, jasně demonstrují účinek vytrvalého uvolňování anestetika v přední oční komoře, narozdíl od nenavázaného anestetika.

Vynález dále poskytuje kompozice obsahující množinu anestetických činidel a/nebo množinu viskoelastických polymerů.

Množství anestetického činidla obsažené v kompozici může představovat množství, které produkuje požadovaný terapeutický účinek, tj. požadovanou úroveň anestezie. Tato množství budou pro různá činidla různá, ale odborník v daném oboru je schopen snadno tato množství určit pomocí vztahů dávka-odezva. Koncentrace anestetického činidla se může pohybovat od 1 mg/ml do 50 mg/ml a výhodně od 5 mg/ml do 20 mg/ml. Jako specifický neomezující příklad, ve kterém je anestetikem lidokain-hydrochlorid, lze komplex anestetika a polymeru připravit z roztoku lidokain-hydrochloridu a lidokain-hyaluronátu, ve kterém může být koncentrace lidokainu 20 mg/ml a osmolalitu lze nastavit na 305 mOsm/kg pomocí mannitolu. Jako ještě další specifický neomezující příklad, kde bude anestetickým činidlem tetrakain-hyrochlorid, lze připravit formulaci komplexu anestetika a polymeru za použití roztoku tetrakain-hyaluronátu obsahujícího tetrakain-hydrochlorid, kde se může koncentrace tetrakainu pohybovat od 5 do 20 mg/ml a osmolalitu lze pomocí mannitolu nastavit na 305 mOsm/kg. Jako ještě další specifický neomezující příklad, využívající jako anestetické činidlo proparakain, lze připravit roztok proparakain-hyaluronátu obsahující proparakain-hydrochlorid, ve kterém se může koncentrace proparakainu pohybovat od 5 do 20 mg/ml a osmolaitu lze pomocí mannitolu nastavit na 305 mOsm/kg. V každém z předchozích příkladů uvedeném v tomto odstavci lze kationtové anestetické činidlo ve sterilizované vodě smísit s komplexem polymeru a anestetického činidla a osmolalitu lze následně nastavit pomocí neutrálního činidla, kterým je

v tomto případě mannitol. U ještě dalšího specifického neomezujícího příkladu lze komplex anestetika a polymeru smísit s roztokem dalšího viskoelastického polymeru a osmolalitu lze nastavit pomocí neutrálního činidla, kterým je v tomto případě mannitol.

Vynález dále poskytuje kompozice, které vytrvale uvolňují anestetická činidla v kombinaci s miotickými nebo mydriatickými činidly. Konkrétně vynález obsahuje komplex viskoelastického polymeru anestetika a miotického činidla a komplex viskoelastického polymeru, anestetika a mydriatického činidla, ve kterých je uvolňování anestetických činidel a účinných látek zprostředkován iontovými interakcemi mezi viskoelastickým polymerem a anestetickými činidly a miotickým nebo mydriatickým činidlem. Tyto kompozice rovněž poskytují prostředek pro udržení strukturní integrity přední oční komory.

Protože v průběhu očního chirurgického zákroku je důležité udržet osmolalitu přední oční komory, vykazují výhodně kompozice podle vynálezu takovou osmolalitu, která při zavedení těchto kompozic do oka neovlivní nežádoucím způsobem osmolalitu přední oční komory. Osmolalita přirozeného obsahu přední oční komory se pohybuje v rozmezí od 301 do 305 mOsm/kg (Geigy Scientific Tables, sv. 1, vyd. C. Lentner, 8. vydání, 1981, Basle, Švýcarsko). Osmolalita iontového komplexu viskoelastického polymeru a účinné látky může být udržována přebytkem účinné látky ve své solné formě (například 3,0% roztok fenylefrin-chloridu je isotonický, v porovnání s 0,9% hmotn. NaCl roztokem). V solné formě může být rovněž udržován roztokem neutrálního činidla, například glycerinu (kdy je 2,6% hmotn. roztok isotonický, v porovnání s 0,9% hmotn. NaCl roztokem) nebo

mannitolu (5,07% roztok isotonický v porovnání s 0,9% hmotn. NaCl roztokem) nebo v kombinaci s tímto neutrálním činidlem. Pokud se použijí tradiční isotonické roztoky, které mohou obsahovat sodné ionty, draselné ionty, vápenaté ionty atd., potom mohou tyto ionty vytěsnit ionty navázanou účinnou látku a uvolnit ji do roztoku, přičemž pro opakované nastavení rovnováhy polymeru a účinné látky může být žádoucí přidání přebytku kationtové účinné látky. U výhodných provedení podle vynálezu se může osmolalita kompozic pohybovat přibližně v rozmezí od 280 do 340 mOsm/kg a výhodně přibližně v rozmezí od 280 do 340 mOsm/kg.

Aby se udržela strukturní integrita přední oční komory, musí být kompozice podle vynálezu dostatečně viskózní na to, aby zabránila zhroucení komory v průběhu chirurgického zákroku. Tyto kompozice by však měly být rovněž dostatečně tekuté, aby mohly být zavedeny do přední komory injektováním nebo extruzí a rovněž aby mohly být odstraněny (například výplachem) na závěr chirurgického zákroku. Viskozita kompozice podle vynálezu se tedy pohybuje v rozmezí od 1 000 do 60 000 centistoků a výhodně od 2 500 do 40 000 centistoků. Pokud se použijí viskoelastické polymery, potom se jejich koncentrace pohybují výhodně v rozmezí přibližně od 10 mg/ml do 30 mg/ml ve vodném (výhodně isotonickém) roztoku.

(6) Způsoby použití kompozice podle vynálezu

Kompozice podle vynálezu jsou použitelné zejména pokud se použijí v průběhu očních chirurgických zákroků, například zákroků, které vyžadují rozšíření zornice, například intrakapsulární a extrakapsulární chirurgiké zákroky a fistulizující postupy, a postupů vyžadujících zúžení panenky, například operace segmentů přední oční komory, zejména chirurgická separace sklivco-rohovkové adheze, separace duhovko-rohovkové adheze a zavedení fakických refrakčních implantátů a sekundárních afakických implantátů.

Kompozice podle vynálezu obsahující mydriatické činidlo mohou být například použity při standardní extrakapsulární operaci očního zákalu, které se provádí za topické nebo retrobulbární anestezie. Je třeba uvést, že retrobulbární anestezie má tendenci činit duhovku poněkud citlivější na zužující se nebo rozšiřující se kapky (Starling's Law). Mydriatická kompozice podle vynálezu může být následně injektována do přední oční komory před a/nebo po příslušné kapsulotomii. Následně může být provedena irigace, aspirace, exprese nebo fakoemulzifikace. Potom může být zaveden implantát a zbývající mydriatický viskózní materiál může být vypláchnut z oka. U těchto procedur může kompozice podle vynálezu napomáhat extrakci čočky a umístění implantátu.

Neomezujícím způsobem mohou být miotické kompozice podle vynálezu rovněž použity při standardních postupech zavádění myopického refrakčního implantátu. Po provedení paracentézy se může do přední oční komory injektovat miotická kompozice. Po zpřístupnění může být zaveden

implantát, rána může být sešita a viskózní miotická kompozice může být vypláchnuta z oka.

Použití kompozic podle vynálezu nabízí celou řadu výhod. První výhodou kompozic podle vynálezu je to, že současně může poskytovat jak mechanické tak farmaceutické aktivity využitelné v oční chirurgii. Druhou výhodou kompozic podle vynálezu je to, že umožňují vytrvalé uvolňování miotických nebo mydriatických činidel v průběhu chirurgického zákroku. Třetí výhodou kompozic podle vynálezu je to, že mohou zabraňovat nebo omezovat zvýšení nitroočního tlaku, které může souviset s použitím viskoelastického roztoku neobsahujícího miotické činidlo. Čtvrtou výhodou kompozic podle vynálezu je to, že mohou být použity jako prevence srůstu zadní nebo přední oční komory tím, že udržují rozšířenou zorničku v pooperační fázi (fáze bezprostředně po provedení operace).

Navíc v průběhu běžného chirurgického zákroku dochází kromě snížení napětí v komoře ke snížení napětí duhovky. Protože viskózní kompozice podle vynálezu udržují určitý komorový tlak a určitou měrou i nitrooční tlak a jsou po delší časovou periodu v kontaktu s duhovkou, dochází zde k tzv. „zásobníkovému efektu" a zachování komory, což zvyšuje napětí duhovky. Navíc, zejména v případě kdy je žádoucí zúžit rohovku, může dlouhodobě působící zúžení omezovat zvyšování tlak, způsobené viskoelastickým materiálem.

U dalšího neomezujícího provedení lze kompozice podle vynálezu obsahující viskoelastický polymer a anestetikum použít zejména při operacích katarakty a glaukomu a při dalších nitroočních procesech. Topickou anestezii lze například použít při anestezii povrchu rohovky a spojivky. Potom se následně provede paracentéza, která umožní

pozvolnou drenáž přední oční komory, která se naplní komplexem viskoelastického polymeru a anestetika, zaváděným provedeným vpichem. Komora se požadovaným způsobem prohloubí a zahájí se chirurgický zákrok.

28.01.99 1999-3264

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Kompozice použitelná v oční chirurgii, v y z n a č e n á t í m , že obsahuje viskoelastický polymer a účinné množství anestetického činidla.

2. Kompozice podle nároku 1, v y z n a č e n á t í m , že viskoelastický polymer je kyselinový a anestetické činidlo je zásadité.

3. Kompozice podle nároku 1, v y z n a č e n á t í m , že viskoelastický polymer je aniontový a anestetické činidlo je kationtové.

4. Kompozice podle nároku 1, v y z n a č e n á t í m , že viskoelastický polymer a anestetické činidlo tvoří komplex viskoelastického polymeru a anestetického činidla.

5. Kompozice použitelná v oční chirurgii, která zahrnuje viskoelastický polymer, anestetické činidlo a účinnou látku, v y z n a č e n á t í m , že viskoelastický polymer, anestetické činidlo a účinná látka tvoří iontový komplex viskoelastického polymeru, anestetika

a účinné látky, přičemž tato účinná látka se zvolí ze skupiny sestávající z miotických a mydriatických činidel.

6. Kompozice podle nároku 5, v y z n a č e n á t í m , že se miotická a mydriatická činidla zvolí ze skupiny sestávající z atropinu, pilokarpinu, fenylefrinu, isopilokarpinu, acetylcholinu, atropin-sulfátu, pilokarpin-hydrochloridu, fenylefrin-hydrochloridu, acetylcholin-chloridu, pilokarpin-hydrochloridu a isopilokarpin-hydrochloridu.

7. Kompozice podle nároku 1, v y z n a č e n á t í m , že viskoelastický polymer tvoří jeden nebo více polymerů zvolených ze skupiny sestávající z kyseliny hyaluronové, chondroitin-sulfátu, dermatan-sulfátu, karboxymethylcelulózy, heparan-sulfátu, heparinu, keratan-sulfátu, karboxymethylhydroxyethylcelulózy, sulfátu celulózy, fosfátu celulózy, karboxymethylguaru, karboxymethylhydroxypropylguaru, xanthanové gumy, gellanové gumy, welanové gumy, rhamsanové gumy, agarózy, alginátů, furcellaranu, pektinů, arabské gumy, tragantu, karragenanů, fosfátů škrobu, sukcinátů škrobu, glykoaminoglykanů, polysacharidů, polypeptidů a polymerů a kopolymerů akrylamidu, N-vinyl-pyrrolidonu, dimethylakrylamidu, kyseliny akrylové, kyseliny methakrylové, anhydridu kyseliny maleinové, kyseliny vinylsulfonové, kyseliny styrenkarboxylové, kyseliny 2-akrylamido-2-methylpropansulfonové, kyseliny vinylfosfonové a kyseliny 2-methakryloyloxyethylsulfonové.

8. Kompozice podle nároku 5, v y z n a č e n á t í m , že viskoelastický polymer tvoří jeden nebo více polymerů zvolených ze skupiny sestávající z kyseliny hyaluronové, chondroitin-sulfátu, dermatan-sulfátu, karboxymethylcelulózy, heparan-sulfátu, heparinu, keratan-sulfátu, karboxymethylhydroxyethylcelulózy, sulfátu celulózy, fosfátu celulózy, karboxymethylguaru, karboxymethylhydroxypropylguaru, xanthanové gumy, gellanové gumy, welanové gumy, rhamsanové gumy, agarózy, alginátů, furcellaranu, pektinů, arabské gumy, tragantu, karragenanů, fosfátů škrobu, sukcinátů škrobu, glykoaminoglykanů, polysacharidů, polypeptidů a polymerů a kopolymerů akrylamidu, N-vinyl-pyrrolidonu, dimethylakrylamidu, kyseliny akrylové, kyseliny methakrylové, anhydridu kyseliny maleinové, kyseliny vinylsulfonové, kyseliny styrenkarboxylové, kyseliny 2-akrylamido-2-methylpropansulfonové, kyseliny vinylfosfonové a kyseliny 2-methakryloyloxyethylsulfonové.

9. Kompozice podle nároku 1, v y z n a č e n á t í m , že se anestetické činidlo zvolí ze skupiny sestávající z lidokainu, proparakainu, tetrakainu, fenakainu, naepainu, kokainu, betoxykainu, bupivakainu, butakainu, butanilikainu, butoxykainu, kartikainu, cyklomethykainu, dibukainu, dimethokainu, etidokainu, formkainu, hexylkainu, hydroxytetrakainu, leucinokainu, mepivakainu, meprylkainu, metabutoxykainu, myrtekainu, oktakainu, orthokainu, oxethazinu, parethoxykainu, piperokainu, pyridokainu, pirilokainu, prokainu, propanokainu, propipokainu, propoxykainu, pseudokainu, pyrrokainu, ropivakainu, tolylkainu, trikainu a trimekainu.

10. Kompozice podle nároku 5, v y z n a č e n á t í m , že se anestetické činidlo zvolí ze skupiny sestávající z lidokainu, proparakainu, tetrakainu, fenakainu, naepainu, kokainu, betoxykainu, bupivakainu, butakainu, butanilikainu, butoxykainu, kartikainu, cyklomethykainu, dibukainu, domethokainu, etidokainu, formkainu, hexylkainu, hydroxytetrakainu, leucinokainu, mepivakainu, meprylkainu, metabutoxykainu, myrtekainu, oktakainu, orthokainu, oxethazinu, parethoxykainu, piperokainu, pyridokainu, pirilokainu, prokainu, propanokainu, propipokainu, propoxykainu, pseudokainu, pyrrokainu, ropivakainu, tolylkainu, trikainu a trimekainu.

11. Kompozice podle nároku 1, v y z n a č e n á t í m , že viskoelastickým polymerem je kyselina hyaluronová a anestetickým činidlem je lidokain.

12. Kompozice podle nároku 5, v y z n a č e n á t í m , že viskoelastickým polymerem je kyselina hyaluronová a anestetickým činidlem je lidokain.

13. Kompozice podle nároku 1, v y z n a č e n á t í m , že viskoelastickým polymerem je kyselina hyaluronová a anestetickým činidlem je tetrakain.

14. Kompozice podle nároku 5, v y z n a č e n á t í m , že viskoelastickým polymerem je kyselina hyaluronová a anestetickým činidlem je tetrakain.

15. Kompozice podle nároku 1, v y z n a č e n á t í m , že viskoelastickým polymerem je kyselina hyaluronová a anestetickým činidlem je proparakain.

16. Kompozice podle nároku 5, v y z n a č e n á t í m , že viskoelastickým polymerem je kyselina hyaluronová a anestetickým činidlem je proparakain.

17. Kompozice podle nároku 1, v y z n a č e n á t í m , že viskoelastickým polymerem je kyselina hyaluronová a anestetickým činidlem je fenakain.

18. Kompozice podle nároku 5, v y z n a č e n á t í m , že viskoelastickým polymerem je kyselina hyaluronová a anestetickým činidlem je fenakain.

19. Kompozice podle nároku 1, v y z n a č e n á t í m , že viskoelastickým polymerem je kyselina hyaluronová a anestetickým činidlem je kokain.

20. Kompozice podle nároku 5, v y z n a č e n á t í m , že viskoelastickým polymerem je kyselina hyaluronová a anestetickým činidlem je kokain.

21. Kompozice podle nároku 1, v y z n a č e n á t í m , že viskoelastickým polymerem je kyselina hyaluronová a anestetickým činidlem je naepain.

22. Kompozice podle nároku 5, v y z n a č e n á t í m , že viskoelastickým polymerem je kyselina hyaluronová a anestetickým činidlem je naepain.

23. Kompozice podle nároku 1, v y z n a č e n á t í m , že viskoelastickým polymerem je hyaluronát sodný a anestetickým činidlem je lidokain-hydrochlorid.

24. Kompozice podle nároku 5, v y z n a č e n á t í m , že viskoelastickým polymerem je hyaluronát sodný a anestetickým činidlem je lidokain-hydrochlorid.

25. Kompozice podle nároku 1, v y z n a č e n á t í m , že viskoelastickým polymerem je hyaluronát sodný a anestetickým činidlem je proparakain-hydrochlorid.

26. Kompozice podle nároku 5, v y z n a č e n á t í m , že viskoelastickým polymerem je hyaluronát sodný a anestetickým činidlem je proparakain-hydrochlorid.

27. Kompozice podle nároku 1, v y z n a č e n á t í m , že viskoelastickým polymerem je hyaluronát sodný a anestetickým činidlem je fenakain-hydrochlorid.

28. Kompozice podle nároku 5, v y z n a č e n á t í m , že viskoelastickým polymerem je hyaluronát sodný a anestetickým činidlem je fenakain-hydrochlorid.

29. Kompozice podle nároku 1, v y z n a č e n á t í m , že viskoelastickým polymerem je hyaluronát sodný a anestetickým činidlem je kokain-hydrochlorid.

30. Kompozice podle nároku 5, v y z n a č e n á t í m , že viskoelastickým polymerem je hyaluronát sodný a anestetickým činidlem je kokain-hydrochlórid.

31. Kompozice podle nároku 1, v y z n a č e n á t í m , že viskoelastickým polymerem je hyaluronát sodný a anestetickým činidlem je naepain-hydrochlorid.

32. Kompozice podle nároku 5, v y z n a č e n á t í m , že viskoelastickým polymerem je hyaluronát sodný a anestetickým činidlem je naepain-hydrochlorid.

33. Kompozice podle nároku 5, v y z n a č e n á t í m , že se komplex zvolí ze skupiny sestávající z atropin-lidokain-hyaluronátu, atropin-proparakain-hyaluronátu, atropin-tetrakain-hyaluronátu, atropin-fenakain-hyaluronátu, atropin-kokain-hyaluronátu, atropin-naepain-hyaluronátu, atropin-lidokain-chondroitin-sulfátu, atropin-proparakain-chondroitin-sulfátu, atropin-tetrakain-chondroitin-sulfátu, atropin-fenakain-chondroitin-sulfátu a atropin-naepain-chondroitin-sulfátu.

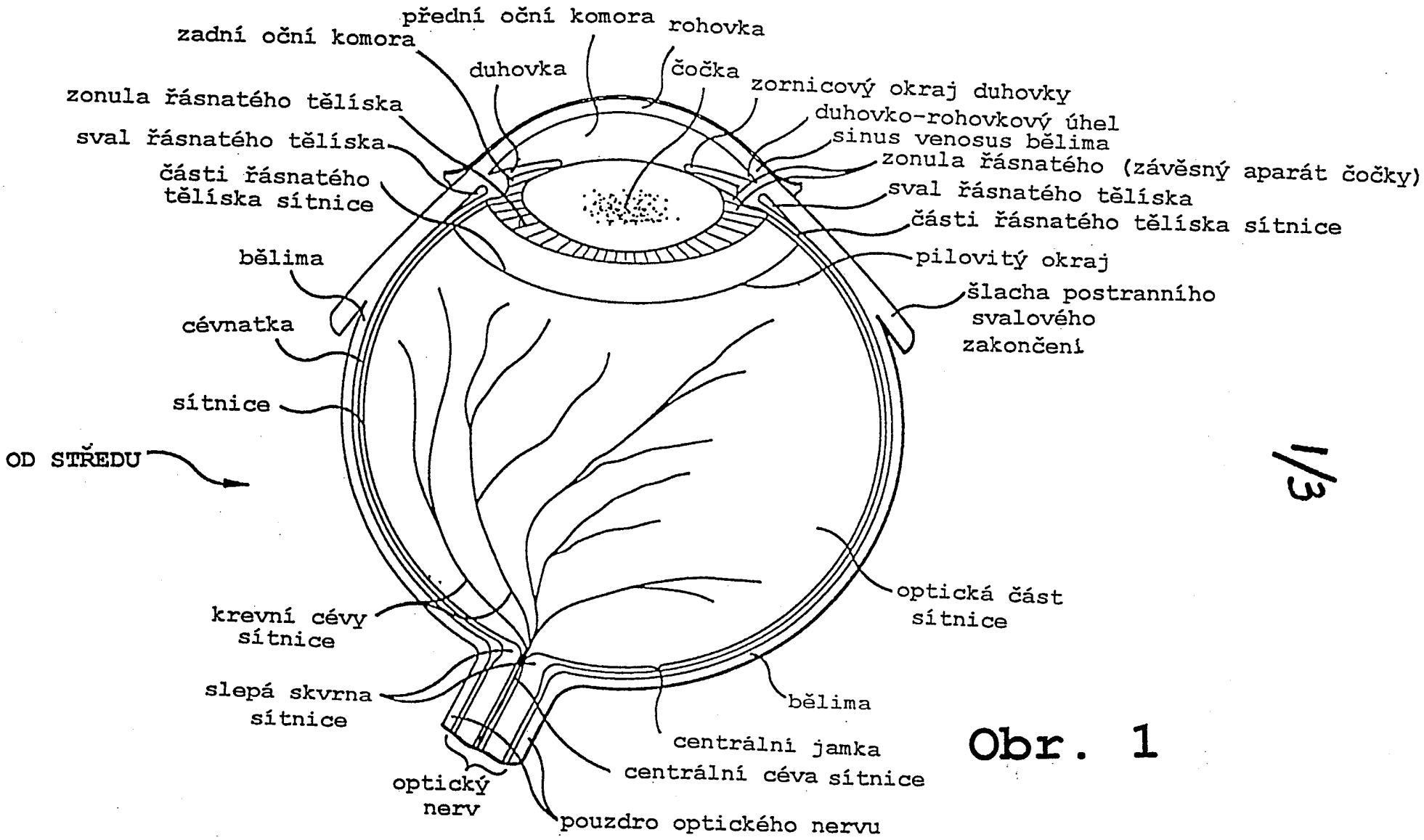
34. Kompozice podle nároku 5, v y z n a č e n á t í m , že se komplex zvolí ze skupiny sestávající z acetylcholin-lidokain-hyaluronátu, acetylcholin-proparakain-hyaluronátu, acetylcholin-tetrakain-hyaluronátu, acetylcholin-fenakain-hyaluronátu, acetylcholin-kokain-hyaluronátu, acetylcholin-naepain-hyaluronátu, acetylcholin-lidokain-chondroitin-sulfátu, acetylcholin-proparakain-chondroitin-sulfátu, acetylcholin-tetrakain-chondroitin-sulfátu, acetylcholin-fenakain-chondroitin-sulfátu a acetylcholin-naepain-chondroitin-sulfátu.

35. Kompozice podle nároku 5, v y z n a č e n á t í m , že se komplex zvolí ze skupiny sestávající z pilokarpin-lidokain-hyaluronátu, pilokarpin-proparakain-hyaluronátu, pilokarpin-tetrakain-hyaluronátu, pilokarpin-fenakain-hyaluronátu, pilokarpin-kokain-hyaluronátu, pilokarpin-naepain-hyaluronátu, pilokarpin-lidokain-chondroitin-sulfátu, pilokarpin-proparakain-chondroitin-sulfátu, pilokarpin-tetrakain-chondroitin-sulfátu, pilokarpin-fenakain-chondroitin-sulfátu a pilokarpin-naepain-chondroitin-sulfátu.

36. Způsob udržení strukturní integrity přední oční komory během chirurgického zákroku a současného poskytnutí anestezie, v y z n a č e n ý t í m , že se subjektu podá viskoelastický polymer a terapeuticky účinné množství anestetického činidla.

Zastupuje:

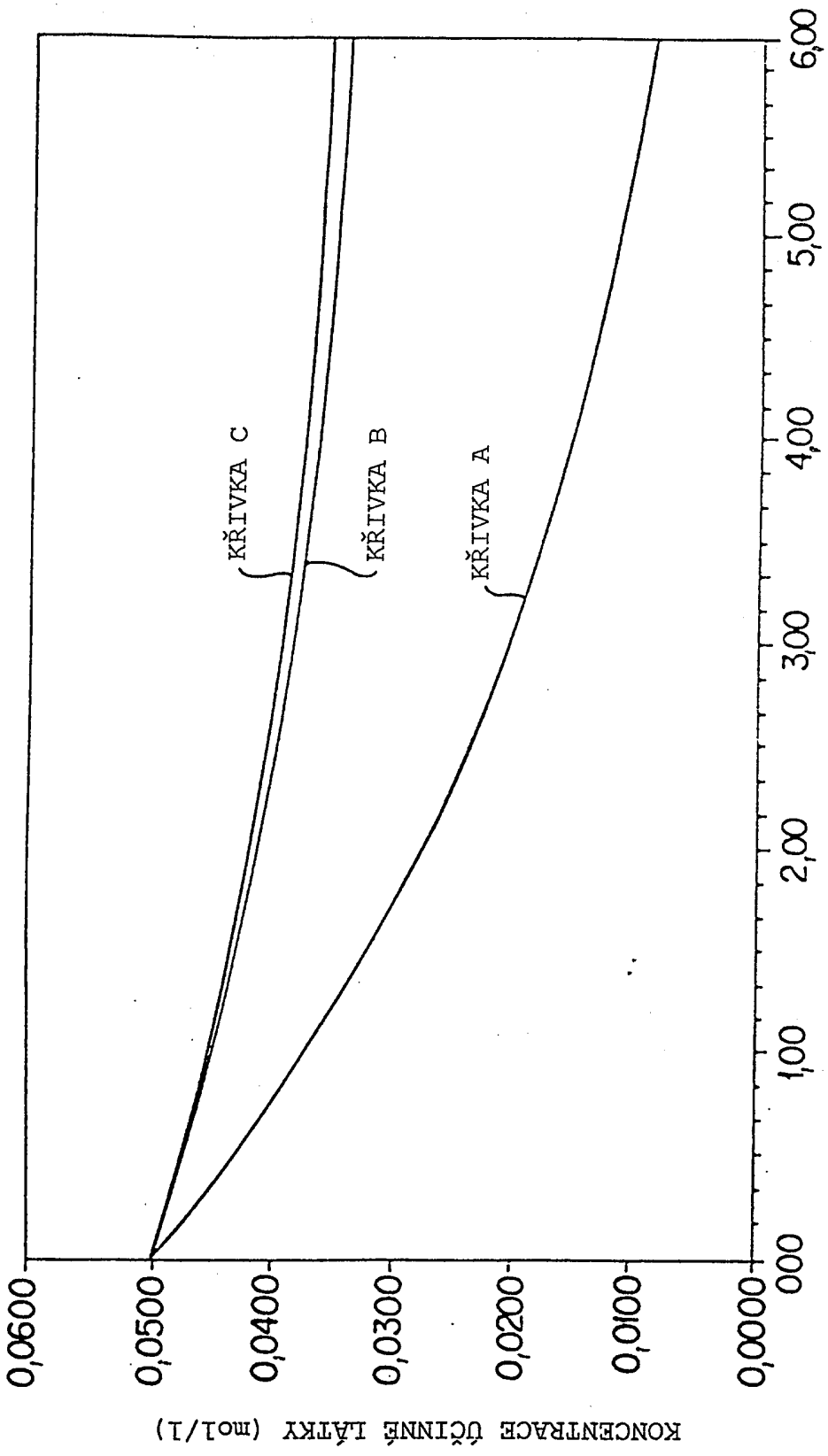
01-2059-99-Če



Obr. 1

1999-326

28.01.00 1999-3264



Obr. 2

1999-3264
28.01.00

Obr. 3

