

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2015-272

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/195 (2006.01)
A61P 17/10 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **22.04.2015**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **02.11.2016**
(Věstník č. 44/2016)

- (71) Přihlašovatel:
Ing. Jakub Rak, Plzeň, CZ
prof. RNDr. Vladimír Král, CSc., Praha 2, CZ
ASKLEPION - Lasercentrum Praha, s.r.o., Praha 2,
CZ
- (72) Původce:
Ing. Jakub Rak, Plzeň, CZ
prof. RNDr. Vladimír Král, DSc., Praha 2, CZ
- (74) Zástupce:
PATENT SKY s.r.o., Ing. Petra Kolářová, Dušní
8/11, 110 00 Praha 1

(54) Název přihlášky vynálezu:
**Polymerní film s obsahem fotosensitizerů a
jeho použití**

(57) Anotace:
Řešení se týká přípravy systémů na bázi polymerních
nosičů pro řízený transport 5-aminolevulové kyseliny a
jejích derivátů pro fotodynamickou terapii a estetickou
medicínu.

CZ 2015 - 272 A3

Polymerní film s obsahem fotosensitizerů a jeho použití

Oblast techniky

Vynález se týká přípravy systémů na bázi polymerních nosičů pro řízený transport fotosensitizerů (5-aminolevulové kyseliny a jejích derivátů) pro fotodynamickou terapii a estetickou medicínu.

Dosavadní stav techniky

5-Aminolevulová kyselina (ALA) je endogenní metabolit obvykle tvořený v mitochondriích ze succinyl-CoA a glycinu. Konjugace osmi ALA molekul vede k tvorbě protoporphyrinu IX (PpIX), který je dále metabolizován a nakonec vede ke vzniku hemu. Konverze PpIX na jeho následné substráty vyžaduje aktivitu enzymu ferrochelatázy, která je z hlediska rychlosti metabolizace ALA na hem limitující. Při zevním podání, je konverze ALA na PpIX velmi rychlá, avšak PpIX nemůže být ferrochelatázou rychle převedena na konečný produkt hem, proto se PpIX hromadí v buňkách. Vzhledem k tomu, že PpIX je silný fotosenzibilizátor, tato metabolická cesta je hojně využívána ve fotodynamické terapii (PDT). Vzhledem k nestabilitě ALA jako takové, která je způsobena dimerizací na pyrazin-2,5-dipropionovou kyselinu, se ALA používá ve formě relativně hydrofilního hydrochloridu. Ačkoliv PDT na bázi ALA se ukázala být velmi úspěšná v léčbě některých druhů rakoviny včetně rakoviny kůže a řady chorob kůže, omezená difúze hydrofilní ALA do nádoru způsobuje, že lokalizace ALA v tkáni není optimální. Zlepšení biodostupnosti lze dosáhnout použitím derivátů ALA, především ve formě lipofilních esterů ALA, které lépe pronikají do léze. Nejčastěji používané deriváty jsou methylester a hexylester ALA, které se vzájemně liší kinetikou penetrace do kůže a lokalizací v kůži. Jsou popsány i další deriváty, sole a sole derivátů, avšak komerčního uplatnění příliš nenašly. Komerční nejúspěšnější preparáty jsou na bázi ALA (Aladerm, Porphin), hydrochloridu ALA (Gliolan, prášek pro přípravu roztoku, 1,5 g, Medac; Levulan, 20% roztok, DUSA Pharmaceuticals, US Patents: 5,079,262; 5,211,938; 5,954,703; Levulan Kerastics, 20% TOPICAL POWDER FOR SOLUTION Solution; Topical; Aminolevulinic Acid Hydrochloride 23.6%) a hydrochloridu methylesteru ALA (Metvix, krém s 16% mALA.HCl, Galderma; Metvixia, krém s 16,8% mALA.HCl, Galderma).

ALA se prosadila v posledních letech jako metoda volby pro superficiální basocelulární karcinom, což je nejčastější zhoubný nádor vůbec. Jeho incidence navíc dramaticky roste se stárnutím populace a s vyšší sluneční expozicí. Současně s tím roste zájem o vynikající estetický výsledek takového ošetření, což ALA zcela splňuje. Značný potenciál nachází ALA v estetické medicíně. PDT pomocí ALA je ověřená při stimulaci obměny dysplastických buněk, což spolu s reparativním zánětem přispívá ke značnému omlazení vzhledu kůže spolu s odstranění eflorescencí. Jinou známou indikací je využití při léčbě akné. Smysl má nasazení v monoterapii při lehké a střední formě, v kombinaci se systémovou léčbou u jizvících forem.

Podstata vynálezu

Polymerní film s obsahem fotosensitizerů, který obsahuje farmaceuticky akceptovatelný polymer a 5-aminolevulovou kyselinu a/nebo její derivát, může být tvořen jednou a více vrstvami. Obsahuje 5-aminolevulovou kyselinu a/nebo její deriváty, které jsou obsaženy alespoň v jedné vrstvě.

Derivát 5-aminolevulové kyseliny je vybrán ze skupiny hydrochlorid 5-aminolevulové kyseliny, ester 5-aminolevulové kyseliny, hydrochlorid esteru 5-aminolevulové kyseliny.

Esterem 5-aminolevulové kyseliny je methylester 5-aminolevulové kyseliny nebo hexylester 5-aminolevulové kyseliny.

Hydrochloridem esteru 5-aminolevulové kyseliny je hydrochlorid methylesteru 5-aminolevulové kyseliny, hydrochlorid hexylesteru 5-aminolevulové kyseliny.

1. Polymerní film obsahuje farmaceuticky akceptovatelný plastifikátor.

Farmaceuticky akceptovatelný polymer je vybrán ze skupiny: Polyakrylová kyselina, polyethylenoxid, polyethylenglykol, polypropylenglykol, blokové kopolymery polyethylenglykolu a polypropylenglykolu, polysorbát, polyvinylpyrrolidon, polyvinylalkohol, polyakrylamid, poly(isopropylakrylamid), poly(cyklopropylmethakrylamid), ethylcelulóza, karboxymethylcelulóza, hydroxyethylcelulóza, hydroxypropylcelulóza, hydroxypropylmethacrylamid, acetát ftalát celulózy, kyselina alginová, karagenan, chitosan, kyselina hyaluronová, kyselina pektinová, kopolymery kyseliny glykolové a kyseliny mléčné, škrob, sodná sůl karboxymethylškrobu, polyuretan, silikony, polykarbonát, polychloropren, polyisobutylem, polykryanoakrylát, polyvinylacetát, t-oktylfenoxypolyethoxyethanol, polystyren, polypropylen, polyvinylchlorid, polyetylén, polymethylmethakrylát, polyhydroxyethylmethakrylát, kopolymer kyseliny akrylové a butylakrylátu, kopolymer 2-ethylhexyl-akrylátu a butylakrylátu, kopolymer vinylacetátu a methylakrylátu, kopolymery ethylenvinylacetátu polyethylentereftalátu a polyethyleny, kopolymer polyvinylkaprolaktamu, polyvinylacetátu a polyethylenglykolu.

Farmaceuticky akceptovatelný plastifikátor je vybrán ze skupiny: acetyltributylcitrát, acetyltriethylcitrát, triethylcitrát, tributylcitrát, trioktylhlíníkcitrát, acetyltrioktylhlíníkcitrát, trihexylcitrát, acetyltriethylcitrát, butyryltriethylcitrát, trimethylcitrát, p-terc-butylfenylsalicylát, butylstearát, dibutylsebakát, diethylftalát, diisobutyladipát, difenyl-2-ethylhexyl-fosfát, epoxidovaný sojový olej, glycerol monooleát, monoisopropyl citrát, monostearyl citrát, distearyl citrát, tristearyl citrát, triacetin, triethylcitrát, 3-(2-xenyl)-1,2-epoxypropan.

S výhodou alespoň jedna vrstva polymerního filmu obsahuje kopolymer polyvinylkaprolaktamu, polyvinylacetátu a polyethylenglykolu.

A s výhodou jedna vrstva obsahuje kopolymer polyvinylkaprolaktamu, polyvinylacetátu a polyethylenglykolu a 5-aminolevulovou kyselinu a/nebo její derivát.

Předmětem vynálezu je také příprava a využití polymerních filmů pro topickou aplikaci fotosensitizerů na bázi 5-aminolevulové kyseliny a jejích derivátů ve formě (muko)adhesivního filmu. Topické aplikace fotosensitizerů na bázi 5-aminolevulové kyseliny ve formě adhesivního filmu umožňuje aplikovat léčivo definované s řízeným uvolňováním, aplikace ve formě mukoadhesivního filmu jsou využitelné ve farmaceutickém průmyslu pro léčbu v ústní dutině.

Aplikace fotosensitizerů na bázi 5-aminolevulové kyseliny a jejích derivátů v ústní dutině ve formě mukoadhesivního filmu. Komerční preparáty pro tento druh aplikace neexistují, existující komerční preparáty (roztoky, gely a masti) jsou vhodné pro topické aplikace, avšak nejsou dobře použitelné pro léčbu v ústní dutině. Přitom v mnoha asijských kulturách je rozšířeným zvykem žvýkání rostlinných drog, což ve svém důsledku vede k velmi významnému zvýšení rizika rozvoje rakoviny ústní dutiny (např. v Indii rakovina ústní představuje až 40% všech rakovin, oproti pouhým 4%, ve Velké Británii). Celosvětově se jedná o 8% všech rakovin. Tyto karcinomy byly dosud odstraňovány pouze chirurgicky. Aplikace fotosensitizerů na bázi 5-aminolevulové kyseliny a jejích derivátů v ústní dutině ve formě mukoadhesivního filmu umožňuje využít fotodynamické terapie, která je pro pacienta výrazně šetrnější.

Topické aplikace fotosensitizerů na bázi 5-aminolevulové kyseliny a jejích derivátů ve formě adhesivního filmu. Komerční preparáty (roztoky, gely a masti), jejichž terapeutický efekt i vedlejší efekty jsou závislé na zkušenosti ošetřujícího lékaře (množství nanášené masti, homogenita tloušťky nanášené vrstvy apod.), vyžadují velmi zkušený personál a i tak je efekt do určité míry náhodný. Naopak, použití adhesivních filmů umožňuje aplikovat léčivo definované s řízeným uvolňováním.

Aplikaci fotosensitizerů na bázi 5-aminolevulové kyseliny a jejích derivátů ve formě adhesivního filmu v oblasti estetické medicíny. Aplikaci fotosensitizerů ve formě adhesivního filmu v oblasti estetické medicíny lze využít pro léčbu řady kožních onemocnění (dermatitida, akné apod.) a vyhlazování pokožky. Významnou výhodou použití filmů oproti komerčním preparátům (roztoky, gely a masti) je možnost aplikovat léčivo definovaně s řízeným uvolňováním, což snižuje nároky zkušenosti aplikující osoby. V neposlední řadě také stojí za zmínku fakt, že komerční preparáty nejsou příliš vhodné pro estetickou medicínu ani z důvodu příliš vysoké koncentrace fotosensitizeru, který způsobuje neopodstatněně velké poškození pokožky.

Příprava adhesivních a mukoadhesivních filmů na bázi polymerních nosičů pro aplikaci fotosensitizerů na bázi 5-aminolevulové kyseliny a jejích derivátů. Polymerní filmy jsou potenciálními systémy podávání léků pro lokální aplikaci na kůži či podávání přes sliznici. Požadavky na tyto filmy jsou jejich schopnost inkorporovat farmaceuticky aktivní látku a řízeně ji uvolňovat, dále jsou požadovány mechanické vlastnosti jako pružnost, ohebnost a přilnavost ke kůži či sliznici. Především v případě sliznice je přilnavost velmi důležitá. V případě vyššího obsahu farmaceuticky aktivní látky jsou vlastnosti polymerního filmu významně ovlivněny samotnou farmaceuticky aktivní látkou. Vzhledem k poměrně vysokým dávkováním 5-aminolevulové kyseliny, hydrochloridu 5-aminolevulové kyseliny, esterům 5-aminolevulové kyseliny a hydrochloridům esterů 5-aminolevulové kyseliny jsou obsahy těchto fotosensitizerů v komerčních preparátech obvykle 15-25 hmotnostních procent. Jako alternativa k těmto preparátům byly vyvinuty nosiče pro aplikaci 5-aminolevulové kyseliny a jejích derivátů na bázi farmaceuticky akceptovatelných polymerů, jejich směsí jejich kombinací s farmaceuticky akceptovatelnými plastifikátory.

Pro topickou aplikaci lze s výhodou použít vrstevnatých polymerních nosičů. Tyto nosiče se skládají ze vrstvy obsahující fotosensitizer a z ochranné vrstvy. Nároky na vrstvu obsahující fotosensitizer je její adhesivita ke kůži či mukoadhesivita k vlhké sliznici a schopnost z této vrstvy uvolňovat fotosensitizer. Ochranná vrstva má za úkol bránit uvolňování fotosensitizeru mimo jeho terapeutický cíl. Pro aplikaci v ústní dutině je nezbytné ochránit vrstvu obsahující fotosensitizer před slinami a uvolňováním fotosensitizeru do ústní dutiny. Tato ochrana musí být splněna po celou dobu aplikace filmu, což bývá typicky od deseti minut do dvou hodin. Společně musí obě vrstvy tvořit kompaktní celek s požadovanými mechanickými vlastnostmi. Vzhledem k odlišným vlastnostem a složením obou vrstev lze s výhodou využít vícevrstevnatých polymerních nosičů, kdy mezi vrstvou obsahující fotosensitizer a ochrannou vrstvou jsou vmezeřeny další vrstvy s postupně se měnícím složením přecházejícím od složení ochranné vrstvy po složení vrstvy obsahující fotosensitizer.

Z řady připravených systémů nejlepší vlastnosti vykazovaly systémy založené na polymeru Soluplus a jeho směsí s dalšími farmaceuticky akceptovatelnými polymery a farmaceuticky akceptovatelnými plastifikátory. Soluplus je registrovaná značka pro větvený kopolymer polyvinylkaprolaktamu, polyvinylacetátu a polyethylenglykolu (výrobce BASF). Výhodou těchto systémů je vedle vhodných mechanických vlastností, schopností držet a řízeně uvolňovat fotosensitizer především jejich adhesivita a mukoadhesivita.

Připravené vzorky byly testovány z hlediska mechanických vlastností (tuhost, ohebnost, přilnavost), příklady vzorků splňující požadavky na mechanické vlastnosti jsou uvedeny v tabulkách s popisem složení a tloušťek jednotlivých vrstev.

Vzorky s vhodnými mechanickými vlastnostmi byly testovány in vivo na myších a potkaních modelech. Přilnavost vzorků s léčivem (ALA, ALA.HCl, mALA, mALA.HCl) byla studována na zvířecích modelech. Bylo sledováno, zda vzorky drží na pokožce / v tlamě po celou dobu plánované aplikace a zda nedochází k jejich rozpouštění ve slinách. Přilnavost vzorků v ústní dutině byla studována také na dobrovolnících, avšak pro tyto experimenty byly použity vzorky připravené bez léčiva.

Transport léčiva do zdravé tkáně byl sledován pomocí měření přítomnosti a intenzity fluorescence, kterou vykazuje metabolit léčiva - protoporfyrin IX. Byl měřen vývoj fluorescence v čase (produkce protoporfyrinu IX) a jeho závislost na složení vzorku a době působení. Optimální doba

působení se mezi vzorky lišila, avšak obecně byla v rozsahu 5-60 minut. Vhodná doba pro aplikaci záření (maximální množství protoporfyrinu IX v tkáni) se také lišila mezi vzorky a podle doby aplikace, ale obecně bylo maximum intenzity fluorescence v čase 1-3 hodiny od začátku podání.

Transport léčiva do nádorové tkáně byl vyvozen na základě nekrózy nádorových buněk vyvolané ozáření (fotodynamická terapie), což je nepřímý důkaz kumulace protoporfyrinu IX, který je metabolitem podaného léčiva. Dále bylo sledováno, zda-li dojde k rekuranci nádoru (opětovnému vzniku nádoru). Doba aplikace léčiva a čas pro ozáření byl použit na základě transportu do zdravé tkáně. Ve všech případech výše uvedených vzorků došlo k úplnému vyhojení nádoru a nebyla pozorována rekurence po dobu 45 dnů od aplikace léčby.

Byl připraven vícevrstvý polymerní film s inkorporovanou 5-aminolevulovou kyselinou (ALA), hydrochloridem 5-aminolevulové kyseliny (ALA.HCl), methylesterem 5-aminolevulové kyseliny (mALA) a hydrochloridem methylesteru 5-aminolevulové kyseliny (mALA.HCl). Pro přípravu byly použity polymerní nosiče a plastifikátory: větvený kopolymer polyvinyl-kaprolaktamu, polyvinylacetátu a polyethylenglykolu (Soluplus), polyethylenglykoly o různých délkách řetězce (PEG200, PEG6000, PEG40000), polysorbáty (Tween 20, Tween 80), polyvinylpyrrolidon (PVP), blokové kopolymery polyethylenglykolu a polypropylenglykolu (Pluronic F-127, Pluronic F-68), acetyltriethylcitrát, tributylcitrát.

Směsi pro přípravu vrstev byly připraveny rozpuštěním komponent ve vhodných rozpouštědlech a jejich smícháním v daném poměru. Rozpouštědly byly typicky voda, methanol, ethanol, případně dichlormethan, aceton, tetrahydrofuran a chloroform.

Roztoky byly vrstveny pomocí techniky sprejování. Pro každou vrstvu byl postup: po nanesení cca. 0,05 mm vrstvičky roztoku sprejováním bylo odpařeno rozpouštědlo, poté byla nanесena další vrstvička a zbavena rozpouštědla. Toto bylo opakováno do nanесení požadované vrstvy nosiče, poté byla změřena tloušťka vrstvy. Rozpouštědlo bylo odstraňováno třemi různými technikami (proudem dusíku, podtlakem, zahřátím) či jejich kombinací v závislosti na použitém rozpouštědle či směsi rozpouštědel a vlastnostech rozpuštěných látek (např. teplotní stabilita, těkavost).

Polymerní film je využitelný pro řízený transport fotosensitizerů (5-aminolevulové kyseliny a jejich derivátů) pro fotodynamickou terapii a estetickou medicínu.

Příklady

Příklad 1

Byl připraven vícevrstvý polymerní film s inkorporovaným hydrochloridem 5-aminolevulové kyseliny (ALA.HCl). Pro přípravu byly použity polymerní nosiče a plastifikátory: větvený kopolymer polyvinyl-kaprolaktamu, polyvinylacetátu a polyethylenglykolu (Soluplus). Směsi pro přípravu vrstev byly připraveny rozpuštěním komponent ve vodě a jejich smícháním v daném hmotnostním poměru.

Na sliznici v ústní dutině s superficiálním basocelulárním karcinomem byl nanесen polymerní film s inkorporovaným ALA.HCl a to tak, že byly připraveny roztoky o složení:

1. roztok:

pevný podíl: 8 hm. dílů ALA.HCl : 92 hm. dílů SOLUPLUS, byl rozpuštěn ve vodě pro získání 25 % roztoku pevného podílu.

2. roztok:

pevný podíl: SOLUPLUS, byl rozpuštěn ve vodě pro získání 25 % roztoku.

Roztok 1 byl postupně nanášen sprejováním po 0,05 mm tloušťkách, po té bylo rozpouštědlo vždy odstraněno proudem dusíku a postup byl opakován nanесením další dávky roztoku až do požadované tloušťky vrstvy, která byla 1,5 mm. Po odpaření poslední dávky rozpouštědla roztoku 1 byl stejným postupem nanесen roztok 2 až do tloušťky 1,8 mm. Tloušťka vrstev byla kontrolována mikrometricky.

Výsledný film měl toto složení:

vrstva	výška vrstvy [mm]	komponenta 1	množství [hm. %]	komponenta 2	množství [hm%]
1	1,5	ALA.HCl	8	SOLUPLUS	92
2	1,8	SOLUPLUS	100		

Nanesený film se nechal 40 minut v ústní dutině působit a po té byl sloupnut. Bylo vysledováno, že připravený film velmi dobře drží v tlamě po celou dobu plánované aplikace a ani nedocházelo k jeho rozpouštění ve slinách. Doba aplikace léčiva a čas pro ozáření byl použit na základě transportu do zdravé tkáně. Došlo k úplnému vyhojení nádoru a nebyla pozorována rekurence (opětovný vznik nádoru) po dobu 45 dnů od aplikace léčby. Transport léčiva do nádorové tkáně byl vyvozen na základě nekrózy nádorových buněk vyvolané ozářením (fotodynamická terapie), což je nepřímý důkaz kumulace protoporphyrinu IX, který je metabolitem podaného léčiva.

Příklad 2

Byl připraven vícevrstvý polymerní film s inkorporovaným methylesterem 5-aminolevulové kyseliny (mALA). Pro přípravu byly použity polymerní nosiče a plastifikátory: větvený kopolymer polyvinyl-kaprolaktamu, polyvinylacetátu a polyethylenglykolu (Soluplus), polyethylenglykol (PEG200), polyvinylpyrrolidon (PVP).

Směsi pro přípravu vrstev byly připraveny rozpuštěním komponent ve vodě a jejich smícháním v daném hmotnostním poměru.

Na sliznici v ústní dutině se superficiálním basocelulárním karcinomem byl nanesen polymerní film s inkorporovaným mALA a to tak, že byly připraveny roztoky o složení:

1. roztok:
pevný podíl: 12 hm. dílů ALA.HCl : 75 hm. dílů SOLUPLUS, byl rozpuštěn ve vodě pro získání 26 % roztoku pevného podílu.
2. roztok:
pevný podíl: 83 hm. dílů SOLUPLUS : 17 PEG200, byl rozpuštěn ve vodě pro získání 26 % roztoku.
3. roztok:
pevný podíl: 90 hm. dílů SOLUPLUS : 10 hm. dílů PEG200, byl rozpuštěn ve vodě pro získání 26 % roztoku.
4. roztok:
pevný podíl: 90 hm. dílů SOLUPLUS : 5 hm. dílů PEG200 : 5 hm. dílů PVP, byl rozpuštěn ve vodě pro získání 26 % roztoku.
5. roztok:
pevný podíl: 90 hm. dílů SOLUPLUS : 10 hm. dílů PVP, byl rozpuštěn ve vodě pro získání 26 % roztoku.
6. roztok:
pevný podíl: 85 hm. dílů SOLUPLUS : 15 hm. dílů PVP, byl rozpuštěn ve vodě pro získání 26 % roztoku.
7. roztok:
pevný podíl: 80 hm. dílů SOLUPLUS : 20 hm. dílů PVP, byl rozpuštěn ve vodě pro získání 26 % roztoku.

Roztoky byly postupně nanášeny sprejováním po 0,05 mm tloušťkách, po té bylo rozpouštědlo vždy odstraněno mírným podtlakem a postup byl opakován nanesením další dávky roztoku až do

požadované tloušťky vrstvy roztoku. Po odpaření poslední dávky rozpouštědla roztoku byly stejným postupem nanášeny další roztoky v řadě vždy do požadované tloušťky. Tloušťka vrstev byla kontrolována mikrometricky.

Výsledný film měl toto složení:

vrstva	výška vrstvy [mm]	komponenta 1	množství [%]	komponenta 2	množství [%]	komponenta 3	množství [%]
1	1,15	ALA.HCl	12	SOLUPLUS	75	PEG200	13
2	0,2	SOLUPLUS	83	PEG200	17		
3	0,2	SOLUPLUS	90	PEG200	10		
4	0,2	SOLUPLUS	90	PEG200	5	PVP	5
5	0,2	SOLUPLUS	90	PVP	10		
6	0,2	SOLUPLUS	85	PVP	15		
7	0,55	SOLUPLUS	80	PVP	20		

Nanesený film se nechal 60 minut v ústní dutině působit a po té byl sloupnut. Bylo vysledováno, že připravený film velmi dobře drží v tlamě po celou dobu plánované aplikace a ani nedocházelo k jeho rozpouštění ve slinách. Doba aplikace léčiva a čas pro ozáření byl použit na základě transportu do zdravé tkáně. Transport léčiva do zdravé tkáně byl sledován pomocí měření přítomnosti a intenzity fluorescence, kterou vykazuje metabolit léčiva - protoporfyrin IX. Došlo k úplnému vyhojení nádoru a nebyla pozorována rekurence (opětovný vznik nádoru) po dobu 45 dnů od aplikace léčby. Transport léčiva do nádorové tkáně byl vyvozen na základě nekrozy nádorových buněk vyvolané ozářením (fotodynamická terapie), což je nepřímý důkaz kumulace protoporfyrinu IX, který je metabolitem podaného léčiva.

Příklad 3

Byl připraven vícevrstvý polymerní film s inkorporovaným hydrochloridem methylesteru 5-aminolevulové kyseliny (mALA.HCl). Pro přípravu byly použity polymerní nosiče a plastifikátory: větvený kopolymer polyvinyl-kaprolaktamu, polyvinylacetátu a polyethylenglykolu (Soluplus), polyethylenglykoly o různých délkách řetězce (PEG200, PEG40000), tributylcitrát. Směsi pro přípravu vrstev byly připraveny jako v příkladech 1 a 2 rozpuštěním komponent ve vodě, aby vytvořili 27 % roztok, přičemž jednotlivé komponenty byly smíchány v daném hmotnostním poměru jak popisuje tabulka výsledného složení jednotlivých vrstev filmu:

vrstva	výška vrstvy [mm]	komponenta 1	množství [%]	komponenta 2	množství [%]	komponenta 3	množství [%]
1	0,75	mALA.HCl	18	SOLUPLUS	62	PEG200	20
2	0,12	SOLUPLUS	80	PEG200	20		
3	0,1	SOLUPLUS	85	PEG200	15		
4	0,1	SOLUPLUS	90	PEG200	10		
5	0,1	SOLUPLUS	90	PEG200	5	PEG40000	5
6	0,1	SOLUPLUS	90	PEG40000	9	tributylcitrát	1
7	0,1	SOLUPLUS	85	PEG40000	12	tributylcitrát	3
8	0,45	SOLUPLUS	80	PEG40000	15	tributylcitrát	5

Na sliznici v ústní dutině se superficiálním basocelulárním karcinomem byl nanesen připravený polymerní film s inkorporovaným mALA.HCl a to tak, že byly připraveny roztoky pro jednotlivé vrstvy

v hmotnostních % jednotlivých komponent, které byly rozpuštěny v ethanolu pro získání 27 % roztoku každé vrstvy.

Roztoky byly postupně nanášeny sprejováním po 0,05 mm tloušťkách, po té bylo rozpouštědlo vždy odstraněno zahřátím a postup byl opakován nanesením další dávky roztoku až do požadované tloušťky vrstvy roztoku. Po odpaření poslední dávky rozpouštědla roztoku byly stejným postupem nanесeny další roztoky v řadě vždy do požadované tloušťky. Tloušťka vrstev byla kontrolována mikrometricky.

Nanesený film se nechal 30 minut v ústní dutině působit a po té byl sloupnut. Bylo vysledováno, že připravený film velmi dobře drží v tlamě po celou dobu plánované aplikace a ani nedocházelo k jeho rozpouštění ve slinách. Doba aplikace léčiva a čas pro ozáření byl použit na základě transportu do zdravé tkáně. Transport léčiva do zdravé tkáně byl sledován pomocí měření přítomnosti a intenzity fluorescence, kterou vykazuje metabolit léčiva - protoporfyrin IX. Došlo k úplnému vyhojení nádoru a nebyla pozorována rekurence (opětovný vznik nádoru) po dobu 45 dnů od aplikace léčby. Transport léčiva do nádorové tkáně byl vyvozen na základě nekrózy nádorových buněk vyvolané ozářením (fotodynamická terapie), což je nepřímý důkaz kumulace protoporfyrinu IX, který je metabolitem podaného léčiva.

Příklad 4

Byl připraven vícevrstvý polymerní film s inkorporovaným hydrochloridem methylesteru 5-aminolevulové kyseliny (mALA.HCl). Pro přípravu byly použity polymerní nosiče a plastifikátory: větvený kopolymer polyvinyl-kaprolaktamu, polyvinylacetátu a polyethylenglykolu (Soluplus), polyethylenglykol (PEG200), blokové kopolymery polyethylenglykolu a polypropylenglykolu (Pluronic F-127, Pluronic F-68), acetyltriethylcitrát. Směsi pro přípravu vrstev byly připraveny jako v příkladech 1 a 2 rozpuštěním komponent v metanolu, aby vytvořili 20 % roztok, přičemž jednotlivé komponenty byly smíchány v daném hmotnostním poměru jak popisuje tabulka výsledného složení jednotlivých vrstev filmu:

vrstva	výška vrstvy [mm]	komponenta 1	množství [%]	komponenta 2	množství [%]	komponenta 3	množství [%]
1	0,75	mALA.HCl	18	SOLUPLUS	62	PEG200	20
2	0,12	SOLUPLUS	80	PEG200	20		
3	0,1	SOLUPLUS	85	PEG200	15		
4	0,1	SOLUPLUS	90	PEG200	10		
5	0,1	SOLUPLUS	90	PEG200	5	Pluronic F-127	5
6	0,15	SOLUPLUS	90	Pluronic F-127	9	acetyltriethylcitrát	1
7	0,15	SOLUPLUS	85	Pluronic F-127	12	acetyltriethylcitrát	3
8	0,4	SOLUPLUS	80	Pluronic F-127	15	acetyltriethylcitrát	5

Na sliznici v ústní dutině se superficiálním basocelulárním karcinomem byl nanesen připravený polymerní film s inkorporovaným mALA.HCl a to tak, že byly připraveny roztoky pro jednotlivé vrstvy v hmotnostních % jednotlivých komponent, které byly rozpuštěny v ethanolu pro získání 20 % roztoku každé vrstvy.

Roztoky byly postupně nanášeny sprejováním po 0,05 mm tloušťkách, po té bylo rozpouštědlo vždy odstraněno zahřátím a postup byl opakován nanesením další dávky roztoku až do požadované tloušťky vrstvy roztoku. Po odpaření poslední dávky rozpouštědla roztoku byly stejným postupem nanесeny další roztoky v řadě vždy do požadované tloušťky. Tloušťka vrstev byla kontrolována mikrometricky.

Nanesený film se nechal 30 minut v ústní dutině působit a po té byl sloupnut. Bylo vysledováno, že připravený film velmi dobře drží v tlamě po celou dobu plánované aplikace a ani nedocházelo k jeho rozpouštění ve slinách. Doba aplikace léčiva a čas pro ozáření byl použit na základě transportu do zdravé tkáně. Transport léčiva do zdravé tkáně byl sledován pomocí měření přítomnosti a intenzity fluorescence, kterou vykazuje metabolit léčiva - protoporfyrin IX. Došlo k úplnému vyhojení nádoru a nebyla pozorována rekurence (opětovný vznik nádoru) po dobu 45 dnů od aplikace léčby. Transport léčiva do nádorové tkáně byl vyvozen na základě nekrózy nádorových buněk vyvolané ozářením (fotodynamická terapie), což je nepřímý důkaz kumulace protoporfyrinu IX, který je metabolitem podaného léčiva.

Příklad 5

Byl připraven vícevrstvý polymerní film s inkorporovaným hydrochloridem 5-aminolevulové kyseliny (ALA.HCl). Pro přípravu byly použity polymerní nosiče a plastifikátory: větvený kopolymer polyvinyl-kaprolaktamu, polyvinylacetátu a polyethylenglykolu (Soluplus), polysorbát (Tween 80). Směsi pro přípravu vrstev byly připraveny jako v příkladech 1 a 2 rozpouštěním komponent ve vodě, aby vytvořili 24 % roztok, přičemž jednotlivé komponenty byly smíchány v daném hmotnostním poměru jak popisuje tabulka výsledného složení jednotlivých vrstev filmu:

vrstva	výška vrstvy [mm]	komponenta 1	množství [%]	komponenta 2	množství [%]	komponenta 3	množství [%]
1	0,75	ALA.HCl	20	SOLUPLUS	70	Tween80	10
2	0,1	SOLUPLUS	85	Tween80	15		
3	0,1	SOLUPLUS	90	Tween80	10		
4	0,1	SOLUPLUS	95	Tween80	5		
5	0,35	SOLUPLUS	100				

Na sliznici v ústní dutině myši se superficiálním basocelulárním karcinomem byl nanesen připravený polymerní film s inkorporovaným ALA.HCl a to tak, že byly připraveny roztoky pro jednotlivé vrstvy v hmotnostních % jednotlivých komponent, které byly rozpouštěny v ethanolu pro získání 24 % roztoku každé vrstvy.

Roztoky byly postupně nanášeny sprejováním po 0,05 mm tloušťkách, po té bylo rozpouštědlo vždy odpařeno a postup byl opakován nanesením další dávky roztoku až do požadované tloušťky vrstvy roztoku. Po odpaření poslední dávky rozpouštědla roztoku byly stejným postupem naneseny další roztoky v řadě vždy do požadované tloušťky. Tloušťka vrstev byla kontrolována mikrometricky.

Nanesený film se nechal 80 minut v ústní dutině působit a po té byl sloupnut. Doba aplikace léčiva a čas pro ozáření byl použit na základě transportu do zdravé tkáně. Transport léčiva do zdravé tkáně byl sledován pomocí měření přítomnosti a intenzity fluorescence, kterou vykazuje metabolit léčiva - protoporfyrin IX. Došlo k úplnému vyhojení nádoru a nebyla pozorována rekurence (opětovný vznik nádoru) po dobu 45 dnů od aplikace léčby. Transport léčiva do nádorové tkáně byl vyvozen na základě nekrózy nádorových buněk vyvolané ozářením (fotodynamická terapie), což je nepřímý důkaz kumulace protoporfyrinu IX, který je metabolitem podaného léčiva.

Příklad 6

Byl připraven vícevrstvý polymerní film s inkorporovaným methylesterem 5-aminolevulové kyseliny (mALA). Pro přípravu byly použity polymerní nosiče a plastifikátory: větvený kopolymer polyvinyl-kaprolaktamu, polyvinylacetátu a polyethylenglykolu (Soluplus), polysorbát (Tween 20), polyvinylpyrrolidon (PVP). Směsi pro přípravu vrstev byly připraveny jako v příkladech 1 a 2 rozpouštěním komponent v tetrahydrofuranu, aby vytvořili 25 % roztok, přičemž jednotlivé

komponenty byly smíchány v daném hmotnostním poměru jak popisuje tabulka výsledného složení jednotlivých vrstev filmu:

vrstva	výška vrstvy [mm]	komponenta 1	množství [%]	komponenta 2	množství [%]	komponenta 3	množství [%]
1	0,8	mALA	10	PVP	70	Tween20	20
2	0,1	PVP	80	Tween20	20		
3	0,1	PVP	85	Tween20	15		
4	0,1	PVP	80	Tween20	15	SOLUPLUS	5
5	0,35	PVP	80	Tween20	10	SOLUPLUS	10

Na pokožce potkana s superficiálním basocelulárním karcinomem byl nanesen připravený polymerní film s inkorporovaným mALA a to tak, že byly připraveny roztoky pro jednotlivé vrstvy v hmotnostních % jednotlivých komponent, které byly rozpuštěny v tetrahydrofuranu pro získání 25 % roztoku každé vrstvy.

Roztoky byly postupně nanášeny sprejováním po 0,05 mm tloušťkách, po té bylo rozpouštědlo vždy odpařeno a postup byl opakován nanesením další dávky roztoku až do požadované tloušťky vrstvy roztoku. Po odpaření poslední dávky rozpouštědla roztoku byly stejným postupem nanesený další roztoky v řadě vždy do požadované tloušťky. Tloušťka vrstev byla kontrolována mikrometricky.

Nanesený film se nechal 100 minut v ústní dutině působit a po té byl sloupnut. Bylo vysledováno, že připravený film velmi dobře drží na pokožce po celou dobu plánované aplikace a ani nedocházelo k jeho rozpouštění ve slinách. Doba aplikace léčiva a čas pro ozáření byl použit na základě transportu do zdravé tkáně. Transport léčiva do zdravé tkáně byl sledován pomocí měření přítomnosti a intenzity fluorescence, kterou vykazuje metabolit léčiva - protoporfyrin IX. Došlo k úplnému vyhojení nádoru a nebyla pozorována rekurence (opětovný vznik nádoru) po dobu 45 dnů od aplikace léčby. Transport léčiva do nádorové tkáně byl vyvozen na základě nekrózy nádorových buněk vyvolané ozářením (fotodynamická terapie), což je nepřímý důkaz kumulace protoporfyrinu IX, který je metabolitem podaného léčiva.

Příklad 7

Byl připraven vícevrstvý polymerní film s inkorporovaným hydrochloridem 5-aminolevulové kyseliny (ALA.HCl). Pro přípravu byly použity polymerní nosiče a plastifikátory: větvený kopolymer polyvinylkaprolaktamu, polyvinylacetátu a polyethylenglykolu (Soluplus), polyethylenglykol (PEG200), blokové kopolymery polyethylenglykolu a polypropylenglykolu (Pluronic F-68). Směsi pro přípravu vrstev byly připraveny jako v příkladech 1 a 2 rozpuštěním komponent v chloroformu, aby vytvořili 22 % roztok, přičemž jednotlivé komponenty byly smíchány v daném hmotnostním poměru jak popisuje tabulka výsledného složení jednotlivých vrstev filmu:

vrstva	výška vrstvy [mm]	komponenta 1	množství [%]	komponenta 2	množství [%]	komponenta 3	množství [%]
1	1,0	ALA.HCl	12	SOLUPLUS	75	PEG200	13
2	0,25	SOLUPLUS	83	PEG200	17		
3	0,25	SOLUPLUS	90	PEG200	10		
4	0,25	SOLUPLUS	90	PEG200	5	Pluronic F-68	5
5	0,25	SOLUPLUS	90	Pluronic F-68	10		
6	0,25	SOLUPLUS	85	Pluronic F-68	15		
7	0,50	SOLUPLUS	80	Pluronic F-68	20		

Na sliznici v tlamě myši se superficiálním basocelulárním karcinomem byl nanesen připravený polymerní film s inkorporovaným ALA.HCl a to tak, že byly připraveny roztoky pro jednotlivé vrstvy v hmotnostních % jednotlivých komponent, které byly rozpuštěny v chloroformu pro získání 22 % roztoku každé vrstvy.

Roztoky byly postupně nanášeny sprejováním po 0,05 mm tloušťkách, po té bylo rozpouštědlo vždy odpařeno a postup byl opakován nanesením další dávky roztoku až do požadované tloušťky vrstvy roztoku. Po odpaření poslední dávky rozpouštědla roztoku byly stejným postupem nanесeny další roztoky v řadě vždy do požadované tloušťky. Tloušťka vrstev byla kontrolována mikrometricky.

Nanesený film se nechal 110 minut v ústní dutině působit a po té byl sloupnut. Bylo vysledováno, že připravený film velmi dobře drží v tlamě zvířete po celou dobu plánované aplikace a ani nedocházelo k jeho rozpouštění ve slinách. Doba aplikace léčiva a čas pro ozáření byl použit na základě transportu do zdravé tkáně. Transport léčiva do zdravé tkáně byl sledován pomocí měření přítomnosti a intenzity fluorescence, kterou vykazuje metabolit léčiva - protoporfyrin IX. Došlo k úplnému vyhojení nádoru a nebyla pozorována rekurence (opětovný vznik nádoru) po dobu 45 dnů od aplikace léčby. Transport léčiva do nádorové tkáně byl vyvozen na základě nekrózy nádorových buněk vyvolané ozářením (fotodynamická terapie), což je nepřímý důkaz kumulace protoporfyrinu IX, který je metabolitem podaného léčiva.

Příklad 8

Byl připraven vícevrstvý polymerní film s inkorporovaným hydrochloridem methylesteru 5-aminolevulové kyseliny (mALA.HCl). Pro přípravu byly použity polymerní nosiče a plastifikátory: větvený kopolymer polyvinyl-kaprolaktamu, polyvinylacetátu a polyethylenglykolu (Soluplus), polyethylenglykoly (PEG200, PEG6000), tributylcitrát. Směsi pro přípravu vrstev byly připraveny jako v příkladech 1 a 2 rozpuštěním komponent ve vodě, aby vytvořili 28 % roztok, přičemž jednotlivé komponenty byly smíchány v daném hmotnostním poměru jak popisuje tabulka výsledného složení jednotlivých vrstev filmu:

vrstva	výška vrstvy [mm]	komponenta 1	množství [%]	komponenta 2	množství [%]	komponenta 3	množství [%]
1	0,75	mALA.HCl	18	SOLUPLUS	62	PEG200	20
2	0,12	SOLUPLUS	80	PEG200	20		
3	0,1	SOLUPLUS	85	PEG200	15		
4	0,1	SOLUPLUS	90	PEG200	10		
5	0,1	SOLUPLUS	90	PEG200	5	PEG6000	5
6	0,1	SOLUPLUS	90	PEG6000	9	tributylcitrát	1
7	0,1	SOLUPLUS	85	PEG6000	12	tributylcitrát	3
8	0,6	SOLUPLUS	80	PEG6000	15	tributylcitrát	5

Na sliznici v tlamě potkana se superficiálním basocelulárním karcinomem byl nanesen připravený polymerní film s inkorporovaným mALA.HCl a to tak, že byly připraveny roztoky pro jednotlivé vrstvy v hmotnostních % jednotlivých komponent, které byly rozpuštěny ve vodě pro získání 28 % roztoku každé vrstvy.

Roztoky byly postupně nanášeny sprejováním po 0,05 mm tloušťkách, po té bylo rozpouštědlo vždy odpařeno a postup byl opakován nanesením další dávky roztoku až do požadované tloušťky vrstvy roztoku. Po odpaření poslední dávky rozpouštědla roztoku byly stejným postupem nanесeny další roztoky v řadě vždy do požadované tloušťky. Tloušťka vrstev byla kontrolována mikrometricky.

Nanesený film se nechal 50 minut v ústní dutině působit a po té byl sloupnut. Bylo vysledováno, že připravený film velmi dobře drží v tlamě zvířete po celou dobu plánované aplikace a ani nedocházelo k jeho rozpouštění ve slinách. Doba aplikace léčiva a čas pro ozáření byl použit na základě transportu do zdravé tkáně. Transport léčiva do zdravé tkáně byl sledován pomocí měření přítomnosti a intenzity fluorescence, kterou vykazuje metabolit léčiva - protoporfyrin IX. Došlo k úplnému vyhojení

nádoru a nebyla pozorována rekurence (opětovný vznik nádoru) po dobu 45 dnů od aplikace léčby. Transport léčiva do nádorové tkáně byl vyvozen na základě nekrózy nádorových buněk vyvolané ozářením (fotodynamická terapie), což je nepřímý důkaz kumulace protoporphyrinu IX, který je metabolitem podaného léčiva.

Příklad 9

Byl připraven vícevrstvý polymerní film s inkorporovanou 5-aminolevulovou kyselinou (ALA). Pro přípravu byly použity polymerní nosiče a plastifikátory: větvený kopolymer polyvinyl-kaprolaktamu, polyvinylacetátu a polyethylenglykolu (Soluplus), polyethylenglykol (PEG200), blokové kopolymery polyethylenglykolu a polypropylenglykolu (Pluronic F-68). Směsi pro přípravu vrstev byly připraveny jako v příkladech 1 a 2 rozpuštěním komponent ve vodě, aby vytvořili 19 % roztok, přičemž jednotlivé komponenty byly smíchány v daném hmotnostním poměru jak popisuje tabulka výsledného složení jednotlivých vrstev filmu:

vrstva	výška vrstvy [mm]	komponenta 1	množství [%]	komponenta 2	množství [%]	komponenta 3	množství [%]
1	1,0	ALA	12	SOLUPLUS	75	PEG200	13
2	0,25	SOLUPLUS	83	PEG200	17		
3	0,25	SOLUPLUS	90	PEG200	10		
4	0,25	SOLUPLUS	90	PEG200	5	Pluronic F-68	5
5	0,25	SOLUPLUS	90	Pluronic F-68	10		
6	0,25	SOLUPLUS	85	Pluronic F-68	15		
7	0,50	SOLUPLUS	80	Pluronic F-68	20		

Na pokožce myši se superficiálním basocelulárním karcinomem byl nanesen připravený polymerní film s inkorporovanou ALA a to tak, že byly připraveny roztoky pro jednotlivé vrstvy v hmotnostních % jednotlivých komponent, které byly rozpuštěny ve vodě pro získání 19 % roztoku každé vrstvy.

Roztoky byly postupně nanášeny sprejováním po 0,05 mm tloušťkách, po té bylo rozpouštědlo vždy odpařeno a postup byl opakován nanesením další dávky roztoku až do požadované tloušťky vrstvy roztoku. Po odpaření poslední dávky rozpouštědla roztoku byly stejným postupem nanесeny další roztoky v řadě vždy do požadované tloušťky. Tloušťka vrstev byla kontrolována mikrometricky.

Nanesený film se nechal 40 minut v ústní dutině působit a po té byl sloupnut. Bylo sledováno, že připravený film velmi dobře drží na pokožce zvířete po celou dobu plánované aplikace a ani nedocházelo k jeho rozpouštění ve slinách. Doba aplikace léčiva a čas pro ozáření byl použit na základě transportu do zdravé tkáně. Transport léčiva do zdravé tkáně byl sledován pomocí měření přítomnosti a intenzity fluorescence, kterou vykazoval metabolit léčiva - protoporphyrin IX. Došlo k úplnému vyhojení nádoru a nebyla pozorována rekurence (opětovný vznik nádoru) po dobu 45 dnů od aplikace léčby.

Transport léčiva do nádorové tkáně byl vyvozen na základě nekrózy nádorových buněk vyvolané ozářením (fotodynamická terapie), což je nepřímý důkaz kumulace protoporphyrinu IX, který je metabolitem podaného léčiva.

Průmyslová využitelnost

Aplikace fotosensitizerů na bázi 5-aminolevulové kyseliny v ústní dutině ve formě mukoadhesivního filmu jsou využitelné ve farmaceutickém průmyslu pro léčbu v ústní dutině. Topické aplikace fotosensitizerů na bázi 5-aminolevulové kyseliny ve formě adhesivního filmu jsou využitelné ve farmaceutickém průmyslu. Použití filmů umožňuje aplikovat léčivo definované s

22.04.19

řízeným uvolňováním. Topické aplikace fotosensitizerů na bázi 5-aminolevulové kyseliny ve formě adhesivního filmu jsou využitelné v oblasti estetické medicíny.

PATENTOVÉ NÁROKY

2. Polymerní film s obsahem fotosensitizérů vyznačující se tím, že obsahuje farmaceuticky akceptovatelný polymer a 5-aminolevulovou kyselinu a/nebo její derivát.
3. Polymerní film s obsahem fotosensitizérů vyznačující se tím, že je tvořen více vrstvami.
4. Polymerní film s obsahem fotosensitizérů vyznačující se tím, že 5-aminolevulová kyselina a/nebo její derivát je obsažen alespoň v jedné vrstvě.
5. Polymerní film s obsahem fotosensitizérů vyznačující se tím, že derivát 5-aminolevulové kyseliny je vybrán ze skupiny hydrochlorid 5-aminolevulové kyseliny, ester 5-aminolevulové kyseliny, hydrochlorid esteru 5-aminolevulové kyseliny.
6. Polymerní film s obsahem fotosensitizérů vyznačující se tím, že esterem 5-aminolevulové kyseliny je methylester 5-aminolevulové kyseliny nebo hexylester 5-aminolevulové kyseliny.
7. Polymerní film s obsahem fotosensitizérů vyznačující se tím, že hydrochloridem esteru 5-aminolevulové kyseliny je hydrochlorid methylesteru 5-aminolevulové kyseliny, hydrochlorid hexylesteru 5-aminolevulové kyseliny.
8. Polymerní film s obsahem fotosensitizérů vyznačující se tím, že obsahuje farmaceuticky akceptovatelný plastifikátor.
9. Polymerní film s obsahem fotosensitizérů vyznačující se tím, že farmaceuticky akceptovatelný polymer je vybrán ze skupiny: Polyakrylová kyselina, polyethylenoxid, polyethylenglykol, polypropylenglykol, blokové kopolymery polyethylenglykolu a polypropylenglykolu, polysorbát, polyvinylpyrrolidon, polyvinylalkohol, polyakrylamid, poly(isopropylakrylamid), poly(cyklopropylmethakrylamid), ethylcelulóza, karboxymethylcelulóza, hydroxyethylcelulóza, hydroxypropylcelulóza, hydroxypropylmethylcelulóza, acetát ftalát celulózy, kyselina alginová, karagenan, chitosan, kyselina hyaluronová, kyselina pektinová, kopolymery kyseliny glykolové a kyseliny mléčné, škrob, sodná sůl karboxymethylškrobu, polyuretan, silikony, polykarbonát, polychloropren, polyisobutylene, polykianoakrylát, polyvinylacetát, t-oktylfenoxypolyethoxyethanol, polystyren, polypropylen, polyvinylchlorid, polyetylén, polymethylmethakrylát, polyhydroxyethylmethakrylát, kopolymer kyseliny akrylové a butylakrylátu, kopolymer 2-ethylhexyl-akrylátu a butylakrylátu, kopolymer vinylacetátu a methylakrylátu, kopolymery ethylenvinylacetátu polyethylentereftalátu a polyethylenu, kopolymer polyvinylkaprolaktamu, polyvinylacetátu a polyethylenglykolu.
10. Polymerní film s obsahem fotosensitizérů vyznačující se tím, že farmaceuticky akceptovatelný plastifikátor je vybrán ze skupiny: acetyltributylcitrát, acetyltriethylcitrát, triethylcitrát, tributylcitrát, trioktylhlíníkcitrát, acetyltrioktylhlíníkcitrát, trihexylcitrát, acetyltrihexylcitrát, butyryltrihexylcitrát, trimethylcitrát, p-terc-butylfenylsalicylát, butylstearát, dibutylsebakát, diethylftalát, diisobutyladipát, difenyl-2-ethylhexyl-fosfát, epoxidovaný sojový olej, glycerol monooleát, monoisopropyl citrát, monostearyl citrát, distearyl citrát, tristearyl citrát, triacetin, triethylcitrát, 3-(2-xenolyl)-1,2-epoxypropan.
11. Polymerní film s obsahem fotosensitizérů vyznačující se tím, že alespoň jedna vrstva obsahuje kopolymer polyvinylkaprolaktamu, polyvinylacetátu a polyethylenglykolu.

20.04.15

12. Polymerní film s obsahem fotosenzitizérů vyznačující se tím, že jedna vrstva obsahuje kopolymer polyvinylkaprolaktamu, polyvinylacetátu a polyethylenglykolu a 5-aminolevulovou kyselinu a/nebo její derivát.
13. Použití polymerního filmu pro fotosensitivní terapii v ústní dutině jako mukoadhezivního fotosenzitizéru.
14. Použití polymerního filmu pro fotosensitivní terapii topické aplikace fotosenzitizérů ve formě adhesivního filmu.
15. Použití polymerního filmu pro estetickou medicínu ve formě adhesivního filmu.