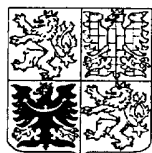


PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

286 758

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLového
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 1996 - 2723

(22) Přihlášeno: 20.03.1995

(30) Právo přednosti:
21.03.1994 DK 1994/325

(40) Zveřejněno: 11.06.1997
(Věstník č. 6/1997)

(47) Uděleno: 27.04.2000

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 14.06.2000
(Věstník č. 6/2000)

(86) PCT číslo: PCT/EP95/01025

(87) PCT číslo zveřejnění: WO 95/25544

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. C1.⁷:

A 61 K 47/10

A 61 K 47/38

A 61 K 9/70

A 61 P 17/00

A 61 P 17/16

(73) Majitel patentu:

BROWN THOMSEN JOHN,
Gattieres, FR;

(72) Původce vynálezu:

Brown Thomsen John, Gattieres, FR;
Moller Jens Christian, Lemvig, DK;

(74) Zástupce:

PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1273,
Praha 4, 140 21;

(54) Název vynálezu:

**Farmaceutický prostředek ve formě gelu pro
léčbu kožních onemocnění**

(57) Anotace:

Farmaceutický prostředek ve formě gelu pro lokální léčbu kožních chorob a pro preventivní ošetření, který obsahuje více než 90 % vysušujícího a/nebo protein-koagulujícího nižšího alkoholu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo směs alkoholů, primárně ethanol a možná přídavná adjuvancia a přídavné látky, dále gelující látku, která zajišťuje dobrou přilnavost k pokožce, a která dává matricovou formu alkoholu nebo směsi alkoholů, a která inhibuje vypařování alkoholu, prodlužuje účinek prostředku a po vysušení gelu vytváří ochrannou plastickou vrstvu na pokožce.

CZ 286758 B6

Farmaceutický prostředek ve formě gelu pro léčbu kožních onemocnění

Oblast techniky

5

Vynález se týká přilnavého, nevypařujícího se gelu tvořícího pevnou matici určeného pro místní léčbu kožních chorob, pro primární i sekundární preventivní ošetření ran a pro desinfekci kůže jak u lidských pacientů, tak i u zvířat. Vynález popisuje gel obsahující nižší alkanol v koncentraci vyšší než 90% a gelující složku, jako je například ethyl(hydroxyethyl)celulóza nebo jiná vhodná látka, a případné doplňující látky tak, aby se gel mohl účinně, snadno a bez komplikací aplikovat.

10

Dosavadní stav techniky

15

Infekční kožní choroby mikrobiálního nebo parazitického původu jsou velmi rozšířené. Jako příklady některých kožních onemocnění lze uvést virové kožní infekce způsobené např. virem Herpes simplex, Varicellae zoster, bakteriální kožní infekce způsobené např. Staphylococcus aureus, houbové kožní infekce způsobené např. Trichophyton rubrum. Infekce virem Herpes simplex se objevuje přibližně v 100 milionech nových případů ročně.

20

Herpes simplex je způsoben infekcí virem Herpes simplex (HSV). Tento virus se vyskytuje ve dvou antigenně odlišných typech, typu 1 a 2. Opary na rtech a v okolí úst (Herpes labialis) je obvykle způsoben virem typu 1, většina případů oparů na a v okolí genitálií je způsobena virem typu 2.

25

První infekce HSV (primární infekce) se liší symptomaticky. Obvykle nastává dětství. Při této první infekci se virová DNA zabuduje do hostitelských buněk. Občasné nastává proliferace viru, která vychází z této virové DNA a má za následek tvorbu oparů. (tyto výsevy se nazývají sekundární infekce). Většina oparů v dospělosti jsou sekundárního původu, kdy se infekce vypukne díky snížené odolnosti, horečnatým onemocněním (např. pneumonie), zraněním nebo následkům působení chladu, horka nebo světla.

30

Vznik oparu (Herpes labialis) je doprovázen otokem, zapálením, svěděním a bolestí v infikovaném místě a následnou nekrózou a hnisavým vředem, který je nejproblematictější symptomem. Spontánní vyléčení nastává zhruba v 10 až 14 dnech.

35

Vznik Herpes genitalis je shodný jako u Herpes labialis kromě faktu, že Herpes genitalis se vyskytuje na nebo v okolí genitálií.

40

Počet terapií pro např. HSV kožní infekce je velmi omezený a současné antivirové chemoterapie neprokazují přesvědčivě svoji účinnost. Existuje také několik produktů pro hojení již založených oparů a pro inhibici jejich dalšího výskytu. Ani tyto preparáty však nemají přesvědčivý efekt.

45

Bakteriální efekt jako např. akné, v souvislosti s Acne vulgaris, je příkladem dalších kožních onemocnění, pro které dosud není dostupná žádná vhodná léčba. U akné se obecně usuzuje, že lipolýza triglyceridů způsobená Propionibacterium acnes uvolňuje mastné kyseliny a že tyto kyseliny jsou schopné indukovat zánětlivý proces ve folikulech, které posléze mohou prasknout. Uvolnění folikulárního obsahu vede k perifolikulárnímu zánětu. Benzoyl peroxid, který se obecně používá k léčbě akné, působí na základě svého širokospektrého antimikrobiálního působení jak na primární, tak i na sekundární infekci. Běžné léčebné postupy založené na benzoyl peroxidu mají však problémy související s jejich nedostatečnou účinností nebo výskytem nepříznivých reakcí (např. erythema, pálení kůže).

50

Z literatury je známé použití alkoholu jako desinfekční látky proti např. virům včetně HSV (např. R. Tyler, Journal of Hospital Infection (8: 22 – 29, 1987). Pokud se alkohol používá jako kapalina, dosahuje se jen slabého a velmi krátkého účinku způsobeném velmi rychlým vypařováním alkoholu. Také použití alkoholů v koncentraci pod 90 % dává nedostatečné výsledky.

5

Dále Moldenhauer (Zbl. Bakr. Hyg., I. Abt. Orig. B 179, 544 – 554 (1984) srovnává povrchové desinfekční vlastnosti ethanolu, formaldehydu, isopropanolu a benzalkonium chloridu suspendováním virových kultur (včetně HSV, virů žloutenky, koksakie-B a příušnic) v jednotlivých látkách nebo jejich směsích. Alkohol v koncentraci nad 90 % se netestoval. V těchto dvou pra-

10

cech se alkohol používá pro své povrchové desinfekční účinky a ne pro léčbu infekcí a jejich symptomů.

15

V US 5 145 663 se uvádí desinfekční látka obsahující 65–75 % isopropylalkoholu, 8 – 12 % propylenglykolu a případné další desinfekční nebo antiseptické látky. Tento patent neuvádí tuto látku jako gel.

20

V GB-A-2017491 se uvádí gel obsahující alkohol jako prostředek pro mytí rukou k bakteriální desinfekci.

25

Ve výše uvedených pracech alkohol použitý pro povrchovou desinfekci pokožky, ať už samotný nebo jako rozpouštědlo pro další aktivní desinfekční látky, zůstává v kontaktu s pokožkou relativně velmi krátce. Prostředky, které jsou určeny k mytí a které mohou obsahovat látku pro zvýšení hustoty (např. chlorid sodný), se obecně oplachují vodou. Při léčbě s neoplachovatelnými prostředky se aplikuje relativně malé množství prostředku a alkohol se rychle vypařuje.

30

Alkohol není v kontaktu s pokožkou dostatečně dlouho pro jeho penetraci do vrstev pod stratum corneum (dermis a epidermis).

Etanol se intenzivně používá ve farmaceutických prostředcích používaných pro zevní aplikaci na pokožku. Pro tyto účely se také používají prostředky obsahující gelující látky. V žádných prostředcích však není alkohol samotný používán jako látka pro léčení kožních chorob. Následující práce se týkají této problematiky.

35

V US 3 016 328 a v US 4 590 214 se uvádí směs dialdehydu a alkoholu. Žádný z těchto produktů neobsahuje alkohol a gelující látky.

WO 93/00114 popisuje metodu pro omezení délky trvání HSV infekce aplikováním směsi anestetika a povrchově aktivní látky s vhodnou antivirovou aktivitou. Gelující látky se neuvádějí.

40

US 4 247 547 uvádí použití gelů obsahujících alkoholy a dermatologicky aktivní tretinoin pro léčbu akné. Tretinoin je dráždivý a prostředky, které ho obsahují, by nebyly celkově vhodné pro léčbu kožních infekcí způsobených HSV. Také koncentrace vody v uvedeném prostředku je nejasná.

45

V Chemical Abstracts 90:76564r (1979) se uvádí antiseptická pasta obsahující 80 % hmotnostních etanolu, 13 % vody a látku zvyšující hustotu.

50

US 5 013 545 popisuje gel obsahující 60 – 90 % etanolu, 0,5 – 30 % vody a aktivní složku, jako např. antihistaminika. Tento patent neuvádí aktivitu na virové kožní infekce (např. Herpes). Dále žádný z příkladů neuvádí, jak produkovat stabilní gel s obsahem alkoholu vyšším než 80 %.

US 5 098 717 popisuje gel obsahující 60 – 90 % etanolu a jako aktivní látky antihistaminika a antipruritika.

Nosičové gely pro farmaceutické prostředky založené na etanolu a vodě se popisují v patentové literatuře (např. SE 466134). V US 4 593 048 se uvádí, že průnik farmaceutických látek, rozpuštěných v etanolu a aplikovaných zevně, se urychluje použitím různých adjuvancií. Popis obsahuje povrchově aktivní látky jako látky napomáhající penetraci farmaceutické látky pro perkutánní soustavné podávání. Tyto prostředky se neuvádějí pro léčení kožních poruch.

Články B. Rodu a F. Lakemana („In vitro virucidal activity by component of a topical film-forming medication,” J. oral Pathology 17 : 324 – 326, 1988) uvádějí in vitro zkoušky přípravku obsahujícího 80 % etanolu, 7 % tannikové kyseliny, 2,5 % salicylové kyseliny a 1 % boronové kyseliny. Testy se prováděly s cílem vyhodnotit in vitro vlastnosti produktu Zilactin, který obsahuje výše uvedené složky a hydroxypropyl celulózu jako gelující látku. In vivo je účinek gelu proti HSV bohužel omezený.

Specifický antivirový prostředek pro zevní léčby herpesu je Zovir/Zovirax krém (Zovir je registrovaná obchodní značka), který obsahuje 5 % acicloviru. Účinnost tohoto prostředku nebyla přesvědčivě dokázána ve vztahu k herpes simplex infekci a dále byly publikovány zprávy o vyvíjející se rezistenci.

Acyclovir se používá systematicky pro léčbu virové infekce Varicellae Zoster. Některé práce však naznačují, že léčba je limitována imunitní odpovědí s následným selháním až do vzniku rezistence.

Překvapivě se nyní objevilo, že lze vyrobit účinný gel pro léčbu kožních chorob a likvidaci kožních parazitů bez požití antihistaminik, anestetik, protizánětlivých látek a úplně bez použití léků, včetně biocidů proti kožním parazitům.

Ethylhydroxyethyl celulóza (EHEC) se připravuje v prvním kroku bobtnáním celulózy v alkalickém prostředí, pak se přidá ethylen oxid k celulóзовým hydroxylovým skupinám aktivovaným v prvním kroku a etherifikují se hydroxylové skupiny v produktu jejich reakcí s ethyl chloridem po působení alkalické látky. Při působení ethylen oxidu se může ethoxy skupina přidat k hydroxylové skupině přídavné skupiny odvozené z časnější reakce molekuly ethylen oxidu s hydroxylovou skupinou celulózy. V etherifikačním kroku hydroxylové skupiny přídavných skupin a hydroxylové skupiny celulózy mohou vzájemně reagovat. Polymerní produkt tak obsahuje ethoxy-2-ethoxyethylenoxy a ethoxypoly(ethylenoxy) přídavné skupiny. Reakce se mohou řídit tak, aby se EHEC produkty vyznačovaly různým stupněm substituce a molární substituce (t.j. průměrný rozsah ethylenoxy jednotek na etherifikovanou skupinu). Tyto parametry, stejně jako stupeň polymerizace a molekulární hmotnost, ovlivňuje vlastnosti polymeru v roztoku.

Účinky EHEC v vodném systému, kde je použita látka zvyšující hustotu a dispergující látka, např. v barvách a v stavebních hmotách (např. malty), se už studovaly (Tornquist, J. Farg och Lack Scandinavia, 31, 292 – 295 (1985), Carlsson, A et al Polymer, 27, 431 – 436 (1986)). Nejsme si vědomi, že by byl studován jeho účinek na zvýšení hustoty nebo tvorbu gelující struktury alkoholů v nevodném systému.

Podstata vynálezu

Nový farmaceutický prostředek ve formě gelu podle předloženého vynálezu obsahuje kapalnou složku a 0,1 % hmotn. vysokomolekulární polymerní gelující látky vztaženo na celkovou hmotnost prostředku, rozpuštěné v této kapalně složce a je charakteristický tím, že obsahuje více než 90 % hmotnostních nižšího alkanolu z celkové hmotnosti prostředku s 1 až 4 atomy uhlíku a méně než 10 % hmotnostních vody z celkové hmotnosti prostředku.

Prostředek volitelně obsahuje jednu (nebo více) látek, které zvyšují účinek alkoholu. S výhodou prostředek neobsahuje antihistaminika, anestetika, protizánětlivé látky, dráždivé látky a jakékoliv další imunogenní složky nebo složky, které mohou narušit imunitní systém. Následně podle vynálezu nenastává koncentrování a krystalizace léčiv (což je potenciální problém prostředků podle dosud známých prací, v kterých se alkohol používá jako vehikulum pro jiné aktivní složky), pokud dojde k odpaření rozpouštědla. Tím lze tedy zabránit místnímu předávkování s negativními účinky.

Nižší alkanol obsahuje s výhodou 3 až 4 uhlíkové atomy. Může to být glykol nebo polyol, ale dává se přednost alkanolům s jednou hydroxy skupinou. Nejpreferovanější je etanol, který lze kombinovat s dalšími nižšími alkanoly.

Nově se překvapivě ukázalo, že gel obsahující více než 90 % etanolu nebo jiného nižšího alkanolu je velmi účinný pro lokální léčení např. kožních infekcí a proti kožním parazitům.

Pokud se použije vhodná gelovací látka, je možné převést koncentrovaný alkohol do velmi vhodného účinného a stabilního gelu. Vynález má zvláště hodnotu pro léčení virových infekcí, jejich projevy se vyznačují kožními poruchami, zvláště u infekcí způsobených Herpes viry.

20 Detailní popis vynálezu

Přípravek podle předloženého vynálezu obsahuje koncentrovaný alkohol v takové formě, která použitelná jako zevní prostředek pro okamžitou aplikaci na postižená místa může včetně sliznic. Zatímco etanol v nižší koncentraci, např. pod 60 % způsobuje zřetelnou bolestivou reakci, použití koncentrovaného alkoholu, např. v koncentraci větší než 90 % podle předloženého vynálezu, je ve většině případů bezbolestné, dokonce i v případě otevřených ran. Přípravek má kombinovaný účinek, kterého se optimálně využívá po celou dobu jeho působení. Dosáhne se účinné kombinace vysušené postižené zanícené a oteklé tkáně, koagulace proteinů a usmrcení infekčních agentů a později gelující látky fungují jako plastická ochrana proti infekci.

Gely podle předloženého vynálezu tvoří pevnou matici, která zabraňuje unikání alkoholu mimo gel a posun gelu mimo místo aplikace. Současně je gel velmi citlivý k pokožce a snadno aplikovatelný. Je možné a často i velmi výhodné, aby prostředek samotný a také suchá vrstva polymeru byly transparentní, aby bylo možné sledovat pokožku v průběhu léčby.

Když se gel vysuší, vytvoří ochranný film nad postiženým místem, např. výsevem HSV. Všechny tyto aktivity přispívají k zabránění sekundární bakteriální infekce. Vedle matriční struktury, která zabraňuje vypařování alkoholu, se na povrchu gelu vytváří bariérový film na rozhraní gel-vzduch, který také značně omezuje vypařování. Alkohol tedy zůstává v kontaktu s pokožkou po dlouhou dobu, takže má možnost difundovat do pokožky a projevit své léčebné účinky nejen na povrchu kůže. Plasticita gelu také zabraňuje rychlému vypaření alkoholu difundovanému do tkáně a konečně, po vysušení plastický účinek gel nabízí ochranu proti opětovné infekci postiženého místa. Pokud se tedy zvolí gelující látka na jejich směs, která tvoří matici s etanolem a která tvoří bariérový film na povrchu gelu, lze dosáhnout mimořádně dlouhodobého účinku gelu podle předloženého vynálezu.

Obsah vody je důležitý pro účinnost. Obsah by měl být menší než 10 %, s výhodou menší než 5 % a optimálně v některých případech menší než 1 %. Množství vody by mělo být pod rovnovážným obsahem za okolních podmínek, v normálních skladovacích podmínkách v 20 – 24 °C a v 50 – 100 % relativní vlhkosti, stejně jako je vlhkost při teplotách až do tělesné teploty (t.j. 37 °C). Tedy prostředek jako celek by měl být hygroskopický. Hygroskopicitu je především způsobena tím, že koncentrace alkanolu v prostředku je vyšší než jeho koncentrace v přítomnosti vlhkého vzduchu. Rovnovážná koncentrace vody v etanolu za těchto podmínek je v rozsahu 3 až 7 % hmotnostních z celkového množství vody a etanolu. Gelující látka také může přispět

k hygroscopicitě. Pokud je obsah vody příliš vysoký, vysušující, antimikrobiální a zvláště antivirové účinky jsou omezeny, což znamená, že účinnost gelu je menší. Podobně koncentrace alkanolu je klíčová v účinku na vnější kožní parazity. Zdá se, že vysoká koncentrace alkanolu může umožnit jeho penetraci do vrstev pokožky pod *statum corneum*.

5 Lze použít jednu nebo kombinaci více gelujících látek, které jsou obvykle rozpustné v alkanolu. Gelující látka je polymer, který může být lineární, větvený nebo řetězený a může být přírodního původu, nebo z něho odvozený, nebo úplně syntetický. Molekulová hmotnost je obvykle vysoká, např. nejméně 10^4 , s výhodou nejméně 5×10^5 , a až do několika milionů, např. více než 10^6 .
 10 Polymer je s výhodou neionický. Vhodné gelující látky zahrnují celulóзовé deriváty, zvláště celulóзовé ethery, jako jsou např. ethylcelulóza, methylcelulóza; hydroxyethylcelulóza, zvláště ethyl(hydroxyethyl)celulóza (EHEC), alkyl- a hydroxyalkylcelulóza, karboxymethylcelulóza, další polysacharidy, jako např. přírodně odvozené polysacharidy a jejich deriváty, včetně modifikovaných karragenanů; a syntetické polymery, jako např. polyethylenglykoly, polyethylenoxidy, polyvinylpyrolidony a polyakrylové kyseliny.

15 Celulóзовé deriváty, které jsou vhodné pro předložený vynález, mají obvykle vysokou molekulovou hmotnost, např. větší než 10^6 , ačkoliv polymery s hmotností od 10^5 výše lze také použít. Stupeň substituovanosti derivátů celulóзовých etherů používaných v předloženém vynálezu je s výhodou vysoký, např. vyšší než 1,0.

Zvláště vhodná gelující látka pro vysoce koncentrovaný ethanol je EHEC, který je derivátem celulózy s CA registračním číslem 9004-58-4. EHEC je např. prodáván pod obchodní značkou BERMOCOLL (Berol Kemi AB) jako BERMOCOLL OS. Jako účinná polymerizující látka se
 25 EHEC používá ve stupni polymerizace přibližně 3200, ve stupni substituovanosti přibližně 1,7 pro ethylen ($DS_{\text{ethyl}} = 1,7$) a přibližně 1,5 pro hydroxyethyl ($MS_{\text{hydroxyethyl}} = 1,5$). Celulóзовé ethery včetně EHEC jsou podrobněji popsány v Kirk-Othmer, „Encyclopedia of Chemical Technology“, 5 : 143, 1979 (3. vydání). (Viz také „Fearg och Lack Scandinavia“ 31 : 291 – 298, 1985).

30 Polymery akrylových kyselin jsou také zvláště vhodné jako gelující látky. Polymery akrylových kyselin se prodávají např. pod obchodní značkou Carbopol (BF Goodrich) jako Carbopol 940 a 941, Carbopol 940 NF a 941 NF, Carbopol 980 NF a 981 NF, nebo Carbopol 1342 a 1382. Tyto Carbopoly jsou vysokomolekulární, nelineární polymery akrylových kyselin propojených
 35 polyalkenylovými polyethery. Polymery akrylových kyselin se dále podrobněji popisují v „Kirk-Othmer, Encyclopedia of Chem. Tech.“, 20 : 216, 1982 a v Ullmans Encyclopedia of Ind. Chem.“, A21 : 752, 1992.

40 Polyvinylpyrolidony jsou třetím příkladem zvláště vhodných gelujících látek. Polyvinylpyrolidony se např. prodávají pod obchodní značkou PVP K-30 a PVP K-90 (GAF). Polyvinylpyrolidony jsou vysokomolekulární polymery, které jsou detailně popsány v „Kirk-Othmer, Encyclopedia of Chem. Tech.“, 23 : 963, 1983 a v „Ullmans Encyclopedia of Ind. Chem.“ A21 : 143, 1992 atd.

45 Gelující látky se používají v množství alespoň 0,1 % v závislosti na volbě gelující látky nebo jejich směsi, v závislosti na složení prostředku, požadované struktuře atd. Množství by mělo být dostatečné k udržení gelové struktury při teplotě místnosti a při normální tělesné teplotě, tak aby gel byl schopen udržet se na pokožce a nedocházelo k ztrátám z místa aplikace. Gelová struktura, které je dosaženo díky viskoelastickým vlastnostem polymerního roztoku v rozpouštědle, závisí
 50 na molekulové hmotnosti, stupni substituovanosti (např. pro deriváty jako EHEC, kde některé jednotky derivatujících látek se mohou přidat ke každé derivatizované sacharidové hydroxylové skupině), typu substituentu a koncentraci polymeru v prostředku. Prostředek by měl mít obecně vysokou viskozitu. Této kombinace vlastností lze dosáhnout vhodnými kombinacemi, jak ukazují připojené příklady. Např. účinek zvyšující viskozitu EHEC závisí na stupni polymerizace

a stupni substituovanosti, např. EHEC se stupněm polymerizace 3200, uvedeným výše, je vhodná koncentrace ethanolu 0,5 % až 2,0 % např. kolem 1 %.

5 Používají se pH-regulační látky jako jsou báze, např. alkalické anorganické složky nebo organické báze, díky kterým se za určitých okolností účinek alkoholu zvyšuje. Anorganické báze, které se mohou použít, zahrnují hydroxid sodný a draselný a karbamát. Organické báze zahrnují triethylamin, triethanolamin a další alkanoaminy. Např. obsah 0,02 % NaOH zvýší antivirovou aktivitu ethanolu. Proto jedna z variant předkládaného vynálezu má pH v rozsahu 6 až 9,5, s výhodou alkalické pH. Další přídatné látky, které lze zmínit, jsou látky, které tvoří součást medicínálních gelů, jako jsou látky změkčující a zjemňující pokožku, vonné složky, barviva, mentol, karf, W-ochranné látky a další, díky kterým gel může získat další funkční vlastnosti.

Prostředek by ale neměl obsahovat jiné farmakologicky aktivní složky, kromě látek s výhodně zvyšujícím účinkem.

15 Prostředek se s výhodou plní do obalů nepropouštějících vzdušnou vlhkost. Takové obaly jsou např. stlačitelné zuby, zvláště tvořené z kovových fólií nebo plastických materiálů, které mají schopnost fungovat jako bariéra. Takové obaly zabraňují prostředkům, jejichž vodný obsah způsobuje jejich hygroskopičnost, aby absorbovaly vzdušnou vlhkost v průběhu skladování a před použitím. Při použití těchto obalů je proto ztráta vysušující aktivity gelů minimální.

Podle předloženého vynálezu jsme nebyli úspěšní pouze v produkci gelu s koncentrovaným obsahem alkanolu, který je velmi účinný a vhodný pro léčbu kožních chorob, který je přilnavý a jemný vůči pokožce a který s výhodou neobsahuje další farmaceutické prostředky. Prosté vynechání farmaceutických prostředků jako např. antihistaminika atd. má za následek omezení vedlejších účinků a úplnou eliminaci alergických reakcí. Dále také jako následek speciálního mechanismu účinku ethanolu je vyloučeno, aby se vytvořila jakákoliv rezistence mezi mikroorganismy nebo parazity odpovědnými za kožní chorobu. Díky volbě gelu s matricovou strukturou se ethanol po aplikaci neakumuluje, ale zůstává v místě aplikace. Díky pseudoplastickým (viskoelastickým) vlastnostem se gel velmi snadno aplikuje a současně získává svoji matricovou strukturu a strukturální pevnost a především tedy díky tomu zůstává v místě aplikace.

35 Díky vysoké koncentraci alkoholu má gel další překvapivé vlastnosti. Přilnavost k pokožce se ukazuje být velmi dobrá, nejen díky vysokému obsahu alkoholu, ale také volbou gelující látky, kde zvláště EHEC, ASP a PVP nebo jejich kombinace mají lipofilní a hydrofilní vlastnosti umožňující alkoholu velmi dobrý kontakt s pokožkou.

40 Gelující látky, zvláště EHEC, ASP a PVP nebo jejich kombinace mají hydrofobně-hydrofilní vlastnosti, díky kterým se dá upravit rychlost uvolňování alkoholu z matricové struktury směrem k pokožce. To lze dosáhnout tím, že se nevytvoří žádný inhibiční film na rozhraní alkohol-gel a kožní, ev. mukozní membrány zabraňující uvolňování alkoholu. Toto je zvláště nutné pro nepřetržitý účinek alkoholu v místě aplikace.

45 Není nutné dodávat další povrchově aktivní látky pro dosažení správného kontaktu mezi pokožkou a gelem jako v případě US 4 593 048. Prostředek by neměl obsahovat další přídatné látky.

Podobně také není nutné přidávat speciální vazebné látky nebo používat náplasti nebo jiné lepicí pásy, aby se zajistila adherence gelu.

50 Gely podle předloženého vynálezu jsou fyzikálně a chemicky stabilní po dobu nejméně 12 měsíců při teplotě 50 °C. Této vlastnosti je mimo jiné dosaženo díky tomu, že není nutné dodávat přídatné látky, které spolu s farmaceuticky aktivními a biocidními látkami mohou být labilní povahy. Není nutné dodávat medicínální látky, které by vyžadovaly přítomnost antioxidantů k zajištění jejich chemické stability během produkce a skladování gelu.

Protože gel neobsahuje látky dráždící pokožku, není tedy nutné dodávat látky, které potlačují tyto reakce, jako jsou antihistaminika, protizánětlivé látky atd.

5 Koncentrovaný obsah alkoholu zajišťuje vlastní ochrannou funkci. Proto není nutné dodávat antimikrobiální látky zabíjející růstu houbových bakteriálních a jiných mikroorganismů a také není nutné uchovávat gel v chladném prostředí. Vynechání všech těchto přídavných látek znamená vyloučení veškerých vedlejších účinků s nimi spojených.

10 Vynecháním přídavku povrchově aktivních látek, látek zvyšujících přilnavost gelu, farmaceuticky aktivních látek, antioxidantů, antihistaminik a dalších protizánětlivých látek, antimikrobiálních látek se dosáhlo dvou důležitých vlastností gelu. Za prvé, gel je složen z nealergizujících složek. Za druhé díky speciálnímu způsobu účinku proti infekčnímu agentu ethanol nedává možnost vzniku rezistence. Dále tento produkt nenarušuje vlastní hostitelskou imunitní odpověď.

15 Je třeba zmínit, že řadu kožních chorob, jako např. Herpes simplex, komplikuje sekundární, obvykle bakteriální infekce. Není nutné dodávat do gelu další farmaceutické látky k zabránění sekundární infekce, protože alkohol v gelu s dlouhotrvajícím účinkem desinfikuje postiženou oblast a chrání ji proti opakované infekci díky svým plastickým vlastnostem vysušujícího se gelu, dokud postižené místo není vyléčeno.

25 Zvláště pro infekce typu Herpes jsou vysušující a protein–koagulující účinky velmi důležité. V primární fázi opakované Herpes infekce se charakteristicky tvoří puchýřky, naplněné tekutinou. Vedle okamžitého účinku, spočívajícího v potlačení svědomí a bolestivosti postiženého místa, se dosáhne vysušení již vytvořených puchýřků, pokud se přípravek aplikuje v časných stádiích. Pokud se nezasáhne v těchto časných stádiích výsevu infekce, puchýřky vytvoří hnisající, otevřenou ránu, která je charakteristická pro sekundární fázi infekce. Pokud se prostředek použije v této fázi, má také vysušující účinek, který ukončí sekreci, a protein–koagulující účinek destruuje povrchové nekrotické buňky. Vysušující účinek má okamžitý profilaktický efekt, který zabíjí bakteriální infekcí díky omezení jejich růstových podmínek.

35 Podobné účinky lze pozorovat při použití gelu v léčbě jiných virových onemocnění, jako např. plané neštovice. Pokud se gel aplikuje na kožní vyrážku, zamezí se tím tvorbě puchýřků nebo již vytvořené puchýřky se vysuší a omezí se značně svědivost. Zabrání se tak porušení pokožky, které znamená možnost následné infekce.

40 V tomto místě můžeme zmínit náhodné kožní zranění jako odřeniny atd., kde antimikrobiální účinek kombinovaný s plastickými vlastnostmi gelu po vysušení má nesporný preventivní účinek ve vztahu k další infekci poranění.

45 Gel je také vhodný pro preventivní léčbu fyzických kožních poranění, jako jsou řezné rány, odřeniny atd. Toto určení není založeno pouze na antimikrobiálních vlastnostech prostředku, ale také na ochranném účinku vysušujícího se gelu, který má plastický efekt s podpůrnou funkcí, které je dosaženo v průběhu vysoušení gelu.

50 Věříme, že použití prostředku v případě léčby spálenin bude mít účinný protiinfekční účinek. Některé ekzémové onemocnění včetně alergických kožních chorob se charakterizují sekundární infekcí. V těchto případech bude mít prostředek podle předloženého vynálezu také velký význam, nejen díky svým nealergizujícím vlastnostem.

Jak se uvádí výše, gel je vhodný pro zevní léčbu parazitických onemocnění (např. svrab a další ektoparaziti).

Velmi účinných vlastností proti kožním infekcím a proti zevním kožním parazitům lze dosáhnout, pokud použitý gel obsahuje ve své tekuté složce koncentrovaný ethanol nebo koncentrovanou směs ethanolu a dalších nižších alkoholů, jako např. isopropanol nebo propylenglykol, a dále jako přídavné látky pouze vysušující, desinfekční a gelující látky.

5

Gel se také ukázal vhodný pro použití v místech hmyzích štípnutí a bodnutí. Účinek alespoň částečně pravděpodobně spočívá ve schopnosti koncentrovaného alkoholu koagulovat toxické proteiny v ráně, což způsobí jejich inaktivaci.

10

Použití prostředku podle předloženého vynálezu se popisuje v následujících příkladech. U procent v popise, pokud není uvedeno jinak, se jedná o procenta hmotnostní.

Příklady provedení vynálezu

15

Příklady složení gelu:

Příklad 1

<u>Složka</u>	<u>% hmotnostních</u>
Ethanol 99,9%	91
Voda	7
Carbopol 980 NF	2

20

Carbopol 980 NF (obchodní značka, BF Goodrich) má molekulovou hmotnost $7,5 \times 10^5$.

Příklad 2

<u>Složka</u>	<u>% hmotnostních</u>
Ethanol 99,9%	95
Voda	3
Carbopol 980 NF	2
Vonná složka	—

25

Příklad 3

<u>Složka</u>	<u>% hmotnostních</u>
Ethanol 99,9%	min. 99
Carbopol 940 NF*	max.

*Carbopol 940 NF (registrovaná obchodní značka) polymer akrylové kyseliny od BF Goodrich.

30

Příklad 4

<u>Složka</u>	<u>% hmotnostních</u>
Ethanol 99,9%	97,3
Bermocoll OS*	2,3
NaOH nebo triethylamin	0,1
Voda	0,3

*Bermocoll OS (registrovaná obchodní značka) od Berol-Nobel = ethyl(hydroxyethyl) celulóza

Příklad 5

<u>Složka</u>	<u>% hmotnostních</u>
Ethanol 99,9%	91,0
EHEC*	1,5
Glycerin	1,0
Propylenglykol	3,0
Voda	3,5

*(stupeň polymerizace 1600, substituovanost DS-ethyl = 0,8, MS-hydroxyethyl % 2,0)

5 Příklad 6

<u>Složka</u>	<u>% hmotnostních</u>
Ethanol 99,9%	91,0
PVK K-30*	2,5
UV-absorbent	1,0
Camphor	0 – 0,5
Propylenglykol	0 – 3,0
Voda	0 – 2,0
Polyvinylalkohol	0 – 1,0

*PVK K-30 (registrovaná obchodní značka) od GAF = polyvinylpyrolidon, průměrná molekulová hmotnost 4×10^4 .

10 Příklad 7

<u>Složka</u>	<u>% hmotnostních</u>
Ethanol	91
Carbopol 940	1
PVK K-90	2
Voda	4
Povrchově aktivní látka	2

Příklad 8

<u>Složka</u>	<u>% hmotnostních</u>
Ethanol	91,0
Hydropropylcelulóza	2,5
Xanthanová guma	0,1
Isopropanol	4,0
Voda	2,4

Hydroxypropylcelulóza je vybraná pro svoji rozpustnost v kapalně složce.

15

Příklad 9

<u>Složka</u>	<u>% hmotnostních</u>
Ethanol	93,0
Hydroxyethylcelulóza	1,0
Ethylcelulóza	0,5

Methylcelulóza	0,5
NaOH	0,02
Voda	4,98

Všechny celulóžové deriváty jsou vybrány pro svoji rozpustnost v kapalně složce.

5

Příklad 10

<u>Složka</u>	<u>% hmotnostních</u>
Ethanol	95
Ethylhydroxycelulóza (Bermocoll OS)	1,0
Polyvinylpyrolidon (MW $3,3 \times 10^4$)	2,2
Polyethylenglykol (MW 2×10^3)	0,2
KOH	0,02
Voda	1,58

Příklady použití gelu:

10

Příklad 11

Lokální léčba Herpes simplex

15 V případě použití k lokální léčbě Herpes simplex účinek závisí na době aplikace ve vztahu k zahájení infekce. Zvláště vhodné jsou gely s vysokou koncentrací alkoholu, např. gely uvedené v příkladu 3, 4 nebo 10.

20 V průběhu prvních hodin první fáze, která je charakterizovaná svěděním, slabou bolestí a následnou tvorbou vezikulů, se gel aplikuje na postižené místo přibližně jednou za hodinu. Subjektivní symptomy se okamžitě ztrácí a po 3 až 5 aplikacích se výsev infekce zastavuje a vezikuly mizí. V této fázi se pokračuje v aplikaci gelu každé 3 až 5 hodin po dobu 24 hodin k úplnému potlačení výsevu infekce.

25 Pokud léčba není zahájena před zanícením vezikulů, gel se aplikuje každé 3 hodiny a rány se tak udržují suché bez hnisavých procesů. Léčba pokračuje za snižování frekvence použití, dokud nedojde k zahojení všech ran.

Všechny tři gely dávaly dobré výsledky, pokud byly použity v těchto stadiích infekce.

30

Příklad 12

Léčba Herpes zoster

35

Pro léčbu lokálních kožních výsevů Herpes zoster se používaly gely uvedené v příkladu 2 a 9. V průběhu prvních 24 hodin se gel aplikoval na postižené místo přibližně každé 2 hodiny a poté v prodloužených intervalech, dokud bylo jeho použití nutné. Vezikuly se vyhojovaly a pacientovy obtíže se rychle zmírňovaly.

40

Příklad 13

Léčba bakteriálních kožních infekcí

5

Jako příklad léčby bakteriální kožní infekce může být uvedena léčba kožní infekce ve spojení s Acne vulgaris.

10 Gel podle příkladu 1 a 6 se aplikuje na postižená místa. Nejprve se gel aplikuje třikrát denně a poté, kdy postižená místa se začínají vysušovat, se používá jednou až dvakrát denně. Při použití obou gelů se dosáhlo rychlých účinků.

Gel podle příkladu 3 se může použít v těžkých případech přímo na postižená místa.

15

Příklad 14

Léčba mykologických kožních infekcí

20 Jako příklad léčby mykologických infekcí lze uvést léčbu epidermophytosy (Tinea pedis). Rychlé vyhojení prasklin v pokožce a úspěšná léčba houbové infekce je možná v případě použití gelu podle příkladu 4, 7 a 8. Nejdříve se gel aplikuje dvakrát denně a pak několik dnů pouze jednou denně.

25

Příklad 15

Odstranění zevních parazitů

30 Tenká nebo silná vrstva gelu podle příkladu 3 a 9 se aplikuje na infikovaná místa zevními parazity (např. vši, svrab, klíšťata atd.) V krátkém čase dochází k odstranění těchto parazitů.

Díky mikrobiálním vlastnostem gelu se sekundární infekce po kousnutí také hojí velmi rychle.

35

Příklad 16

Prevence proti kožním infekcím

40 Jako příklad preventivního účinku gelu lze uvést ošetření banálních ran jako jsou odřeniny. Nejprve se rány očistí klasickým způsobem pomocí vody a mýdla. Pak se aplikuje gel, např. gel podle příkladu 1. Během prvních 24 hodin se gel aplikuje třikrát. Poté se gel aplikuje jednou denně, dokud se rána nezačne hojit. Díky elastickým vlastnostem gelu, které zajišťují jeho udržení v místě poranění, je dosaženo dobré ochrany rány v období mezi jednotlivými aplikacemi.

45

Příklad 17

Léčba planých neštovic (Variola)

50

Gel podle příkladu 4 se aplikuje přímo na individuální kožní výsevy pacienta s planými neštovicemi, jakmile se objeví první výsevy a poté každé 2 až 4 hodiny. Okamžitě dojde k omezení svědivosti, zabránění vytvoření puchýřků a pacient v krátké době přestává být nakažlivý. Gely podle příkladu 3 a 10 mají podobnou aktivitu.

Příklad 18

Ošetření včelího bodnutí a dalších hmyzích kousnutí

- 5 Gel podle příkladu 4 se aplikuje co nejdříve přímo na pokožku v místě včelího bodnutí. Bolestivost a otékání se okamžitě omezily a zabránilo se svědění. Tato aktivita je pravděpodobně způsobena účinkem koncentrovaného alkoholu, který je schopen koagulovat toxické hmyzí proteiny v ráně. Gely podle příkladu 3 a 10 mají podobnou aktivitu.

10

Průmyslová využitelnost

- Gel podle předloženého vynálezu je vhodný pro lokální léčbu kožních chorob, způsobených virovými, bakteriálními a mykologickými infekcemi, dále pro primární a sekundární preventivní ošetření poranění kůže a pro kožní desinfekci, jak u lidských pacientů, tak i u zvířat.

20

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Farmaceutický prostředek ve formě gelu určený pro léčbu kožních onemocnění obsahující kapalnou složku a alespoň 0,1 % hmotn. vysokomolekulární polymerní gelující látky vztaženo na celkovou hmotnost prostředku rozpuštěné v kapalně složce, **vyznačující se tím**, že obsahuje více než 90 % hmotn. alkanolu s 1 až 4 atomy uhlíku z celkové hmotnosti prostředku a méně než 10 % hmotn. vody z celkové hmotnosti prostředku.
2. Prostředek podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že koncentrace vody v prostředku je menší než její rovnovážný obsah při teplotě v rozsahu 20 až 24 °C a relativní vlhkosti 50 až 100 %.
3. Prostředek podle nároku 1 nebo 2, **vyznačující se tím**, že obsahuje pouze gelující látku, alkanol a vodu.
4. Prostředek podle nároku 1 nebo 2, **vyznačující se tím**, že obsahuje dále 0,5 % hmotn. aditiva, které zvyšují účinek alkanolu při léčbě kožních onemocnění a neobsahuje jiné farmaceuticky aktivní složky.
5. Prostředek podle nároku 1 nebo 2, **vyznačující se tím**, že obsahuje gelující činidlo, alkanol, vodu a výhodné přísady jako činidlo regulující pH, změkčovadla, parfémy, menthol, kafr a činidla chránící před UV.
6. Prostředek podle nároku 1 nebo 2, **vyznačující se tím**, že neobsahuje protizánětlivá činidla, antihistaminikum a anestetikum.
7. Prostředek podle nároku 4, **vyznačující se tím**, že obsahuje bázi, s výhodou v množství upravující pH na rozmezí 6 až 9,5, jako jsou anorganické alkalické nebo organické báze, s výhodou hydroxid sodný a draselný a triethylamin.
8. Prostředek podle kterýchkoliv z nároků 1 až 4, **vyznačující se tím**, že jako alkanol obsahuje ethanol, isopropanol a jejich směs, s výhodou ethanol.

9. Prostředek podle kterýchkoliv z nároků 1 až 8, **vyznačující se tím**, že gelující látka je derivát celulózy, s výhodou ether celulózy, nejvýhodněji ethylhydroxyethylcelulóza.
- 5 10. Prostředek podle kterýchkoliv z nároků 1 až 9, **vyznačující se tím**, že koncentrace vody je menší než 5 % hmotnostních s výhodou méně než 3,3 % hmotnostních z celkové hmotnosti alkanolu a vody.
- 10 11. Prostředek podle kterýchkoliv z nároků 1 až 10, **vyznačující se tím**, že je uložen v obalu nepropouštějícím vlhkost a zabraňujícím odparu vlhkosti z prostředí.

15

Konec dokumentu
