

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

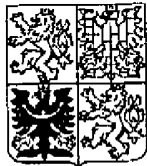
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

3007-96

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **15. 03. 95**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **18.03.94**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **94/4409357**

(33) Země priority: **DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17. 09. 97**
(Věstník č. 9/97)

(86) PCT číslo: **PCT/EP95/00973**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 95/25545**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

A 61 K 47/34

(71) Přihlášovatel:

SCHMIDT Alfred, Hamburg, DE;

UPMEYER Hans Jürgen, München, DE;

(72) Původce:

Schmidt Alfred, Hamburg, DE;

Upmeyer Hans Jürgen, München, DE;

(74) Zástupce:

Brodská Blanka Ing., Mendlovo nám. 1a,
Brno, 60300;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Použití dimeticonu jako transportního a
nosného systému a/nebo systému dodáva-
jícího léčivo**

(57) Anotace:

Řešení se týká použití dimethylpolysiloxanu (dimeticon) jako transportního a nosného systému eventuelně systému dopravujícího léčivo pro farmaceutické léčiva. Kromě toho se řešení týká farmaceutických kompozic, obsahujících dimethylpolysiloxan jako transportní a nosný systém eventuelně systém dodávající léčivo v kombinaci s účinnou složkou.

CZ 3007-96 A3

Použití dimeticonu jako transportního a nosného systému
eventuelně systému dodávajícího léčivo

PŘÍL. PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ	UŘAD	21. XI. 96	85116	z.j.
			DOŠLO	

Oblast techniky

Vynález se týká použití dimethylpolysiloxanu (dimeticon) jako transportního systému a nosného systému eventuelně systému dodávajícího léčivo pro farmaceutická léčiva například k léčbě gastro-intestinálních onemocnění. Kromě toho se vynález týká farmaceutických kompozic, obsahujících dimethylpolysiloxan jako transportní a nosný systém eventuelně jako systém dodávající léčivo v kombinaci s aktivními složkami a souvisejících postupech.

Dosavadní stav techniky

Komerční preparáty, obsahující dimeticon, se používají k léčbě symptomů, jako jsou plynatost, pocit plnosti (nadmutí břicha) a meteorismus. Kromě toho bylo popsáno použití dimeticonu na léčbu zánětlivých a vředových onemocnění dvanáctníku, žaludku a duodena.

Podstata vynálezu

Aby se předešlo vedlejším účinkům, souvisejícím s dávkováním, galenika farmaceutické kompozice by měly být takové, že je nutné podat jen dávku účinné složky nevyhnutnou na zastavení požadovaného léčebného účinku.

Z toho tedy vyplývá, že je žádoucí aplikovat terapeuticky účinnou složku přesně na to místo, kde má být vyvolán její účinek nebo na místo, kde má být absorbována, tak, že se zvýší lokální biologická dostupnost eventuelně celková

biologická dostupnost účinné složky (například zabráněním prvnímu účinku v játrech) nebo tak, že se potlačí vedlejší systémové účinky v maximální míře.

Vzhledem k rozdílným fyziologickým vlastnostem různých úseků gastro-intestinálního traktu (GI trakt) je lokální terapie v tomto případě obzvláště obtížná. Neustálá peristaltika, změny chemických podmínek po celé délce zažívacího traktu a morfologie povrchu GI traktu jsou překážkami prodloužené doby působení v různých částech traktu (jako jsou hltna, žaludek, duodenum, a tlusté střevo). Zvláště v případě chronických onemocnění, jako jsou zá- nětlivé, infekční, vředové a neoplastické změny, je požadována přímá místní léčba, umožňující působit nepřetržitě po prodlouženou dobu.

Místní (lokální) terapie je dále žádoucí v případě poruch kardiovaskulárního (srdečněcévního) systému, plic, mozku, a také všech dutých orgánů.

Lokální terapie vyžaduje vhodný transportní a nosný systém, eventuelně systém dodávající (dopravující) léčivo.

Předložený vynález se týká nosiče (nosného systému), který je vhodný pro použití jednotlivých galenických farmaceutických forem na orální, rektální a intraoperační aplikace, a který neustále uvolňuje, eventuelně fixuje účinnou složku přesně v tom místě, kde se vyvolá její účinek nebo kde se absorbuje.

S překvapením se zjistilo, že dimeticon, kvůli jeho ojedinělým fyzikálně-chemickým vlastnostem, je ideálně vhodný pro tento účel. Dimeticon má velmi široký rozsah viskozity, v závislosti na stupeň polymerace. Viskozita dimeticonu,

který má být použitý v souladu s vynálezem, se může měnit, v závislosti na terapeutickém použití, charakteru a lokalizaci stavu, který se má léčit jako také na léčivu, které se má podat. S výhodou se použije dimeticon, který má kinetickou viskozitu v rozsahu od 10 do 100 000 $\text{mm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$.

Výhodnější je, když se použije dimeticon s kinetickou viskozitou v rozsahu od 300 do 1 500 $\text{mm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$. Dimeticon může být také doplněný oxidem křemičitým, jako je například obsažen v produktu Simeticone.

Zjistilo se, že dimeticon má zvláštní spojení nebo afinitu na povrchové struktury GI traktu. Díky narůstající adhezi, vyplývající z adhezivních vlastností dimeticonu, se může doba působení účinné složky v oblasti GI traktu podstatně prodloužit, když se dimeticon použije jako transportní nebo nosný systém.

Avšak kvůli rozmanitým chemickým, morfologickým vlastnostem a fyziologickým podmínkám podél GI traktu afinita a spojování dimeticonu s buňkami epitelu GI traktu není konstantní. Tedy, aby se optimalizoval účinek dimeticonu jako transportního a nosného systému eventuelně systému dodávající léčivo pro každé jednotlivé léčivo na určité místo GI traktu, má se vybrat dimeticon s příslušnou viskozitou, v závislosti na povaze léčby a léčiva jako i na poloze v GI traktu. Toto se může jednoduše stanovit na základě experimentů.

Použití dimeticonu není omezeno jen na léčbu GI traktu. Může být použit k léčbě kardiovaskulárního systému, plic, mozku a všech dutých orgánů.

Zjistilo se, že dimeticon je, ve shodě s vynálezem, obzvláště vhodný jako transportní a nosný systém nebo jako

system dopravující léčivo pro cystostatická léčiva, imunosupresiva, imunomodulační imunostimulační látky, látky modifikující biologickou odezvu (BRM), radio-, chemo- a fotosenzibilizátory, protizánětlivé látky, jako jsou kortikoidy, antibiotika, analgetika, lokálně účinné anestetika, antiflogistika, nesteroidní antirevmatika, antivirové látky, přípravky bismutu a látky inhibující motilitu a látky zvyšující motilitu.

Zvláště výhodná je funkce dimeticonu jako systému (nosiče) fotosenzibilizátoru kyseliny δ -aminolevulové (ALA), H_2 antagonistů (jako jsou ranitidin a cimetidin) a inhibitorů protonové pumpy (jako jsou omeprazol a lanzoprazol).

Farmaceutické kompozice, které obsahují dimeticon v kombinaci s jednou z výše uvedených látek, se zvláště hodí na léčbu zánětlivých, infekčních, vředových neoplastických (nádorových) onemocnění GI traktu.

Na léčbu onemocnění v dolní části GI traktu může být farmaceutická směs, obsahující dimeticon, upravená běžnými způsoby na enterální formu, aby se zabránilo dimeticonu a aktivní složce zůstat v horní oblasti GI traktu. Alternativně mají být vlastnosti farmaceutické kompozice upravené tak, že bude narůstat afinita k nižším partiím GI traktu.

Zvláště výhodná je přímá aplikace, například cestou bi-optického kanálku při endoskopii, bronchoskopii nebo proktoskopii (rektoskopii), intraoperačně nebo vkapáváním (instilací).

Farmaceutická kompozice obsahující dimeticon by mohla také obsahovat velice jemně rozptýlený oxid křemičitý eventuálně farmaceuticky přijatelné povrchově aktivní činidlo.

Poměr dimethylpolysiloxanu k povrchově aktivnímu činid-

lu je s výhodou 3 až 10 : 1, zejména 4 až 6 : 1, a poměr
jemně rozptýleného oxidu křemičitého k dimethylpolysiloxanu
je s výhodou 3 až 50% (hmotn./hmotn.). Výhodnějším rozsahem
posledně zmíněného poměru je 30 až 40% (hmotn./hmotn.), hod-
nota 35 až 36% je zvláště výhodná.

Koncentrace povrchově aktivního činidla je s výhodou
aspoň 1,5% (hmotn./hmotn.). Zvláště výhodná aplikační forma
dimeticonu obsahuje 8 až 10% (hmotn./hmotn.) pevrchově ak-
tivního činidla.

Stearové soli nebo alkanové kyseliny s dlouhým řetěz-
cem, zejména C₁₁-C₁₈ alkanové kyseliny, jako jsou myristová,
kyselina palmitová a kyselina stearová a jejich soli, jako
jsou soli hořčíku, vápníku a jejich směsi, mohou být vhodně
použité jako farmaceuticky přijatelné povrchově aktivní či-
nidla.

Vynález je dále ilustrovaný následujícím příkladem.

Příkladná provedení vynálezu

Příklad

Kyselina δ -aminolevulová obsahující emulzi (ALA)

	množství/dávka mg/250 ml
ALA	5 000,0000
simeticone (dimeticon 1000 -SiO ₂ 94 :6)	2 000,0000
Aerosil 200	125,0000
Kollidon CL M ¹	2 500,0000

hydroxyethylcelulosa	20 000,0000
Veegum K ²	2 500,0000
skořicový olej DA B 10	0,1228
85% indigotin	0,0250
voda, purifikovaná	do 25 ml

¹= polyvinylpyrolidon (INN: providone)

²= koloidní hořčík = aluminium silikát

Emulze z příkladu je určena na fotodynamickou terapii tumorů GI traktu, emulze se aplikuje prostředky endoskopie na to místo kde má zajistit účinek.

Zatímco bylo popsáno provedení předloženého vynálezu, je zřejmé, že provedení může být měněno tak, aby se získala další řešení pro využití způsobu podle vynálezu. Proto má být uznáno, že rozsah vynálezu je spíše takový, jak je definován v předložených nárocích, než jako ve specifickém provedení, které je reprezentováno v příkladu.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Farmaceutická kompozice k enterálnímu podání, obsahující dimethylpolysiloxan v kombinaci s foto-senzibilizátorem.

2. Farmaceutická kompozice podle nároku 1, v y z n a ě u j í c í s e t í m , že fotosenzibilizátorem je kyselina δ -aminolevulová ALA.

