

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2003 - 118

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: 13.07.2001

(32) Datum podání prioritní přihlášky: 17.07.2000

(31) Číslo prioritní přihlášky: 2000/10034673

(33) Země priority: DE

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: 14.05.2003

(Věstník č. 5/2003)

(86) PCT číslo: PCT/EP01/08131

(87) PCT číslo zveřejnění: WO02/005809

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/197

A 61 K 9/70

A 61 P 17/00

(71) Přihlašovatel:

PHOTONAMIC GMBH & CO. KG, Hamburg, DE;

(72) Původce:

Lee Geoffrey, Neunkirchen am Brand, DE;

Szeimies Rolf-Markus, Zeitzlarn, DE;

(74) Zástupce:

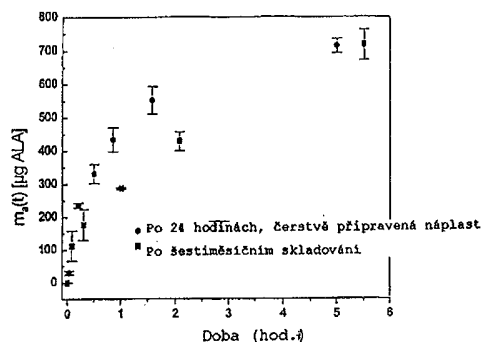
Guttmann Michal JUDr. Ing., Nad Štolou 12, Praha 7,
17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Dermální aplikační systém pro aminolevulovou
kyselinu**

(57) Anotace:

Řešení se týká dermálního aplikačního systému pro aminolevulovou kyselinu, ve kterém se používá samolepícího matricového systému obsahujícího krystalickou aminolevulovou kyselinu.



CZ 2003 - 118 A3

14.01.03

1003-118

Dermální aplikační systém pro aminolevulovou kyselinu

Oblast techniky

Tento vynález se týká dermálního aplikačního systému pro aminolevulovou kyselinu.

Dosavadní stav techniky

Zevní použití 5-aminolevulové kyseliny (ALA) (δ -ALA) při léčbě povrchových kožních tumorů, zvláště basaliomů, poprvé popsal v roce 1990 Kennedy a další (J. Photochem. Photobiol. B., sv. 6, (1990), ss. 143-148), přičemž se v první řadě lokálně testovaly na účinek ALA vizuálně diagnostikované tumory. Přitom je ALA selektivně pohlcována tkání tumoru a v ní se obohacuje, takže k tvorbě porfyriu a růstu jeho koncentrace dochází jen v této tkáni, zatímco zdravá tkáň v podstatě zůstává neovlivněna. Účinek ALA spočívá ve stimulaci tvorby porfyriu, jež je organismu vlastní. Protože porfyrin při ozáření silně fluoreskuje, může se zvýšení obsahu ALA nebo porfyriu v tkáni tumoru použít k diagnóze předrakovinných nebo rakovinných lézí i k fotodynamické terapii nádorových onemocnění.

Možnost farmaceutických formulací preparátů s ALA je z praktického hlediska omezována nestabilitou ALA ve vodném roztoku. ALA se totiž při velmi nízkých pH jeví jako dostatečně stálá, stabilita však se stoupajícím pH trvale klesá (srovnej Rodriguez a další, S.P.I.E. (Society of Photo-optical Instrumentation Engineers) 2371 (1995), ss. 204-209). Čerstvý roztok ALA například vykazuje při přibližně fyziologické hodnotě pH 8 po přesně dvou týdnech už jen 10 % nerozložené účinné látky. Z tohoto důvodu nejsou finální preparáty s ALA jako roztoky nebo masti komerčně dostupné, ale musí se těsně před použitím čerstvě připravit z čisté ALA a pak mají velmi omezenou trvanlivost, typicky menší než dva týdny.

Evropský patent 0 704 209 A1 se týká kompozic obsahujících

ALA, zvláště ve formě gelů, emulzí a podobně, jež mají výše zmíněné nedostatky.

Zveřejněné mezinárodní přihlášky WO 95/05813 a WO 96/06602 popisují kompozice pro kožní aplikaci ALA, v nichž však účinná látka vykazuje relativně nízkou rychlost uvolňování.

Cílem tohoto vynálezu tedy je poskytnout preparát ALA ve formě konečné formulace s dobrou skladovatelností při minimálním rozkladu ALA.

Tento úkol se řeší dermatologickým aplikačním systémem podle tohoto vynálezu. V tomto systému jde o samolepící matricový systém, v němž polymerní matrice obsahuje krystalickou aminolevulovou kyselinu v zrnitosti pod asi 200 μm .

Při studiích v rámci vynálezu se překvapivě zjistilo, že rychlé uvolňování ALA je nikoliv nevýhodně ovlivňováno volbou samolepící polymerní matrice. Pomocí zvoleného rozmezí velikostí krystalů se brání usazování krystalů ALA a převládá homogenní distribuce ALA v matrici.

Jako systémy pro kožní aplikace přicházejí v úvahu zejména dosud známé matricové systémy typu PSA (lepidla citlivá na tlak - samolepící), jak se popisují například v článku Sugibayashi a dalších, J. Control. Rel., sv. 29 (1994), ss. 177-185 (srovnej zejména obrázky 1a a 1e), nebo v monografii "Pharmazeutische Technologie: Moderne Arzneiformen" (kapitola "Transdermale Therapeutische Systeme", M. Dittgen; vydavatel: R. Müller, G. Hildebrand, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 1997).

Přehled obrázků na přiložených výkresech

Na obr. 1 je znázorněno srovnání uvolňování a permeace ALA přes vyříznutou lidskou kožní membránu z náplasti složené z NE/ATBC v poměru 1:2 při 10% obsahu ALA v tomto náplastovém systému jednak ihned po výrobě, jednak po šestitýdenním skladování.

Na obr. 2 je znázorněna fluorescence z náplasti (Eudragit NE/acetyltributylcitrát v poměru 1:1) s obsahem 20 % ALA, doba aplikace 3 hod.

Na obr. 3 je znázorněn časový průběh uvolňování ALA z náplasti NE/ATBC v poměru 1:2,5.

Na obr. 4 je znázorněno snímání povrchu náplasti (NE/ATBC v poměru 1:1,5) s obsahem ALA 50 % hmot./hmot. elektronovou mikrofografií při tloušťce filmu 250 μm a zrnitosti 90-160 μm .

Na obr. 5 je znázorněno snímání povrchu náplasti (NE/ATBC v poměru 1:1,5) s obsahem ALA 50 % hmot./hmot. elektronovou mikrofografií při tloušťce filmu 250 μm a zrnitosti 90-160 μm po 1 minutě. Styk s vodou.

Na obr. 6 je znázorněn časový průběh uvolňování a permeace ALA ze suspenzní náplasti NE/ATBC v poměru 1:2 vyříznutými vrstvami lidské rohovité vrstvy (stratum corneum) a pokožky (epidermis).

Na obr. 7 je znázorněn časový průběh uvolňování a permeace ALA z masťového základu Psoralon-mastný krém s obsahem ALA 10 % hmot. vyříznutými vrstvami lidské rohovité vrstvy (stratum corneum) a pokožky (epidermis).

Na obr. 8 je znázorněn časový průběh uvolňování a permeace ALA z hydroxyethylcelulóзовého gelu s obsahem ALA 10 % hmot. vyříznutými vrstvami lidské rohovité vrstvy (stratum corneum) a pokožky (epidermis).

Na obr. 9 je znázorněna intenzita fluorescence v závislosti na době trvání aplikace pro kožní aplikační systém ve srovnání s užitím Psoralon-mastný krém.

Podstata vynálezu

Aplikační systém podle vynálezu výhodně zahrnuje polymerní matrici propustnou pro vodu, která však je v obzvlášť výhodném případě propustná jen podmíněně.

Je výhodné, když je samolepící polymerní matrice vyrobena z polymerů patřících do skupiny, kterou tvoří

- a) akryláty,
- b) silikonové polymery a
- c) polyisobutylem

jež případně obsahují přísady změkčovadel jako jsou například estery kyseliny citrónové (například acetyltributylcitrát ATBC).

Při volbě matric jsou výhodné polymery s nízkou rozpouštěcí schopností vůči ALA jako je například kopolymer ethylakrylát-methylmethakrylát (Eudragit NE). Výhodná je rovněž dostatečná lepivost umožňující výrobu samolepících matricových systémů, čehož je možno dosáhnout přidávkem změkčovadel (jako například ATBC).

Jako samolepící polymerní matrice je zvláště výhodný Eudragit NE (NE) s acetyltributylcitrátem (ATBC) jako změkčovadlem, zejména v hmotnostním poměru NE/ATBC od 1:0,5 do 1:2,5.

V rámci studií tohoto vynálezu se ukázalo, že zvláště výhodné jsou krystaly ALA se středním průměrem pod 200 μm , přednostně 20 až 200 μm a zvláště výhodně od 30 do 190 μm . Nejvýhodnější jsou krystaly ALA s průměrem od 90 do 160 μm .

V dermatologickém aplikačním systému podle tohoto vynálezu se ALA výhodně používá v koncentraci do 50 % hmot., zvláště od nejméně 1 % hmot. z finální polymerní matrice. Zvláště výhodná je koncentrace ALA kolem 20 % hmot.

Zvláště výhodným provedením podle tohoto vynálezu je aplikační systém, ve kterém mají krystaly ALA průměr 90 až 160 μm a polymerní matrice je z Eudragitu NE (NE) a acetyltributylcitrátu (ATBC) ve hmotnostním poměru NE/ATBC od

1:0,5 do 1:2,5, přičemž je ALA obsažena v koncentraci do 50 % hmot. z finální polymerní matrice.

Vynález se dále týká způsobu výroby tohoto aplikačního systému, při němž se v acetonu rozpustí Eudragit NE (NE) vysušený zmrazením s acetyltributylcitrátem (ATBC) ve hmotnostním poměru NE/ATBC od 1:0,5 do 1:2,5, potom se v acetonovém roztoku disperguje rozemletá aminolevulová kyselina v granulometrickém rozmezí 90 až 160 μm a takto získaná disperze se nanese v tenkém filmu na nosič (krycí fólii) a 45 minut se suší při 60 °C.

Zde nabízený aplikační systém se zejména vyznačuje tím, že ALA se ve srovnání s účinnými látkami existujícími v náplastových systémech respektive transdermálních aplikačních systémech velice rychle uvolňuje a může pronikat do kůže. Vysoká rychlost uvolňování byla na pozadí dosavadních údajů a znalostí na poli transdermálních terapeutických systémů stejně málo předvídatelná, jako mimořádně vysoká skladovatelnost a tím umožněná dlouhá uchovatelnost (to znamená skladovatelnost při minimálním rozkladu ALA).

Podle jednoho specifického provedení vynálezu se z aplikačního systému uvolní v průběhu 30 minut nejméně 30 % ALA dispergované nebo suspendované v polymerní matrici. Díky tomuto rychlému uvolňování účinné látky se může doba působení aplikačního systému ve srovnání s používanými aplikacemi pomocí mastí nebo krémů zkrátit, což znamená, že doba trvání tohoto kožního aplikačního systému je výrazně kratší než doba použití dosud používaných mastí a krémů obsahujících ALA při podání stejných množství účinné látky. Ve srovnání se zmíněnými mastmi a krémy vykazuje tento aplikační systém další výhodu, že se ALA může cíleně aplikovat na ostře ohraničeném okrsku kůže, zatímco aplikační způsoby dosud používané na dnešní úrovni toto neumožňují a proto dochází k penetraci do okolních oblastí kůže.

V tomto aplikačním systému podle vynálezu se tímto poprvé nabízí stabilní a finální formulace ALA, jež ani po skladování po dobu několika týdnů nebo měsíců nevykazuje podstatný rozklad

ALA. Jak bylo překvapivě zjištěno, nejsou v případě systému podle vynálezu žádné rozdíly v uvolňování účinné látky a permeaci kůží in vitro nebo in vivo, a to jak bezprostředně po výrobě, tak po šestiměsíčním skladování při 25 °C.

Uvedený aplikační systém je proto zvláště vhodný k použití při fotodynamické terapii a/nebo diagnóze prekancerogenních nebo kancerogenních lézí kůže, zvláště kožních tumorů (basaliomů).

Tento vynález se v následujícím popisuje na příkladech.

Příklady provedení vynálezu

PŘÍKLAD 1

Příprava systému pro kožní aplikaci podle vynálezu.

Výroba náplasti se může provést způsoby "solvent evaporation", "hot melt" nebo jinými vhodnými způsoby (srovnej například T.Peterson a další, "Design, Development, Manufacturing and Testing of Transdermal Drug Delivery Systems" v "Transdermal and Topical Drug Delivery Systems"; vydavatel T.Ghosh a W.Pfister, Interpharm Press 1997, Buffalo Grove, IL/USA). Bude popsána na příkladu způsobu "Solvent Evaporation".

Podle jednoho způsobu provedení se ALA nejprve mele a třídí, přičemž se použije granulometrická frakce 90 až 160 µm. Eudragit NE (NE je polymerní nosič) vysušený zmražením se společně s acetyltributylcitrátem (změkčovadlo ATBC) rozpustí v acetonu v poměru NE/ATBC 1:0,5 až 1:2,5. Nato se přidá a disperguje ALA v koncentraci ve finálním filmu až 50 % (% hmot./hmot.). Potom se přípravek nanese v tenkém filmu na krycí folii a 45 minut se suší při teplotě 60 °C. Jako krycí folie (respektive stahovací folie pro tu stranu filmu, jež přichází do styku s kůží) se zvláště hodí Melinex 813 respektive silikonovaná krycí folie.

Lepivost filmu je možno regulovat obsahem ALA, použitým polymerem a velikostí podílu změkčovadla (zde ATBC). Uvolňování ALA i její permeaci nepoškozenou kůží ovlivňuje ATBC (účinek

změkčovadla respektive efekt podpory permeace).

Na rozdíl od dnes používaných transdermálních terapeutických systémů (TTS) se ALA v důsledku svého vysoce hydrofilního charakteru při všech koncentracích ALA v náplasti \geq asi 1 % hmot. (% hmot./hmot.) nalézá z největší části suspendována v lipofilní matrici NE/ATBC.

PŘÍKLAD 2

Částice ALA mají velikost asi 90 až 160 μm a v náplasti jsou rovnoměrně rozděleny.

Homogenní distribuce částic ALA ve finální náplasti vyžaduje, aby se při výrobě náplasti minimalizovala sedimentace částic v kapalném přípravku polymer/změkčovadlo/ALA. Dociluje se toho optimalizací viskozity přípravku správným nastavením koncentrace polymeru. Zvýšením viskozity se omezuje sedimentace částic ALA.

Koncentrace NE (% hmot./hmot.) v roztoku	Viskozita roztoku (mPas)	Rychlost klesání částic* ALA v roztoku ($\mu\text{m}/10\text{s}$)
12	446	396
18	2180	119
24	3510	3

* granulometrická frakce 60-90 μm

Minimální rychlost sedimentace částic ALA umožňuje užití koncentrace NE \geq 25 % hmot./hmot..

V případě jiných polymerních matric, to znamená při použití jiných polymerů, se mohou jako výhodné projevit částice ALA jiných velikostí, které odborník snadno zjistí na základě předložených informací a příkladů.

PŘÍKLAD 3

ALA je v náplasti dlouhodobě stálá.

Nejsou žádné podstatné rozdíly mezi uvolňováním ALA z náplasti respektive permeací kůží těsně po výrobě a po

šestiměsíčním skladování při 25 °C (Obr. 1).

Za účelem stanovení průběhu uvolňování se náplast při 33 °C umístí ve Franzově difuzní (mlžné) komoře (srovnej například K. Tojo, "Designated Calibration of in vitro Permeation Apparatus" v "Transdermal Controlled Systemic Medication", vydavatel Y. Chien, Marcel Dekker, 1987). Vzorky vodného jímacího roztoku se odebírají v různých intervalech a stanoví se jejich obsah ALA vysokoúčinnou kapalinovou chromatografií s fluorescenční derivatizační detekcí.

PŘÍKLAD 4

Při použití náplasti se může ALA stejnoměrně nanášet na kožní léze.

Mimořádně snadná manipulace znamená ve srovnání s masťovými základy pro lékaře i pacienta podstatné zlepšení. Na vymezenou plochu kůže, jež se má léčit, je možno přesně přistříhnout odpovídající náplast obsahující ALA. To zmenšuje zbytečné ošetření okolní kožní plochy na kterou není náplast nalepena.

Aplikací prostřednictvím náplasti se podání plošně ostře vymezuje a nedochází k souběžné penetraci do okolních kožních ploch.

Po tříhodinové aplikaci náplasti s obsahem 20 % ALA (Eudragit NE/acetyltributylcitrát v poměru 1:1) na předloktí se měří fluorescence ošetřené kožní plochy. Obrázek 2 ukazuje, že fluorescence je omezena plochou náplasti a má homogenní charakter.

PŘÍKLAD 5

Překvapivě se ve srovnání s dosavadními TTS uvolňuje vyšší podíl obsahu účinné látky za kratší dobu.

Běžné TTS obsahují nadbytečné množství účinné látky přesahující skutečně potřebnou dávku (M. Dittgen "Transdermale Therapeutische Systeme" v "Pharmazeutische Technologie; Moderne Arzneiformen"; vydavatel R. Müller and G.Hildebrand; Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 1997). Toto

nadbytečné plnění je nutné, aby se účinná látka v průběhu 1 až 7 dnů uvolňovala pasivní difuzí přibližně konstantní rychlostí. Během této aplikační doby se uvolní jen podíl < 50 % obsažené účinné látky.

Srovnávací příklad 1:

Scopolamin TTS (Ciba) je náplast na kožní membrány a obsahuje celkem 1,5 mg skopolaminu. Produkuje 170 µg skopolaminu za den a nosí se 3 dny. Do konce třetího dne je tedy uvolní 30 % celkového obsahu účinné látky.

Srovnávací příklad 2:

Estraderm TTS 25 (Geigy) je samolepící náplast na kožní membrány a obsahuje celkem 2 mg estradiolu. Uvolňuje 25 µg estradiolu za den a nosí se 3 až 4 dny. Během této doby působení se takto uvolní asi 5 % celkového obsahu účinné látky.

Ve srovnání s běžným TTS se překvapivě zjistilo extrémně rychlé uvolňování ALA ze suspenzní náplasti NE/ATBC. Obrázek 3 ukazuje průběh uvolňování ALA měřený in vitro z náplasti z NE/ATBC (poměr 1:2,5) tloušťky 250 µm s obsahem ALA 20 % hmot./hmot. (granulometrická frakce 90-160 µm). Náplast obsahovala celkem asi 4 mg ALA/cm² a po 1 minutě se uvolnilo více než 500 µm ALA (což odpovídá 12,5 % celkového obsahu účinné látky). Po 30 minutách se uvolnilo více než 1,3 mg ALA (což odpovídá 32 % celkového obsahu účinné látky). Průběh uvolňování se stanovil stejně jak je popsáno v příkladu 3.

Příčinou tohoto mimořádně rychlého uvolňování je zvláštní struktura respektive morfologie tohoto kožního aplikačního systému (suspenzní náplasti). V důsledku přítomnosti suspendovaných krystalů ALA v matrici NE/ATBC částice ALA velikosti 90 až 160 µm zčásti vyčnívají z povrchu matrice o tloušťce 250 µm (srovnej obrázek 4).

Po krátkém kontaktu s vodným médiem, v němž se uvolňují, již nejsou částice ALA vyčnívající z povrchu patrné (Obr. 5).

Toto nečekaně rychlé "povrchové rozpouštění" částic ALA je

přímým důsledkem jejich značně hydrofilního charakteru a vede k pozorovanému extrémně rychlému uvolnění ALA z náplasti (srovnej obrázek 3).

PŘÍKLAD 6

Doba působení se v případě náplastových systémů pro fotodynamickou terapii (PDT) zkracuje ve srovnání s jinými aplikacemi v mastích nebo krémech přibližně o 30 %.

Stanovení permeace účinných látek membránami z vyříznutých lidských vrstev stratum corneum/pokožka se může provést pomocí Franzových difuzních komor a představuje vhodný model pro pronikání lidskou kůží in vivo. Obrázek 6 ukazuje časový průběh uvolňování a permeace pro ALA z náplasti z NE/ATBC (poměr 1:2,0) o tloušťce filmu 250 μm plněné 20% podílem ALA granulometrické frakce 90 až 160 μm .

Po 24 hodinách prošly membránou z lidské kůže již asi 300 μg ALA. Ve srovnání s tím ukazují obrázky 7 a 8 výrazně menší průběh uvolňování a permeace ALA z mastových základů mastný krém Psoralon® (s obsahem 10 % hmot. ALA) a hydroxyethylcelulózy gel s obsahem 10 % hmot. ALA.

Z obou mastových základů prošly po 24 hodinách membránou z lidské kůže méně než 10 μg ALA. ALA je zřetelně rychleji a v podstatně větším množství resorbována membránou z lidské kůže z náplastového systému. Kvantitativně to znázorní srovnání rychlostí permeace:

Systém/základ	Rychlosti permeace ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hod}$)
Náplast NE/ATBC (1:2)	12
Mastný krém - Psoralon®	0,3
Gel hydroxyethylcelulózy	0,18

Je tedy nutno očekávat výraznější působení náplasti při PDT in vivo ve srovnání s mastovým základem.

Obrázek 9 ukazuje změřenou intenzitu fluorescence na zdravých testovaných osobách (předloktí) v závislosti na čase.

Intenzita náplasti NE/ATBC (poměr 1:2) s obsahem 20 % ALA byla po 2 hodinách 80 % a po 3 hodinách 140 % přípravku se standardní fluorescencí. Náplast s obsahem 50 % ALA na rozdíl od náplasti s obsahem 20 % nevykazuje žádné další zvýšení intenzity fluorescence. Změřená intenzita fluorescence je v případě mastného krému - Psoralon® s obsahem ALA 20 % po inkubační době 3 hodiny podstatně nižší (asi o 60 %) než intenzita fluorescence z náplasti NE/ATBC (poměr 1:2) při obsahu ALA 20 % při stejné době nošení 3 hodiny. S aplikačním systémem podle vynálezu lze tedy docílit výrazně kratších inkubačních a aplikačních dob než s aplikačními formami jako jsou masti nebo krémy.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Dermální aplikační systém v podobě samolepícího matricového systému, v y z n a č u j í c í s e t í m, že polymerní matrice obsahuje krystalickou aminolevulovou kyselinu (ALA), přičemž krystaly ALA mají velikost pod asi 200 μm .

2. Aplikační systém podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že polymerní matrice je propustná pro vodu.

3. Aplikační systémy podle nároků 1 a 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že polymerní matrice se zvolí z polymerů patřících do skupin

- a) akryláty
- b) silikonové polymery a
- c) polyisobutylem

4. Aplikační systém podle nároků 1 až 3, v y z n a č u j í c í s e t í m, že krystaly aminolevulové kyseliny mají střední průměr 30 až 190 μm .

5. Aplikační systém podle nároku 4, v y z n a č u j í c í s e t í m, že krystaly aminolevulové kyseliny mají střední průměr 90 až 160 μm .

6. Aplikační systém podle nároků 1 až 5, v y z n a č u j í c í s e t í m, že aminolevulová kyselina je obsažena v koncentraci od 1 do 50 % hmot. z hmotnosti finální polymerní matrice.

7. Aplikační systém podle nároků 1 až 6, v y z n a č u j í c í s e t í m, že krystaly aminolevulové kyseliny mají průměr 30 až 190 μm a polymerní matrice je z Eudragitu NE (NE) a acetyltributylcitrátu (ATBC) v

hmotnostním poměru NE/ATBC 1:0,5 až 1:2,5, přičemž je aminolevulová kyselina obsažena v koncentraci 1 až 50 % hmot. z hmotnosti finální polymerní matrice.

8. Aplikační systém podle nároku 7, v y z n a č u j í c í s e t í m, že krystaly aminolevulové kyseliny mají průměr 90 až 160 μm .

9. Aplikační systém podle nároků 1 až 8, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se v průběhu 30 minut uvolňuje nejméně 30 % aminolevulové kyseliny.

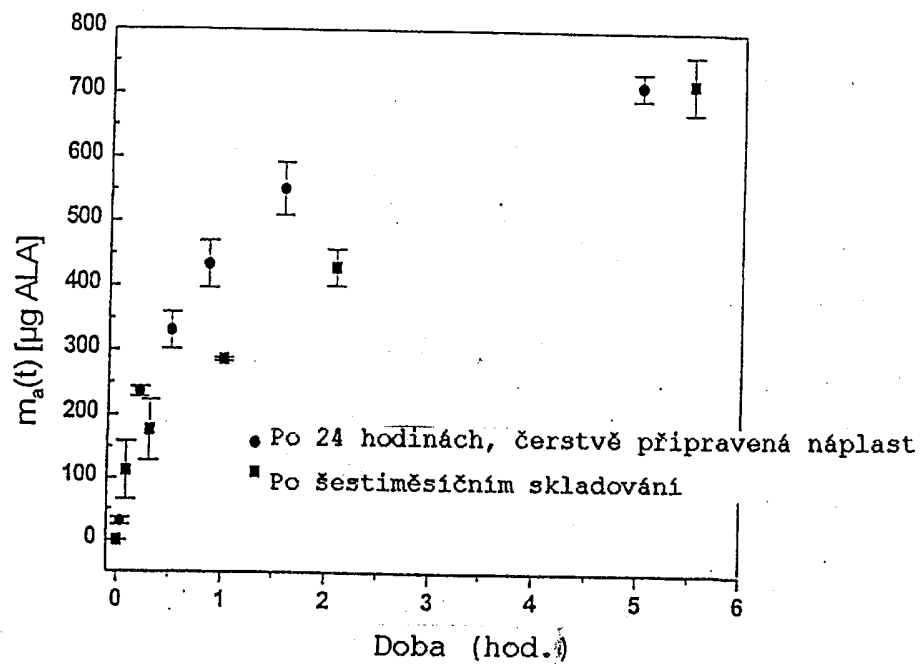
10. Způsob výroby aplikačního systému podle nároků 1 až 9, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se rozpustí Eudragit NE (NE) sušený zmražením společně s acetyltributylcitrátem (ATBC) v acetonu v poměru NE/ATBC 1:0,5 až 1:2,5, následně se v acetonovém roztoku disperguje mletá aminolevulová kyselina v granulometrické frakci částic menších než 200 μm a takto získaná disperze se nanese v tenkém filmu na krycí folii a suší se 45 minut při 60 °C.

11. Použití aplikačních systémů podle nároků 1 až 9 při fotodynamické terapii a/nebo diagnóze prekancerogenních a kancerogenních lézí kůže.

12. Použití aplikačního systému podle nároků 1 až 9 při fotodynamické terapii a/nebo diagnóze basaliomů.

Obr. 1:

Srovnání uvolňování a permeace ALA přes vyříznutou lidskou kožní membránu z náplasti složené z NE/ATBC v poměru 1:2 při 10% obsahu ALA v tomto náplastovém systému jednak ihned po výrobě, jednak po šestitýdenním skladování.



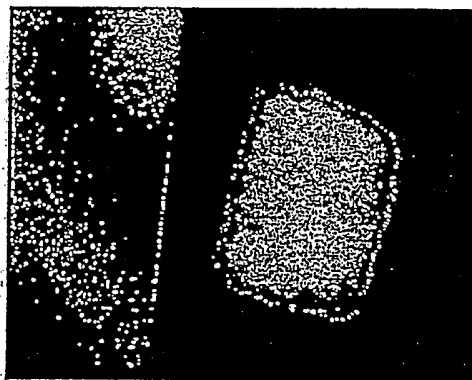
2/9

14.01.03

K001-118

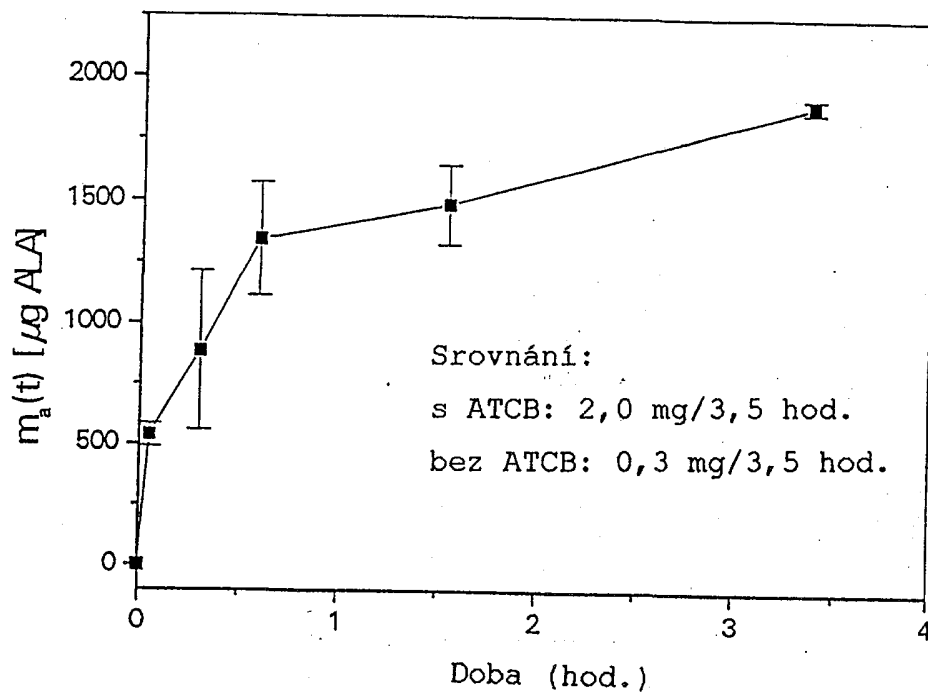
Obr. 2:

Fluorescence z náplasti (Eudragit NE/acetyltributylcitrát
v poměru 1:1) s obsahem 20 % ALA, doba aplikace 3 hod.



Obr. 3:

Časový průběh uvolňování ALA z náplasti NE/ATBC v poměru 1:2,5.



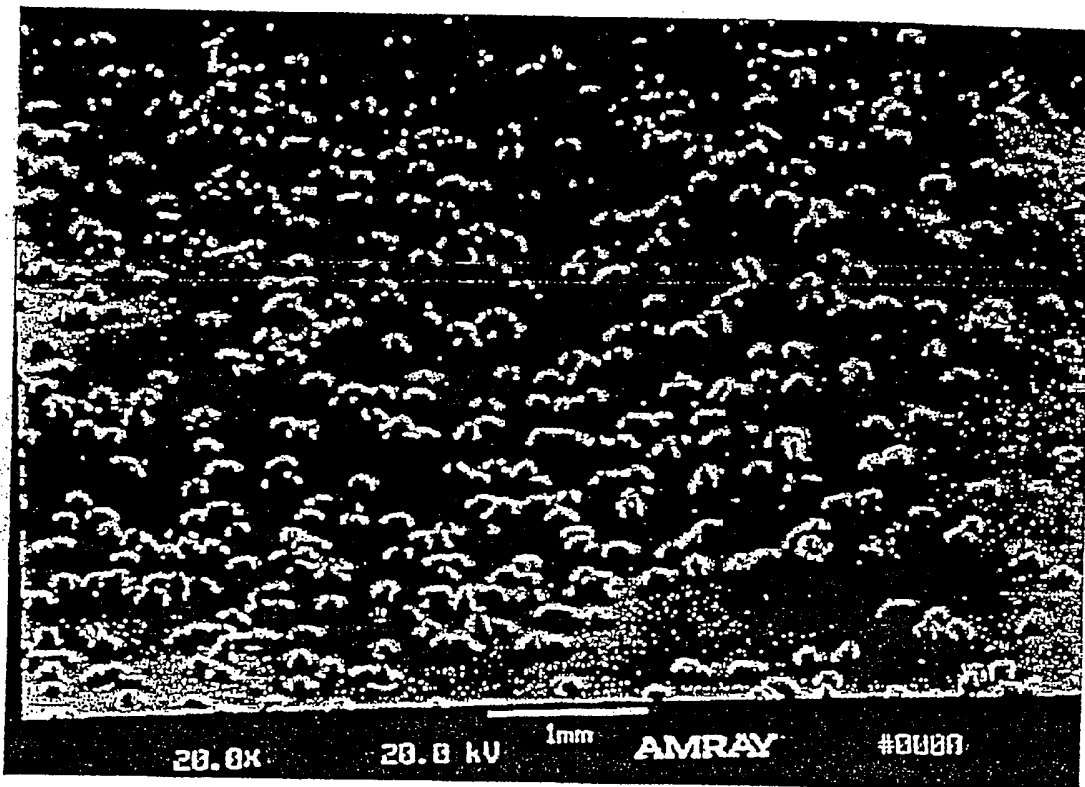
4/9

14.01.03

K003-118

Obr. 4:

Snímání povrchu náplasti (NE/ATBC v poměru 1:1,5) s obsahem ALA 50 % hmot./hmot. elektronovou mikrofotografií při tloušťce filmu 250 μm a zrnitosti 90-160 μm .



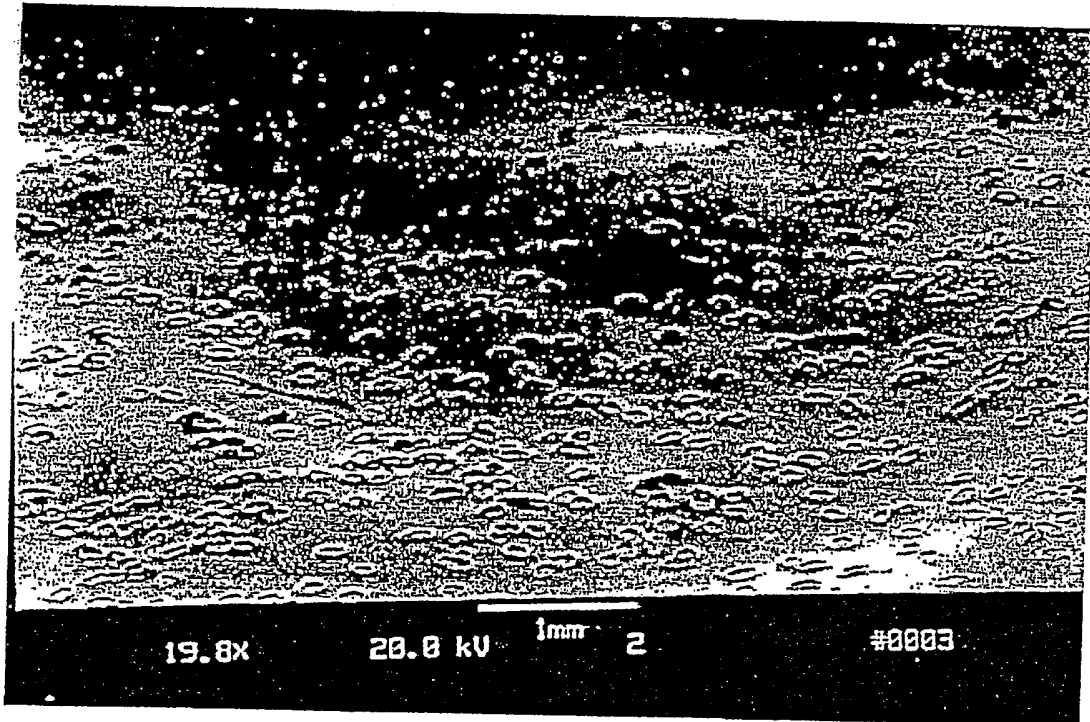
5/9

14.01.03

2002-118

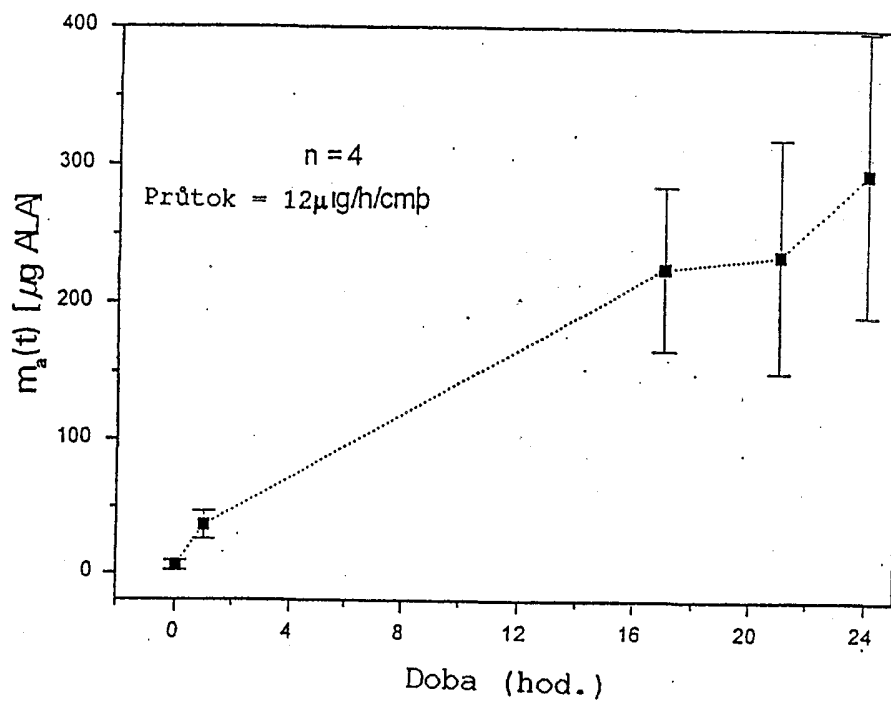
Obr. 5:

Snímání povrchu náplasti (NE/ATBC v poměru 1:1,5) s obsahem ALA 50 % hmot./hmot. elektronovou mikrofografií při tloušťce filmu 250 μm a zrnitosti 90-160 μm po 1 minutě. Styk s vodou.



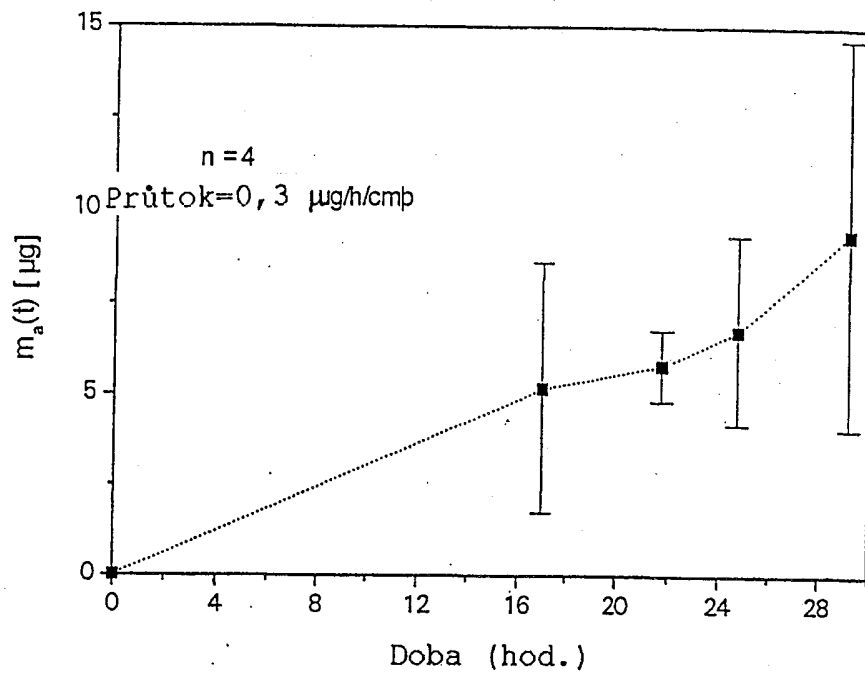
Obr. 6:

Časový průběh uvolňování a permeace ALA ze suspenzní náplasti NE/ATBC v poměru 1:2 vyříznutými vrstvami lidské rohovité vrstvy (stratum corneum) a pokožky (epidermis).



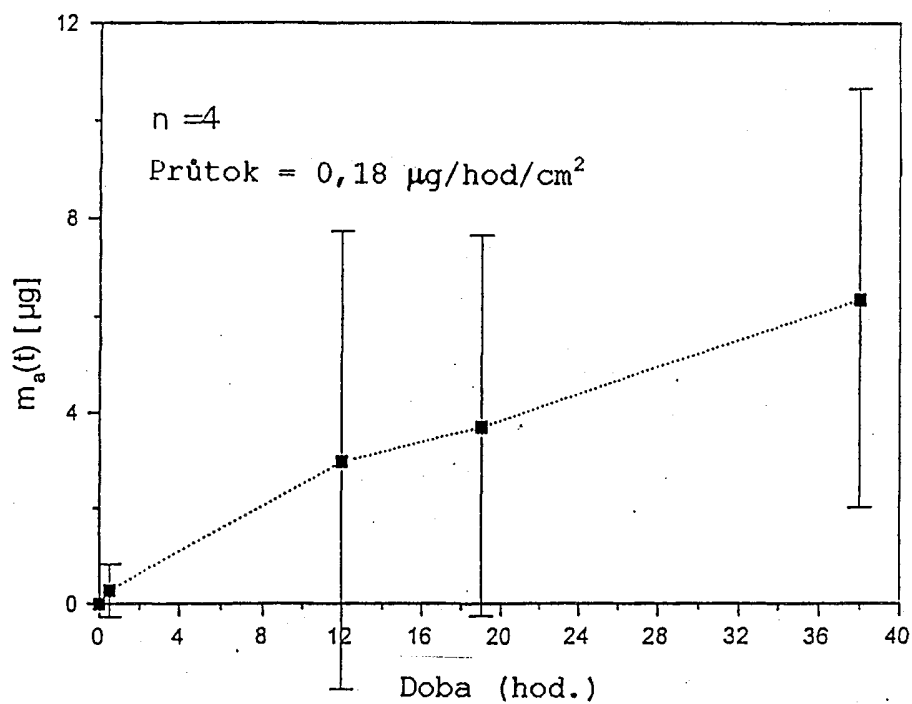
Obr. 7

Časový průběh uvolňování a permeace ALA z mastového základu Psoralon-mastný krém s obsahem ALA 10 % hmot. vyřiznutými vrstvami lidské rohovité vrstvy (stratum corneum) a pokožky (epidermis).



Obr. 8:

Časový průběh uvolňování a permeace ALA z hydroxyethylcelulóзовého gelu s obsahem ALA 10 % hmot. vyříznutými vrstvami lidské rohovité vrstvy (stratum corneum) a pokožky (epidermis).



Obr. 9:

Intenzita fluorescence v závislosti na době trvání aplikace pro kožní aplikační systém ve srovnání s užitím Psoralon-mastný krém.

