



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P970465 A2

HR P970465 A2

(12) **PRIJAVA PATENTA**

(51) MKP:

A61K 33/00 (2006.01)

(21) Broj prijave:

P970465A

(22) Datum podnošenja prijave patenta:

26.08.1997.

(43) Datum objave prijave patenta:

31.08.1998.

(31) Broj prve prijave: 196 34 530.8
197 34 279.5

(32) Datum podnošenja prve prijave: 27.08.1996.
07.08.1997.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: DE
DE

(71) Podnositelj prijave:

Messer Griesheim GmbH, Frankfurt Airport Center 1, C9, Hugo-Eckener-Ring, 60547 Frankfurt, DE

(72) Izumitelj:

Manfred Eschwey, Alte Kalkumer Strasse 47, 40489 Duesseldorf, DE
Christian Krebs, Untere Meidlingerstrasse 67/9/6, 1120 Wien, AT
Rolf van Bonn, Salzachstrasse 5, 47269 Duisburg, DE
Peter Germann, Raffelspergergasse 63, 1190 Wien, AT

(74) Zastupnik:

CPZ - CENTAR ZA PATENTE d.d., Zagreb, HR

(54) Naziv izuma:

LIJEK KOJI SADRŽI VODIK

(57) Sažetak: Plinske smjese, koje sadrže plin vodik, prikladne su za proizvodnju lijekova za liječenje upalnih procesa kod ljudi i životinja sisavaca, naročito za liječenje upalnih procesa u plućima. Plinske smjese, koje sadrže deuterij, upotrebljavaju se za liječenje raka. Plinske smjese, koje sadrže plin vodik, pored vodika mogu sadržavati farmakološki učinkovit plin kao dušikov monoksid, ugljikov monoksid, di-dušikov oksid, acetilen ili etilen. Lijek koji sadrži plin vodik primjenjuje se kao plin koji se može inhalirati, u obliku štapića, krema, otopina, disperzija, emulzija, mikrokapljica, mikromjehurića, liposoma, mikročestica, aerosola, pjena, sredstava u obliku komadića, pilula, pastila, kapsula, mikrokapsula, vrsta kauguma, u nosačima ili kao sastojak flastera.

HR P970465 A2

Izum se odnosi na lijek koji sadrži vodik, postupak za njegovo pripravljanje i njegovu upotrebu za liječenje plućnih bolesti i upalnih procesa u tijelu životinja sisavaca i čovjeka.

- 5 Upotreba plinskih smjesa koje sadrže dušikov monoksid (NO) za liječenje reverzibilne plućne vazokonstrikcije i bronhijalne konstrikcije opisana je u WO 92/10228-A-1. NO-plinska smjesa dodaje se plinu za udisanje.

U području medicine upotrebljavaju se plinovi, na primjer "rajski plin" (N_2O) i ksenon, za anesteziju.

- 10 Upotreba plina vodika kao lijeka nije poznata.

Zadatak izuma temelji se na pripravljanju lijeka za liječenje upalnih procesa u tijelu.

- 15 Izenađujuće je pronađeno, da davanje plinske smjese koja sadrži vodik sprečava ozljede pluća životinja sisavaca. Osim toga, opaženo je opće djelovanje inhibicije upale ili antiinflamacijsko djelovanje plinske smjese koja sadrži vodik.

Predmet izuma se stoga lijek, koji sadrži plin vodik ili izvor plina vodika. Lijek služi za liječenje životinja sisavaca i čovjeka.

- 20 Pojam vodik (H) se podrazumijeva općenito i obuhvaća sve izotope vodika, tj. procij (P ili 1H), deuterij (D ili 2H) i tricij (T ili 3H). Molekularni vodik obuhvaća stoga sve moguće međusobne kombinacije vodikovih izotopa, tj. P_2 , PD, PT, DT, D_2 i T_2 .

- 25 Plin vodik sadrži normalno molekularan vodik. Plin vodik sastoji se primjerice iz P_2 , PD ili D_2 ili smjese kao P_2/PD , PD/D_2 , P_2/D_2 , $P_2/PD/D_2$, pri čemu plin vodik (H_2) normalno sadrži više od 99 vol. % P_2 . Plin vodik može sadržavati također i atomaran vodik (vodik u statu nascendi). Molekularni vodik postoji u obadva oblika, kao orto vodik (s paralelnom orijentacijom spina jezgre) i para vodik (s anti-paralelnom orijentacijom spina jezgre). Obadva oblika stoje u međusobnoj toplinskoj ravnoteži. Iznad temperature od 200 K postoji smjesa konstantnog sastava od 75 vol % orto i 25 vol. % para vodika. Plin vodik tog sastava zove se n-vodik.

- 30 Podaci o sadržaju (npr. vol. %), volumni podaci i podaci o tlaku odnose se na normalne uvjete (20°C, 1,013 bara). Jedinica ppm :definira se kao volumni" udio na 10 dijelova volumena. Pojam "plinska smjesa koja sadrži plin vodik" također obuhvaća i čisti plin vodik.

- 35 Plin vodik dolazi u prodaju u čeličnim bocama pod npr. 200 bara ili se skladišti tekuć (kriogen) pri -253°C u spremnicima s visokom toplinskom izolacijom.

- 40 Lijek prema izumu može se upotrijebiti u različitim oblicima. Lijek može biti plinska smjesa koja sadrži plin vodik ili tekući pripravak (npr. plinska smjesa koja sadrži plin vodik ili čisti plin vodik, dispergirana u masnoj emulziji) ili kruti pripravak (npr. kao plin uskladišten u klatratima).

- 45 Tekući lijekovi apliciraju se ponajprije intravenski sistemski ili površinski. Kruti lijekovi ili lijekovi koji sadrže krute tvari, apliciraju se ponajprije površinski (na površinu tijela). Plinska smjesa može se sastojati iz jednog ili više inertnih plinova i vodika ili iz jednog ili više inertnih plinova, kisika i vodika. Inertni plinovi su dušik i plemeniti plinovi kao helij, neon, argon, kripton, ksenon i radon.

- 50 Plinoviti lijekovi služe ponajprije za inhalaciju. Kod plinovitih lijekova, lijek je ili plinska smjesa koja se može udisati, npr. plinska smjesa plina vodika s 15 do 30 vol. % kisika, ili se lijek pridodaje plinu za disanje (plinu za udisanje), npr. kako je opisano u EP 0621 051-A-2, koji se ovdje uzima u obzir. Lijek koji se može inhalirati proizvodi se, na primjer, miješanjem plinske smjese koja sadrži plin vodik, npr. plina vodika u inertnom plinu, sa zrakom ili s plinom za udisanje. Lijek koji se može inhalirati, koji sadrži plin vodik ili izvor plina vodika, također je npr. i aerosol.

- 55 Lijek, ili predstupanj za proizvodnju lijeka, sadrži farmakološki učinkovitu količinu plina vodika. Farmakološki učinkovita količina plina vodika u plinskoj smjesi kreće se općenito u području od 1 ppm do 100 vol. %, ponajprije u području od 100 ppm do 80 vol. %, posebno prednosno u području od 0,1 vol. % do 4 vol. %, a naročito u području od 1 do 4 vol. % plina vodika. Vrijeme davanja plina vodika, najčišćeg plina ili plinske smjese, ili lijeka koji sadrži plin vodik, može biti kratkotrajno, npr. nekoliko sekundi, minuta ili sati, ili dugotrajno, npr. više dana ili čak tjedana.

- 60 Za proizvodnju lijeka može se upotrijebiti čisti plin vodik. Iz sigurnosnih razloga, ili zbog mogućnosti jednostavnijeg doziranja, za proizvodnju lijeka upotrebljava se ponajprije plinska smjesa koja sadrži plin vodik. Plinska smjesa prikladna za proizvodnju lijeka je primjerice mješavina vodika i inertnog plina, npr. s 0,1 do 10 vol. % vodika u dušiku. Za proizvodnju plinskih smjesa koje sadrže plin vodik ili lijekova preporuča se upotreba plinova vrlo visoke čistoće

(npr. plin vodik ili plin dušik čistoće 6,0 ili više). Polazni plinovi, plinske smjese koje sadrže plin vodik, ili plinoviti lijekovi, pohranjuju se obično komprimirani u spremnicima za stlačene plinove. Pohranjivanje plinske smjese koja sadrži plin vodik u spremnicima za stlačene plinove od prednosti je utoliko, jer je time omogućeno bolje doziranje. Vodik za plinsku smjesu koja sadrži plin vodik može se proizvesti ili pripremiti također i elektrolizom.

Svojim djelovanjem plin vodik nije ograničen na plinsku fazu. U skladu s Henryjevim zakonom, određeni udio plina vodika otapa se u tekućinama. Zbog toga je plin vodik također učinkovit i u vodenim otopinama (npr. u tjelesnoj tekućini).

Zbog svoje topivosti plin vodik također djeluje i u lipofilnim sredinama. Otopljen plin vodik razvija svoje ljekovito djelovanje primjerice u i na membranama bioloških sistema, čemu se, pored membrana citoplazmi, pribraja također i svaki endoplazmatični retikulum, membrane Golgi-aparata, membrane lizosoma, membrane jezgri kao i mitohondrije. To je posebno značajno utoliko, jer se na sistemima membrana te vrste odvijaju presudne biološke reakcije, koje se odlikuju, između ostalog, njihovim usmjerenim karakterom.

Pored osnovne mogućnosti da lijek prema izumu plin vodik sadrži već u plinovitom obliku, lijek također može sadržavati izvor plina vodika. U izvoru plina vodika, vodik se nalazi u kemijski ili fizički vezanom obliku, iz kojeg se plin vodik oslobađa u željenom trenutku (npr. spojevi koji otpuštaju vodik, metalni hidridi, klatrati, mikročestice).

Lijekovi koji sadrže plin vodik služe za liječenje upalnih procesa u tijelu, npr. upala organa (npr. pluća) ili upala na koži ili sluzokoži. Lijekovi koji sadrže plin vodik posebno su prikladni za liječenje upalnih procesa u plućima, a to su u pravilu svi procesi koji idu zajedno s vazokonstriktorskim ili bronhokonstriktorskim učinkom. Lijekovi koji sadrže plin vodik, naročito lijekovi koji sadrže plin vodik i koji se mogu inhalirati, prikladni su za liječenje i prevenciju slijedećih bolesti: ARDS (Adult Respiratory Distress Syndrome), Asthma bronchiale, COPD (kronično opstruktivsko oboljenje dišnih putova; Chronic Obstructive Pulmonary Disease), bronhitis, trauma pluća, vazokonstrikcija uvjetovana hipoksijom.

Bez namjere vezanja za ovu tvrdnju, prema današnjim saznanjima, čini se da se farmakološko djelovanje plina vodika pod fiziološkim uvjetima temelji, između ostalog, na tome, da je kod upalnih procesa dolazi do povišenog oslobađanja reaktivnih oblika, kao radikala (peroksinitrit, hidroksilni radikal), koji se hvataju reakcijom s plinom vodikom. Čini se, da je za farmakološko djelovanje plina vodika naročito bitna reakcija plina vodika s endogeno nastalim peroksinitritom i hidroksilnim radikalom.

Iznenadujuće je nađeno toksičko djelovanje plinskih smjesa koje sadrže deuterij na stanice tumora. Plinske smjese koje sadrže deuterij, tj. plinske smjese s D, D₂ ili DP, mogu se stoga upotrijebiti za liječenje tumora ili raka. Plinske smjese koje sadrže deuterij posebno su prikladne kao lijek, koji se može inhalirati, za liječenje ili prevenciju raka pluća ili za potpomaganje liječenja raka pluća u kombinaciji s drugim lijekovima. Za terapiju inhalacijom može se upotrijebiti, primjerice, plin za udisanje s 0,1 do 4 vol. % D₂, DP ili njihove mješavine, 20 do 30 vol. % kisika i dušikom kao preostalom plinom. Plinska smjesa koja sadrži deuterij može također sadržavati H₂. Takav lijek sjedinjuje povoljne farmakološke učinke plina koji sadrži deuterij i plin vodik. Lijek može biti, na primjer, plin za udisanje s 0,1 do 4 vol. % D₂, DP ili njihove mješavine i sa 0,4 do 4 vol. % H₂, pri čemu plin koji sadrži deuterij i plin vodik zajedno ne prelaze udio od 4 vol. %, s 20 do 30 vol. % kisika i s dušikom kao preostalom plinom.

Za prevenciju raka pluća može se upotrijebiti, na primjer, plin za udisanje s 10 do 1000 ppm, naročito 10 do 100 ppm D₂, DP ili njihove mješavine. Na primjer, za jake pušače može se upotrijebiti prijenosni uređaj s plinom koji sadrži deuterij za primješavanje plinu za udisanje. Plinovi za udisanje u pravilu se vlaže prije inspiracije.

Što se tiče doziranja plina vodika u odgovarajućim plinskim smjesama, treba uzeti u obzir odgovarajuće granice zapaljivosti, odnosno eksplozivnosti, koje se mijenjaju ovisno o količini sadržanog kisika, te o vlažnosti plina, što je stručnjacima poznato.

Prednostno farmakološko djelovanje plinske smjese koja sadrži vodik također se može primijeniti i kod staničnih kultura, kultura tkiva i kultura organa. Na primjer, stanične kulture se mogu oplinjavati s plinskom smjesom. Tekući, želatinski ili kruti pripravci, koji sadrže plin vodik ili izvor plina vodika, također se mogu upotrijebiti kao sastojci ili dodaci hranjivoj podlozi ili hranjivoj otopini za kulture stanica, mikroorganizama, tkiva ili organa.

Utrošak kisika u plućima može se poboljšati liječenjem s plinskom smjesom koja sadrži plin vodik kao lijekom. Svojom neznatnom veličinom molekule i zbog toga povoljnijim transportnim svojstvima, izrazito nižom viskoznošću, visokim sposobnostima puzanja i difuzijom, disanje i s tim povezana izmjena tvari naročito se poboljšava kod začepljenja dišnih putova (prisutnost ateklasta). Iako to nije dokazano, čini se da je poboljšana izmjena tvari povezana s tim da se molekule kisika hvataju u struju molekula vodika.

Udisanje se dalje može poboljšati primjesom helija u plinsku smjesu koja sadrži plin vodik. Plinska smjesa s plinom vodikom, helijem i plinom kisikom služi stoga za proizvodnju lijeka, koji se može inhalirati, za liječenje poremećene izmjene plina u plućima i za liječenje začepljenja dišnih putova. Takav lijek, koji se može inhalirati, ili plin za udisanje sadrži primjerice 0,1 do 4 vol. % plina vodika, 0,1 do 60 vol. % helija, 20 do 35 vol. % kisika i ostatak je dušik, pri čemu svi udjeli zajedno čine 100 vol. %, ili 0,1 do 4 vol. % plina vodika, 20 do 35 vol. % kisika i ostatak je helij (ukupno 100 vol. %) . Za poboljšanje izmjene tvari i za liječenje začepljenja dišnih putova upotrebljava se ponajprije plinska . smjesa koja sadrži plin vodik kao lijek sa sastavom od 1 do 4 vol. % plina vodika, 1 do 50 vol. % helija, 20 do 30 vol. % kisika i ostatak je dušik (ukupno 100 vol. %) , ili 1 do 4 vol. % plina vodika, 20 do 30 vol. % kisika i ostatak je helij (ukupno 100 vol. %) , naročito 3 do 4 vol. % plina vodika, 10 do 50 vol. % helija, 20 do 30 vol. % kisika i ostatak je dušik (ukupno 100 vol. %) , ili 3 do 4 vol. % plina vodika, 20 do 30 vol. % kisika i ostatak je helij (ukupno 100 vol. %).

Plinska smjesa koja sadrži plin vodik može sadržavati farmakološki učinkovit plin, npr. NO (dušikov monoksid), N₂O (di-dušikov dioksid) , acetilen (etin; C₂H₂), etilen (eten; C₂H₄) ili ugljikov monoksid (CO) . Koncentracija farmakološki učinkovitog plina može biti u području od 1 ppm do 99 vol. %, ponajprije u području od 1 ppm do 80 vol. %, a posebno prednosno u području od 1 ppm do 50 vol. %. Za plinovite lijekove, koji su određeni za inhalaciju, koncentracija NO ili CO u plinskoj smjesi, koja sadrži plin vodik, je općenito u području od 1 do 1000 ppm, ponajprije od 1 do 500 ppm i posebno prednosno od 50 do 400 ppm. U lijeku za inhalaciju N₂O, etilen i acetilen mogu biti sadržani koncentracijom u području od 1 ppm do 80 vol. %, ponajprije od 1 ppm do 50 vol. %, i posebno prednosno od 1 ppm do 2,5 vol. %.

Iznenadujuće je bilo pronađeno, da se s plinskom smjesom s plinom vodikom i NO, osim korisnog proširenja djelovanje, također dodatno povisuje djelovanje NO kod terapije plućnih bolesti inhalacijom. Stoga za dodatak plinskoj smjesi koja sadrži plin vodik, kao farmakološki učinkovit posebno je koristan plin NO. Farmakološko djelovanje NO, koji se također stvara endogeno, opisano je u "Nussler, A.K.; PZ, br. 2, 141 god., izdanje od 11.1.1996; str. 11-20", što se ovdje uzima u obzir. Upotrijebljeni NO potječe općenito iz plinske smjese kao izvora NO, koja se prodaje u bocama za komprimirani plin, npr. kao smjesa od 900 ppm NO u dušiku (za medicinske svrhe).

Kao izvor NO prikladne su također i tvari koje oslobađaju NO (NO donatori), npr. S-nitrozo-N-acetil-penicilin, S-nitrozo-cistein, nitroprusid, nitroguanidin, gliceril-trinitrat, izoamil-nitrit, anorganski nitriti, azidi i hidroksilamini.

Plinske smjese koje sadrže plin vodik s NO ili s izvorom NO služe za pripravljanje lijeka za liječenje reverzibilne i ireverzibilne plućne vazokonstrikcije (grč plućnih krvnih žila), bronhokonstrikcije (grčevito suženje bronhija) u upalnih procesa na plućima, naročito za liječenje ili prevenciju plućnih bolesti pneumonije (upale pluća), traume pluća, Asthma bronchiale, ARDS (teškog plućnog šoka; Acute Respiratory Distress Syndrome), PPHN (urođeni visoki tlak u arterijskom području plućne struje; Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn) , COPD (kronično opstruktivsko oboljenje dišnih puteva; Chronic Obstructive Pulmonary Disease) , bronhitisa (upala bronhija), hipoksički uvjetovane vazokonstrikcije (grčenje krvnih žila zbog nedostatka kisika), masne embolije u plućima (začepljenje plućnih arterija), akutnog plućnog edema (akutno nagomilavanje tekućine u plućima), akutne visinske bolesti (acute mountain sickness), povišenog plućnog visokog tlaka nakon kirurških zahvata na srcu (postcardiac surgery acute pulmonary hypertension), aspiracijskog sindroma novorođenčadi (perinatal aspiration syndrome) , hijalinskog oboljenja membrane (hyaline membrane disease), akutne plućne embolije (acute pulmonary thromboembolism), heparin-protaminskih reakcija, sepse, napada astme (status asthmaticus), nedovoljne opskrbe kisikom (hypoxia), kroničnog plućnog visokog tlaka (chronic pulmonary hypertension), lošeg razvoja pluća/bronhija (bronchopulmonary dysplasia), kronične plućne embolije (chronic pulmonary thromboembolism), idiopatskog ili primarnog plućnog visokog tlaka (idiopathic pulmonary hypertension or primary pulmonary hypertension) ili kronične nedovoljne opskrbe kisikom (chronic hypoxia).

Umjesto simultanog davanja plina vodika i NO u plinskoj smjesi kod terapije inhalacijom, prednosno može biti odvojeno davanje plina vodika i NO. U plin za udisanje mogu se, na primjer, međusobno neovisno dozirati plin koji sadrži plin vodik i plin koji sadrži NO, što omogućuje uvijek terapijski prilagođeno doziranje pojedinačnih plinova u tijekom vremena udisanja. Ovisno o reakciji tijela pacijenta, također se može mijenjati količinu plina vodika i količinu NO u plinu za udisanje.

Što se tiče vremenskih kombinacija davanja plinske smjese koja sadrži plin vodik i plina koji sadrži NO, ili izvor NO koji se može udisati, mogu se načelno primijeniti sve kombinacije. Tako se primjerice plinu za udisanje najprije dovodi NO, a tek zatim plin vodik, ili obrnuto.

U nastavku se pod pojmom "plinska smjesa koja sadrži plin vodik" ili "koja sadrži plin vodik" podrazumijevaju plinske smjese ili sastavi koji sadrže plin vodik (čist ili u smjesi), plin vodik i NO, ili plin vodik i jedan farmakološki učinkovit plin.

Za proizvodnju tekućih farmaceutskih sastava (lijekova), plinska smjesa koja sadrži plin vodik može se otopiti ili dispergirati u vodenoj fazi pod normalnim tlakom ili pod tlakom. Vodena faza može sadržavati šećer, šećerni alkohol, dekstrozu, dekstran, polisaharide (npr. škrob, celulozu, amilozu, pektin, agar), derivatizirane polisaharide (npr. metilcelulozu), proteine (npr. albumin), terizide i/ili soli. Vodeni sastavi koji sadrže plin opisani su u EP 0122624-A1 i EP 0123235-A1, čime se oni uzimaju u obzir. Viskoznost vodene faze može se namjestiti s dodacima (npr. polietilen glikol, metilcelulza itd.). Vodena faza prikladna je ponajprije za infuziju i zadovoljava fiziološke uvjete (izotonične otopine). Vodeni sastavi s ugljikohidratima (npr. šećerom, polisaharidima) i/ili proteinom ili smjesom proteina (npr. albuminom) također se mogu upotrijebiti za proizvodnju mikromjehurića (Microbubbles) koji sadrže plin vodik. Proizvodnja mikromjehurića koji sadrže plin opisana je u WO 96/38181-A1, čime se on uzima u obzir. Vodeni sastavi s mikromjehurićima, koji sadrže plin vodik, dobiju se, na primjer, ultrazvučnom obradom otopine od 1 dijela vodene otopine s 5 mas. % humanog albumina i 3 dijela otopine s 5 mas. % dekstroze u atmosferi koja sadrži plin vodik. Mikromjehurići koji sadrže plin imaju u pravilu promjer od 1 do 10 mikrometara.

Proizvodnja mikrokapljica koje sadrže plin (Microdoplets) opisana je u US 4622219, čime se to uzima u obzir.

Tekući ili želatinski farmaceutski sastavi mogu se također proizvesti tako da se plinsku smjesu koja sadrži plin vodik otopi ili dispergira u lipofilnoj fazi pod normalnim tlakom ili ponajprije pod tlakom. Kao lipofilne sastojke lipofilna faza sadrži alkan ili smjesu alkana (npr. heptan, više alkane, mineralno ulje), biljna ili životinjska ulja (npr. maslinovo ulje, ulje iz sjemenki pamuka, sojino ulje, stričково ulje, riblje ulje), etere (npr. dipropil eter, dibutil eter), estere (npr. estere dugačkog lanca ili hidrofobne estere), silikone, fluorugljične spojeve (npr. perfluorpolieter, perfluor-dekalin, perfluortripropil-amin, perfluormetil-adamantan, zamjenske tvari za krv, perfluorbromalkil eter, perfluor-heksil eter, perfluorbutilen, perfluorizopropil-heksilen, perfluoroktilbromid, opće razrede perfluoralkil etera, perfluoralkilalkena, perfluoralkil aril etera, perfluoralkilarilalkena, perfluoraril etera, perfluor-arilalkena), jedan ili više lipida (npr. ugljikovodike kao trikontan, skvalen, karotinoide; alkohole kao voštane alkohole, retinol, kolesterol; etere; karbonske kiseline kao masne kiseline; estere (neutralne masti, mono-, di, triglicerine, voskove, estere stearinske kiseline); amide (ceramide); glikolipide ili fosfolipide (npr. fosfatidil-kolin, fosfatidiletanolamin, fosfatidilserin, fosfatidil-glicerin, fosfatidilinozitol, lecitin). Lipofilne faze mogu sadržavati naročite liposome ili se mogu sastojati iz liposoma. Lipofilna faza sadrži ponajprije tenzid. Lipofilna faza, koja sadrži plin vodik, može se upotrijebiti izravno kao lijek ili se može pomiješati s hidrofilnom fazom (stvaranje disperzije, emulzije ili suspenzije). Hidrofilna faza može sadržavati vodu i/ili hidrofilno otapalo kao etanol, glicerin ili polietilen glikol. Emulzija sadrži ponajprije jedan ili više tenzida i/ili jedan ili više emulgatora. Prikadni emulgatori su npr. sojafosfatidi, želatina ili jajčani fosfatidi. Emulzije ili suspenzije sadrže npr. 10 do 30 mas. % lipofilne faze. Prikadne masne emulzije su komercijalno dostupne, npr. od tvrtke Pharmacia & Upjohn, Erlangen, proizvodi Intralipid® 10 (100 g sojinog ulja, 6 g fosfatidilkolina, 22 g glicerina, ad 1000 ml vode) i Intralipid® 20 (200 g sojinog ulja, 12 g fosfatidilkolina, 22 g glicerina, ad 1000 ml vode). Mješavine lipofilne i hidrofilne faze (npr. masne emulzije) snabdijevaju se plinom primjerice provođenjem plina ili pjenjenjem smjese s plinom pod normalnim tlakom ili pod povišenim tlakom (npr. 1-300 bara) pri temperaturi od primjerice 0°C do 50°C. Smjesa koja sadrži plin vodik proizvodi se ponajprije u visokotlačnim autoklavima stavljanjem zajedno smjese i plina pod tlakom od 100 do 300 bara. Lipofilnu fazu se također može najprije opteretiti s plinskom smjesom koja sadrži plin vodik i zatim provesti miješanje s hidrofilnom fazom.

Tekući ili želatinski farmaceutski sastavi mogu biti liposomi koji sadrže plin vodik ili tekućine koje sadrže liposome koji sadrže plin vodik. Liposomi koji sadrže plin vodik mogu se proizvesti uobičajenim metodama. Proizvodnja liposoma koji sadrže plin opisana je u US. 5334381, čime se to uzima u obzir. Farmaceutski sastavi s liposomima koji sadrže plin vodik upotrebljavaju se općenito u lijekovima koji se mogu ubrizgati. Također se mogu proizvesti kreme s liposomima koji sadrže plin vodik. Kreme se upotrebljavaju, na primjer, za vanjsku aplikaciju.

Za proizvodnju otopina ili emulzija koje sadrže plin vodik, naročito liposoma, mogu se primijeniti uobičajene metode, kao ultrazvučni postupak ili mehanički postupci homogenizacije. Kao uređaj za homogenizaciju može se upotrijebiti, na primjer, uređaj Ultra-Turax® tvrtke Jahnke & Kunkel. Tekući sastavi koji sadrže plin vodik mogu se proizvesti također i propuhivanjem (npr. fritu fine razdiobe u boci za pranje s plinom) kroz tekućinu. Opterećenje s plinom koji sadrži plin vodik vrši se ponajprije pod tlakom.

Tekući ili želatinski farmaceutski sastavi mogu sadržavati mikročestice koje sadrže plin vodik. Mikročestice imaju općenito promjer čestica od 0,1 do 40 mikrometara. Mikročestice su izgrađene, primjerice, iz polimera i sadrže plin u polimernoj košuljici. Polimeri su ponajprije biološki razgrađivi. Prikadni polimeri su, primjerice, homopolialdehidi ili kopolialdehidi molekulske mase u rasponu od 1000 do 12000 daltona. Prikadni monomeri su npr. alfa, beta nezasićeni aldehidi kao akrolein i glutaraldehid. Aldehidne funkcionalne skupine (formilne skupine) mikročestica prikladne su izravno, ili nakon pretvorbe u druge funkcionalne skupine (npr. hidroksi ili karboksi skupine), za derivatizaciju s najrazličitijim reagencijama za povezivanje, npr. hidroksilaminom, trishidroksimetilaminometanom, 3-amino-1-propan sulfonskom kiselinom, D-glukozamin-hidrokloridom, aminomanitom, ureom, humanim albuminom, hidrazinom, peptididima, proteinima, poliglikolaminom, aminopolialkoholima (npr. HO-PEG-NH₂ ili NH₂-PEG-NH₂; PEG; polietilenglikol) ili sa spojevima koji sadrže kisele skupine (npr. PEG-linker-glutaminska kiselina, PEG-linker-DTPA ili

PEG-linker-EDTA; PEG; polietilenglikol). PEG-skupine imaju u pravilu molekulsku masu ispod 100000 daltona, ponajprije ispod 40000 daltona.

Proizvodnja i formuliranje mikročestica koje sadrže plin opisana je u EP 0 441 468-B1, čime se to ovdje uzima u obzir. Mikročestice koje sadrže plin vodik mogu se primijeniti u najrazličitijim galenskim formulacijama (npr. 50 mg mikročestica koje sadrže plin vodik, 860 mg natrijevog klorida i ad 100 ml vode). Farmaceutski sastavi sadrže primjerice 0,1 mikrogram do 100 mg mikročestica/ml, ponajprije 10 mikrograma do 10 mg mikročestica/ml.

Kavitati ili klatrati plinova upotrebljavaju se kao ultrazvučna konstantna sredstva. Njihova proizvodnja opisana je npr. u EP 0 357 163-A1, čime se ovdje uzima u obzir. Farmaceutski sastavi s kavitatima ili klatratima plinskih smjesa koje sadrže plin vodik sastoje se primjerice iz hidrokinona, uree ili tiouree kao takozvane molekule domaćina (tvar domaćin) i' plina vodika kao plinske molekule. Proizvodnja klatrata vrši se općenito u otopinama tvari domaćina u otapalu, kao etanolu ili propanolu, pri čemu se vruću otopinu (npr. pri 60, 70°C ili više, ovisno o tvari domaćinu) stavi u visokotlačni autoklav i u otopinu se pod visokim tlakom pusti plin koji sadrži plin vodik (npr. pod 150 do 300 bara). Visokotlačni autoklav se zatim obično neko vrijeme temperira (npr. 80°C za 2 sata). Zatim se visokotlačni autoklav postupno ohladi (npr. tijekom 5 dana). Izlučeni kristali se zatim odvoje i općenito se isperu s otopinom. Veličinu čestica kristala može se mijenjati pomoću proizvodnih uvjeta ili mehaničkim postupkom usitnjavanja čestica. Kristalni klatrati mogu se prevući s hidrofilnim, lipofilnim ili amfifilnim pomoćnim tvarima. Za aplikaciju klatrati se ponajprije uzimaju (npr. suspendiraju) u sterilnom vodenom sistemu s dodatkom za podešavanje viskoznosti, površinske napetosti, pH vrijednosti i osmotskog tlaka. Za hidrokinon kao tvar domaćina, prikladan je primjerice vodeni sistem slijedećeg sastava: 1% otopine želatine, 1% otopine albumina, 10% otopine glicerina, 15% otopine propilen glikola, mješavina natrijevog kolata i fosfatidilkolina u vodi, 0,1-1% (vodene) disperzije fosfatidilkolina, 1% metilceluloze, 1-2% otopine dekstrana, 1% otopine agara, 2% otopine Tweena (Tween 80) i 1% otopine gume arabike.

Otapanjem klatrata oslobađa se sadržani plin. Brzina oslobađanja plina ovisi između ostalog o tvari domaćinu, veličini čestica i o upotrijebljenom sistemu i može se podesiti u širokim granicama. Pomoću klatrata mogu se na najjednostavniji način dobiti injekcijski farmaceutski pripravci.

10 mg hidrokinon/H₂-kompleksa (kompleks 3:1) oslobađa, na primjer, ukupno 0,03 mg H₂.

Lijekovi koji sadrže plin vodik (npr. sa ili bez NO, CO, N₂O, acetilena ili etilena) primjenjuju se između ostalog u obliku čepića, masti, otopina, disperzija, emulzija, mikrokapljica (Microdoplets), mikromjehurića (Microbubbles), liposoma, mikročestica, aerosola, pjena, sredstava u obliku komadića, pilula, pastila, kapsula, mikrokapsula, vrsta kauguma, u nosačima (Carriers) ili kao sastojci flastera.

Plinoviti lijekovi mogu se aplicirati površinski (topički) npr. sa zvonolikom posudom bez tlaka ili pod tlakom.

Primjeri

Udisanje plina vodika za profilaksu

U pokusu s ovcama istraženo je profilaktičko djelovanje plina vodika udisanjem plina. Umjetno otkazivanje pluća (ARDS) izazvano je pomoću uljne kiseline. Normalni plin za udisanje sastojao se je od 50 vol. % kisika i ostatka dušika. Plin za udisanje koji sadrži plin vodik bio je plinska smjesa iz 50 vol. % kisika, 3,6 vol. % plina vodika i ostatka dušika. Plin za udisanje dat je pomoću aparata za umjetno disanje, pri čemu se je držalo konstantno FiO₂ = 0,5 (FiO₂: fraction of inspiratory oxygen) (moguće je kontinuirano mijenjanje udjela kisika od 21-100%).

2 dana prije pokusa u životinje su ugrađeni instrumenti, tj. pod narkozom su stavljeni središnji venski kateteri za davanje lijeka i tekućine, kao i za nasilno promatranje. Nasilno promatranje obuhvaća mjerenje volumena srčanog vremena (snaga srčane pumpe u l/min, kratica CO) pomoću Swan-Ganzovog katetera, koji radi na načelu termodilucije, mjerenje tlaka u gornjoj šupljoj veni ispred desne srčane pretkljetke, pulmonalnoj arteriji i nekoj perifernoj arteriji. Određivanje sadržaja vode u plućima izvršeno je pomoću fiberoptičke sonde u femoralnoj arteriji (COLD, Fa. Pulsion, Munchen, Njemačka).

Tijekom pokusa pokusne životinje su anestezirane, pri čemu je narkoza dana s barbituratom (tiopental), s inhalacijskim narkotikom (izofluran). Životinje su disale pomoću uređaja za umjetno disanja s kontrolom tlakom (Servo SV 900, Siemens, Njemačka).

Preko takozvane pločaste plinske miješalice, koja se normalno upotrebljava za anesteziju s N₂O, u respiratorni krug pokusne životinje dovedeno je 3,5 vol % H₂ i ostatak dušika (tlačna plinska boca; Messer . Griesheim). Preko faktora preračunavanja gustoće, te pomoću ljestvice stavljen izvana na pločastu plinsku miješalicu, moglo se je aplicirati točnu koncentraciju H₂. Kontrolirana je koncentracija H₂ udisajnog plina (plin jednog udisaja) i izdisajnog plina (izdahnutog

plina). Kao mjerni uređaj za mjerenje H_2 upotrijebljen je elektrosenzorski mjerni uređaj (tvrtke Compur) i aparat koji radi na načelu toplinske vodljivosti (Hydros, tvrtke Rosemount). Kad su jednom bile određene fiksne vrijednosti, parametri disanja tijekom obrade više nisu mijenjani.

- 5 Obrada udisanjem plina koji sadrži plin vodik trajalo je 60 minuta. Nakon toga izazvano je otkazivanje pluća ubrizgavanjem uljne kiseline (vidi: Clinical Lessons from the Oleic Acid Model of Acute Lung Injury, Daniel P. Schuster, Am. J. Respir. Crit. Care Med., Vol. 149, 1994, str. 245-260).

Rezultati su zbirno prikazani u tablici.

10

Tablica: Mjerni rezultati kod profilaktičke obrade s plinom vodikom prije umjetnog izazivanja otkazivanja pluća na jednoj ovci i na jednoj ovci s induciranim otkazivanjem pluća bez obrade s plinom vodikom uspoređeni su s ARDS-polaznim vrijednostima ovce.

- 15 Pri tome, $pa O_2$ znači parcijalni tlak kisika u plinu za udisanje (partial oxygen pressure), $pa CO_2$ je parcijalni tlak ugljikovog dioksida u plinu za udisanje (partial carbon dioxide pressure); $Sa O_2$ je zasićenje s kisikom u krvi (saturation of oxygen); PAPmean: srednji plućni arterijski tlak (mean pulmonary arterial pressure); CO: pumpna snaga srca (cardiac output).

- 20 Brojčane vrijednosti s predznakom su relativna odstupanja, a brojčane vrijednosti u zagradama su apsolutne vrijednosti).

Parametar	ARDS vrijednosti uljne kiseline	-polazne nakon	Ovca prethodno obrađena s H_2 i s induciranim ARDS- om	Ovca bez prethodne obrade s H_2 i s induciranim ARDS- om
$pa O_2$ (mm Hg)	(54)		+20 (65)	+12 (60)
$pa CO_2$ (mm Hg)	(48)		-10 (43)	-5 (46)
$pa O_2/pa CO_2$	(138)		+50 (201)	+35 (187)
$Sa O_2$ (%)	(78)		+15 (90)	+8 (84)
limfna tekućina (ml/h)	(32,5)		+18 (34)	+20 (39)
voda u plućima (ml/kg)	(15)		-6 (14)	+/- (15)
PAP-prosjek (mm Hg)	(15)		+5 (14)	-8 (14)
CO (l/min)	(4,5)		+3 (4,6)	-15 (3,8)

- Na osnovi rezultata u tablici može se zaključiti da obrada s plinom vodikom djeluje protektivno kod izravnog oštećenja pluća izazvanog uljnom kiselinom. Aplikacija uljne kiseline, preko aktivacije različitih upalnih medijatora, dovodi do oslobađanja kisikovih radikala, koji dovode do toksičkog oštećenja plućnog tkiva. Zbog oštećenja stanične barijere dolazi do povećanog ulaska tekućine u intersticijalno i alveolno tkivo pluća, što dovodi do teškog poremećaja izmjene plina. Rezultati pokusa liječenja s plinom vodikom pokazuju redukciju poremećaja izmjene plina i porast protoka limfe, kao i opadanje vode u plućima, što govori u prilog zaštite stanične barijere.

30

PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Lijek, **naznačen time**, da sadrži plin vodik ili izvor plina vodika.
2. Lijek prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da postoji plinovit, tekuć, kao želatina ili u krutom obliku.
- 35 3. Lijek prema zahtjevu 1 ili 2, **naznačen time**, da plin vodik sadrži jedan ili više vodikovih izotopa procijs, deuterij ili tricij.
4. Lijek prema jednom od zahtjeva 1 do 3, **naznačen time**, da sadrži dušikov monoksid, ugljikov monoksid, di-dušikov oksid, acetilen ili etilen.
5. Lijek prema jednom od zahtjeva 1 do 4, **naznačen time**, da sadrži plinsku smjesu, koja sadrži plin vodik, s 1 ppm (v/v) do 99 vol. % dušikovog monoksida, ugljikovog monoksida, di-dušikovog oksida, acetilena ili etilena.
- 40 6. Lijek prema jednom od zahtjeva 1 do 5, **naznačen time**, da se lijek, koji sadrži plin vodik, primjenjuje kao plin koji se može inhalirati, u obliku čepića, masti, otopina, disperzija, emulzija, mikrokapljica, mikromjehurića, liposoma, mikročestica, aerosola, pjena, sredstava u obliku komadića, pilula, pastila, kapsula, mikrokapsula, vrsta kaugume, u nosaču ili kao sastojak flastera.

7. Lijek prema jednom od zahtjeva 1 do 5, **naznačen time**, da je su u lijeku sadržane mikrokapljice, mikromjehurići, liposomi, mikročestice ili klatrati koji sadrže plinoviti vodik ili plin vodik i jedan ili više od sljedećih plinova: dušikov monoksid, ugljikov monoksid, di-dušikov oksid, acetilen ili etilen.
8. Upotreba lijeka prema jednom od zahtjeva 1 do 7, **naznačena time**, da se lijek daje za terapiju lokalno, intrakutano, transkutano; za sistemsku primjenu intravenski, djelomičnom izmjenom udjela tjelesne vode ili udjela vode u krvi, intraarterijski, oralno rektalno; za primjenu u šupljim prostorima, intrapleuralno, intratekalno, intraventrikularno, intraperitonealno, intrakavitalno, u OP područja.
9. Upotreba sastava koji sadrži plinoviti vodik ili plinsku smjesu, **naznačena time**, da se on koristi za proizvodnju lijeka za liječenje ili prevenciju ARDS-a (Adult Respiratory Distress Syndrome), Asthma bronchiale, COPD (kronično opstruktivsko oboljenje dišnih putova; Chronic Obstructive Pulmonary Disease), bronhitisa, pneumonije, traume pluća, hipoksički uvjetovane vazokonstrikcije, za liječenje začepljenja dišnih putova (ateklasta) ili upalnih procesa.
10. Upotreba sastava, koji sadrži plin vodik i dušikov monoksid ili plinske smjese, **naznačena time**, da se koristi za proizvodnju lijeka za liječenje ili prevenciju pulmonalne vazokonstrikcije, bronhijalne konstrikcije ili začepljenja dišnih putova.
11. Upotreba sastava koji sadrži plin vodik i dušikov monoksid, **naznačena time**, da se koristi za proizvodnju lijeka za liječenje reverzibilne i ireverzibilne plućne vazokonstrikcije (grč plućnih krvnih žila), bronhijalne konstrikcije (grčevito suženje bronhija) i upalnih procesa pluća.
12. Upotreba sastava koji sadrži plin vodik i dušikov monoksid, **naznačena time**, da se koristi za proizvodnju lijeka za liječenje ili prevenciju bolesti pneumonije (upale pluća), traume pluća, Asthma bronchiale, ARDS (teški plućni šok; Acute Respiratory Distress Syndrome), PPHN-a (urođeni visoki tlak u arterijskom području plućne struje; Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn), COPD (kronično opstruktivsko oboljenje dišnih putova; Chronic Obstructive Pulmonary Disease), bronhitisa (upale bronhija), hipoksički uvjetovane vazokonstrikcija (grčenja krvnih žila zbog nedostatka kisika), masne embolija u plućima (začepljenja plućnih arterija), akutnog plućnog edema (akutnog nagomilavanje tekućine u plućima), akutne visinske bolesti (acute mountain sickness), povišenog plućnog visokog tlaka nakon kirurških zahvata na srcu (postcardiac surgery acute pulmonary hypertension), aspiracijskog sindroma novorođenčadi (perinatal aspiration syndrome), hijaličnog oboljenja membrana (hyaline membrane disease), akutne plućne embolije (acute pulmonary thromboembolism), heparin-protaminske reakcije, sepe, napada astme (status asthmaticus), nedovoljne opskrbe kisikom (hypoxia), kroničnog plućnog visokog tlaka (chronic pulmonary hypertension), lošeg razvoja pluća/bronhija (bronchopulmonary dysplasia), kronične plućne embolije (chronic pulmonary thromboembolism), idiopatskog ili primarnog plućnog visokog tlaka (idiopathic pulmonary hypertension or primary pulmonary hypertension) ili kronične nedovoljne opskrbe kisikom (chronic hypoxia).
13. Upotreba plinske smjese koja sadrži deuterij, **naznačena time**, da se upotrebljava za proizvodnju lijeka za liječenje ili prevenciju raka.
14. Upotreba plinske smjese koja sadrži deuterij, **naznačena time**, da se upotrebljava za proizvodnju lijeka za liječenje ili prevenciju raka pluća.
15. Upotreba plinske smjese koja sadrži plin vodik ili sastava koji sadrži plin vodik, **naznačena time**, da se koristi za stanične kulture, kulture tkiva, kulture organa ili kulture mikroorganizama.
16. Upotreba plinske smjese koja sadrži plin vodik ili sastava koji sadrži plin vodik, **naznačena time**, da se koristi za smanjenje koncentracije peroksinitrita ili hidroksilnih radikala u biološkom materijalu.
17. Upotreba plinske smjese koja sadrži plin vodik ili sastava koji sadrži plin vodik, **naznačena time**, da se koristi za proizvodnju lijeka za smanjenje koncentracije peroksinitrita ili hidroksilnih radikala u tijelu životinja sisavaca ili ljudi.
18. Upotreba plinske smjese s plinom vodikom, helijem i plinom kisikom, **naznačena time**, da se koristi za proizvodnju lijeka, koji se može inhalirati, za liječenje poremećene izmjene plina u plućima i za liječenje začepljenja dišnih putova.
19. Upotreba tekućine koja sadrži ugljikohidrate, lipide, peptide ili proteine, **naznačena time**, da se ona koristi za proizvodnju lijeka koji se sadrži plin vodik.

SAŽETAK

Plinske smjese, koje sadrže plin vodik, prikladne su za proizvodnju lijekova za liječenje upalnih procesa kod ljudi i životinja sisavaca, naročito za liječenje upalnih procesa u plućima. Plinske smjese, koje sadrže deuterij, upotrebljavaju se za liječenje raka. Plinske smjese, koje sadrže plin vodik, pored vodika mogu sadržavati farmakološki učinkovit plin kao dušikov monoksid, ugljikov monoksid, di-dušikov oksid, acetilen ili etilen. Lijek koji sadrži plin vodik primjenjuje se kao plin koji se može inhalirati, u obliku štapića, krema, otopina, disperzija, emulzija, mikrokapljica, mikromjehurića, liposoma, mikročestica, aerosola, pjena, sredstava u obliku komadića, pilula, pastila, kapsula, mikrokapsula, vrsta kauguma, u nosačima ili kao sastojak flastera.