

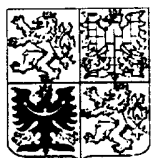
# PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

**284 095**

(19)

ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1811-93**

(22) Přihlášeno: **02. 09. 93**

(30) Právo přednosti:  
**04. 09. 92 DE 92/4229494**

(40) Zveřejněno: **13. 07. 94**  
**(Věstník č. 7/94)**

(47) Uděleno: **10. 06. 98**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **12. 08. 98**  
**(Věstník č. 8/98)**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>:  
**A 61 K 31/045**

(73) Majitel patentu:

Basotherm Gesellschaft m.b.H., Biberach an  
der Riss, DE;

(72) Původce vynálezu:

Franz Helmut dr., Biberach, DE;  
Kompa Hannes Edgar, Biberach, DE;  
Rozman Tibor prof. dr., Biberach, DE;

(74) Zástupce:

Korejzová Zdeňka JUDr., Břehová 1, Praha  
1, 11000;

(54) Název vynálezu:

**Farmaceutický prostředek ve formě  
roztoku pro místní podání do oka  
k léčení zvýšeného nitroočního tlaku  
a použití polyhydroxyalkoholu**

(57) Anotace:

Podstatu řešení tvoří farmaceutický prostředek ve formě roztoku pro místní podání do oka ke snížení zvýšeného nitroočního tlaku kapaliny v oční komoře, o pH v rozmezí 6 až 8, prostředek obsahuje polyhydroxyalkoholy, vybrané ze souboru, který zahrnuje sorbit, inositol nebo xylitol nebo jejich směsi spolu s nosičem, vhodným pro podání do oka, přičemž koncentrace sorbitu je v rozmezí 3 až 5,3 % hmotnostních a koncentrace inositolu a xylitolu je v rozmezí 3 až 4,4 % hmotnostních. Řešení se rovněž týká použití polyhydroxyalkoholů pro výrobu uvedeného farmaceutického prostředku.

CZ 284 095 B6

## **Farmaceutický prostředek ve formě roztoku pro místní podání do oka k léčení zvýšeného nitroočního tlaku a použití polyhydroxyalkoholu**

### 5 Oblast techniky

Vynález se týká farmaceutického prostředku ve formě roztoku, určeného pro místní podání do oka při léčení zvýšeného nitroočního tlaku a použití polyhydroxyalkoholu k jeho výrobě.

10

### Dosavadní stav techniky

Zvýšený nitrooční tlak může vést k poškození očního nervu a tím i k omezení zrakové schopnosti, což se projevuje zejména pomalým omezováním zorného pole, choroba může vést  
15 při nedostatečném léčení až ke slepotě. Příčinou onemocnění je nerovnováha mezi produkcí kapaliny v oční komoře a odpovídajícím drenážním systémem.

Kapalina v komoře je produkováána přes cévní systém duhovky, zejména přes cévní systém ciliárního tělesa a buňkami, které jsou v něm obsaženy. Odvod kapaliny probíhá přes soustavu trabekul. Při vzniku zvýšeného nitroočního tlaku se účastní následující patologické mechanismy:

- 20 - částečná zábrana odtoku kapaliny systémem trabekul fibrosou nebo zvýšeným odporem v cévách, jimiž je kapalina odváděna,
- zvýšený perfusní tlak (filtrační tlak) v cévách ciliárního tělesa a zvýšený odpor, kladený průtokem kapaliny zvýšeným odporem malých žil, což vede ke zvýšené tvorbě kapaliny v komoře,
- 25 - zhroucení bariery mezi krví a kapalinou v uveální cévní soustavě za současného výstupu plasmu a zvýšení koloidně osmotického tlaku, k vyrovnání této nerovnováhy se opět tvoří větší množství kapaliny. K uvedené poruše často dochází po nitrooční operaci, například po trabekulektomii nebo po operaci šedého zákalu.

Při léčení zvýšeného nitroočního tlaku při použití beta-blokátorů, které účinkují přes smrštění  
30 cév v cévním systému uvey, čímž způsobují snížení produkce kapaliny v komoře dochází k vedlejším účinkům, například k negativnímu ovlivnění krevního průtoku okem, jak bylo popsáno v publikaci A. Yoshida, G. T. Fekete a další. Ophthalmic. Res., 23, 162-170 (1991) a M. Langham, Arvo Meeting 1992, Sarasota. Tyto nežádoucí vedlejší účinky není možno očekávat při použití sloučenin, které působí přes řízení osmotického tlaku.

35

V literatuře popsané perorální nebo nitrožilní podávání hypertonických látek, například močoviny nebo polyalkoholů, které mají osmotický účinek na nitrooční kapalinu je z části spojeno se  
40 značnými systemickými vedlejšími účinky. V publikaci P. Segal a J. Smolarz-Dudarewicz, Klin. Monatsbl. Augenheilkd. 150, 509-522 (1967) se popisuje účinek glycerolu, mannitu a sorbitu na snížení nitroočního tlaku při perorálním podání těchto látek. V případě glycerolu převažují vedlejší účinky osmotického vlivu léčiva na centrální nervový systém, jde zejména o bolesti hlavy, spavost a pocit nevolnosti, při použití mannitu a sorbitu dochází mimoto ještě k častým průjmům.

45 Při nitrožilním podání mannitu je možno pozorovat kromě pocitu nevolnosti, bolesti hlavy a třesavky ještě dýchací potíže s cyanosou a chladnutím končetin, přičemž mimoto dochází ještě zejména u nemocných s nedostatečností ledvin a srdce ještě k bolestem v prekorдию se změnami křivky EKG a v jednotlivých případech k rychlému selhání srdce. Při nitrožilním podání močoviny jsou vedlejšími účinky zejména nechut' k jídlu, nevolnost, zvýšení teploty,  
50 elektrokardiografické změny a otok plic, takže léčení tímto prostředkem nesmí být prováděno u nemocných s nedostatečností jater, ledvin a oběhového systému, jak bylo popsáno v publikaci G. B. Bietti, Klin. Monatsbl. Augenheilkd. 150, 317-324 (1967).

Již v roce 1938 popsané léčení zvýšeného nitroočního tlaku nitrožilní infusí roztoku sorbitu neposkytuje také uspokojivé výsledky a neujalo se, postup je popsán v publikaci J. Bellows a další. J. Arch. Opth. (A.M.A.) 20, 1036-1043 (1938).

5 Z těchto důvodů by bylo velmi žádoucí nalézt nový postup k léčení zvýšeného nitroočního tlaku, při němž by bylo možno dosáhnout místním podáním prostředku do oka cíleného a místně omezeného účinku na snížení obsahu kapaliny v oční komoře a tím snížení nitroočního tlaku bez systemických vedlejších účinků svrchu uvedených látek, působících úpravou osmotického tlaku, nemělo by také docházet k nepříznivému ovlivnění krevního průtoku v oku.

10 V US patentovém spisu č. 4 201 706 se popisuje způsob snížení otoku rohovky, při němž se místně podává farmaceutický prostředek ve formě vodného roztoku, obsahujícího jako účinnou složku penta- nebo hexa-hydroxyalkohol jako sorbit, inosit nebo xylit. Léčený otok rohovky může vzniknout fyzikálním poškozením nebo jiným podrážděním a je možno jej pozorovat také  
15 ve spojení s některými očními chorobami, například s glaukomem.

#### Podstata vynálezu

20 Podstatu vynálezu tvoří farmaceutický prostředek ve formě roztoku pro místní podání do oka ke snížení zvýšeného nitroočního tlaku kapaliny v oční komoře, o pH v rozmezí 6 až 8, prostředek obsahuje polyhydroxyalkoholy, vybrané ze souboru, který zahrnuje sorbit, inosit nebo xylit nebo jejich směsi spolu s nosičem, vhodným pro podání do oka, přičemž koncentrace sorbitu je v roz-  
25 mezí 3 až 5,3 % hmotnostních a koncentrace inositu a xylitu je v rozmezí 3 až 4,4 % hmot-  
nostních.

Uvedené látky, které jsou v prostředku obsaženy, nemají vasokonstrikční účinek a při jejich podání tedy nemůže dojít k nepříznivému ovlivnění krevního průtoku okem.

30 Při klinických studiích, trvajících 28 dnů byla sledována účinnost a snášenlivost vodného 5 % roztoku sorbitu, určeného pro podání do oka u 23 nemocných s poprvé diagnostikovaným nebo až dosud neléčeným zvýšeným nitroočním tlakem. Zkoušený farmaceutický prostředek byl podá-  
ván vždy dvakrát denně v odstupu 12 hodin, do každého oka byla podána jedna kapka roztoku.

35

#### Metodika

##### Provedení zkoušky

Při provádění zkoušek byly u každého nemocného provedeny čtyři následující prohlídky:

40

1. Vstupní prohlídka před počátkem klinické zkoušky.
2. Prohlídka první den při zahájení léčení.
3. Prohlídka sedmý den léčení.
4. Prohlídka 28. dne léčení.

45

Při každém vyšetření byl k průkazu účinku zjištěn denní průběh očního tlaku pomocí Goldmanova aplanačního tonometru. Měření bylo prováděno vždy v hodinách 0, 2, 4 a 8 na pravém oku. Ve stejnou dobu byl změřen také průměr zornice pravého oka pomocí milimetrového pravítka při standardním pološeru při fixovaném pohledu na vzdálený cíl. Aby bylo možno prokázat případné  
50 systemické vedlejší účinky, byl vždy měřen také krevní tlak a srdeční frekvence u sedícího nemocného. Místní snášenlivost prostředku byla zjištěna subjektivním vyhodnocením nemocného, pokud jde o jeho pocit cizího tělesa, pocit podráždění nebo pálení, objektivní snášenlivost byla zjištěna vyšetřením očního víčka, spojivky a rohovky levého oka šterbinovou lampou. Na

očním víčku a na spojivce bylo sledováno zejména zčervenání a otok, na rohovce byl hodnocen otok nebo eroze.

5 Při vstupní prohlídce bylo prováděno také perimetrické vyšetření k vyloučení případného zmenšení zorného pole.

Výsledky:

Vliv prostředku na nitrooční tlak

10 Již po prvním dnu ošetření se nitrooční tlak snížil ze střední výchozí hodnoty 27 mm Hg na střední hodnotu 21 mm Hg. Pokles tlaku byl největší vždy 2 hodiny po aplikaci, po 8 hodinách po podání ještě nebylo dosaženo výchozí hodnoty nitroočního tlaku. Po 28 dnech bylo možno pozorovat před ranním podáním pokles tlaku v průměru o 23 %, 2 hodiny po ranním podání pokles nitroočního tlaku v průměru o 29 % ve srovnání s hodnotami, naměřenými první den  
15 v hodině 0. Na konci 28. dne byla průměrná hodnota nitroočního tlaku 19 mm Hg.

#### Popis obrázku na výkrese

20 Na obr. 1 je znázorněn průběh nitroočního tlaku pro skupinu 23 nemocných se zvýšeným nitroočním tlakem v průběhu 28 dnů trvajících klinických zkoušek ve formě průměru při místním podávání vodného roztoku s obsahem 5 % sorbitu. Prostředek byl podáván 2x denně v intervalu 12 hodin podána byla vždy jedna kapka do každého oka. Po významném poklesu tlaku v průběhu prvního dne bylo do sedmého dne dosaženo v podstatě stále střední hodnoty 19 mm Hg.

25 Snášenlivost a vedlejší účinky

Při měření průměru zornice nebylo možno pozorovat žádné ovlivnění podáváním uvedeného roztoku. Průměr zornice zůstal stálý v průběhu celého léčení. U žádného z nemocných nebylo  
30 možno prokázat zúžení ani rozšíření zornice.

Hodnoty systolického a diastolického tlaku ani srdeční frekvence nebyly podáváním očních kapek nijak ovlivněny a nebylo také možno pozorovat žádné jiné vedlejší účinky systemického  
35 typu.

Vyšetření očního víčka, spojivky a rohovky při použití šterbinové lampy prokázalo jen nepatrné podráždění, srovnatelné s jinými, místně podávanými léky podobného typu. Také subjektivní údaje, získané od nemocných neuváděly žádné nepříznivé pocity jako podráždění, pálení nebo  
40 pocit přítomnosti cizího tělesa.

Podstatu vynálezu tedy tvoří farmaceutický prostředek ve formě roztoku, určeného pro místní podání do oka pro snížení zvýšeného nitroočního tlaku v komoře, tento prostředek obsahuje jako svou účinnou složku polyhydroxyalkoholy, jako sorbit, mannit, inosit, xylit nebo směsi těchto  
45 látek v množství, účinné pro snížení nitroočního tlaku kapaliny v komoře v nosiči, vhodném pro podání do oka.

Podstatu vynálezu tvoří také použití polyhydroxyalkoholů, jako sorbitu, mannitu, inositu nebo xylitu pro výrobu roztoku, určeného pro místní podání do oka ke snížení zvýšeného nitroočního tlaku kapaliny v oční komoře. K tomuto účelu se polyhydroxyalkohol zpracuje spolu s nosičem,  
50 vhodný pro oční podání.

Ve výhodném provedení obsahuje roztok pro podání do oka pouze jeden polyhydroxyalkohol ze skupiny sorbit, mannit, inosit nebo xylit.

Koncentrace polyhydroxyalkoholu v roztoku pro podání do oka se pohybuje v rozmezí 0,5 až 10, s výhodou 3 až 7 % hmotnostních. Zvláště výhodná je koncentrace účinné látky v rozmezí 3 až 5,4 % hmotnostních.

- 5 Jako nosič, vhodný pro podání do oka se užije například sterilní vodný roztok. Tento vodný roztok je možno upravit přidáním vhodného pufru, například kyseliny borité, tetraboritanu sodného, hydrogenfosfátu sodného, dihydrogenfosfátu sodného nebo kyseliny citronové na fyziologicky přijatelné pH v rozmezí 6 až 8. Roztok může obsahovat ještě další, v oboru běžně užívané pomocné látky, jako konzervační prostředky, například benzalkoniumchlorid, smáčedla, liposomy nebo také polymery, například methylcelulosu, polyvinylalkohol nebo polyvinylpyrrolidon.

- 15 Uvedený roztok se užívá pro místní podání do oka ke snížení zvýšeného nitroočního tlaku kapaliny v oční komoře. Po nitroočních operacích, například po trabekulektomii nebo po operaci šedého zákalu dochází často k poruchám nitroočního tlaku kapaliny, která se do oční komory dostává z cév, což vede ke zvýšení tlaku kapaliny v oční komoře, roztok podle vynálezu je tedy zvláště vhodný pro místní podání do oka po nitroočních operacích.

- 20 V převážném množství případů je zvýšený nitrooční tlak pozorován při glaukomu. Z tohoto důvodu je možno roztok podle vynálezu použít také v kombinaci s dalšími účinnými látkami, užívanými zejména při glaukomu, jako jsou například inhibitory karboanhydrázy, pilokarpin, alfa2-adrenergní sloučeniny, jako klonidin, 2-amino-6-allyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazol-5,4-d/azepin, (-)-2-amino-6-n-propylamino-4,5,6,7-tetrahydrobenzthiazol a fenylephrin a jeho deriváty.

- 25 Roztok pro podání do oka je možno získat známým způsobem smísením nebo rozpuštěním účinné látky a běžných farmaceutických pomocných látek v nosiči, vhodném pro podání do oka.

- Praktické provedení vynálezu bude osvětleno následujícím příkladem, který však nemá sloužit k omezení rozsahu vynálezu.

30

#### Příklad provedení vynálezu

##### Příklad 1

35

složení očních kapek s obsahem sorbitu v g/100 ml

Uvedené roztoky mají, není-li jinak uvedeno, pH 6,8 až 7,1 a jsou eutonické /t: -(290-310 mosmol)/.

40

|                         |                    |      |                    |                    |      |      |      |      |
|-------------------------|--------------------|------|--------------------|--------------------|------|------|------|------|
| Sorbit                  | 7,00 <sup>1)</sup> | 5,20 | 3,00 <sup>2)</sup> | 2,00 <sup>3)</sup> | 4,75 | 3,00 | 1,00 | 0,60 |
| Chlorid sodný           |                    |      |                    |                    |      | 0,30 |      |      |
| kyselina boritá         |                    |      |                    | 1,25               |      |      |      |      |
| tetraboritan sodný      |                    |      |                    | 0,15               |      |      |      |      |
| 45 hydrogenfosfát sodný |                    |      |                    |                    | 0,10 | 0,10 | 1,00 |      |
| dihydrogenfosfát sodný  |                    |      |                    |                    | 0,10 | 0,10 | 1,00 | 2,00 |
| kyselina citronová      |                    |      |                    |                    |      |      |      | 0,20 |
| destilovaná voda        | do 100             | +    | +                  | +                  | +    | +    | +    | +    |
| konzervační prostředek  | +                  | +    | +                  | +                  | +    | +    | +    | +    |

50

<sup>1)</sup> hypertonický roztok

<sup>2)</sup> hypotonický roztok

<sup>3)</sup> slabě kyselý roztok

## PATENTOVÉ NÁROKY

- 5 1. Farmaceutický prostředek ve formě roztoku pro místní podání do oka ke snížení zvýšeného nitroočního tlaku kapaliny v oční komoře, o pH v rozmezí 6 až 8, **vyznačující se tím**, že obsahuje polyhydroxyalkoholy, vybrané ze souboru, který zahrnuje sorbit, inosit nebo xylit nebo jejich směsi spolu s nosičem, vhodným pro podání do oka, přičemž koncentrace sorbitu je  
10 v rozmezí 3 až 5,3 % hmotnostních a koncentrace inositu a xylitu je v rozmezí 3 až 4,4 % hmotnostních.
- 15 2. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že jako polyhydroxyalkohol obsahuje sorbit.
3. Farmaceutický prostředek podle nároku 2, **vyznačující se tím**, že obsahuje sorbit v koncentraci 5 % hmotnostních.
- 20 4. Farmaceutický prostředek podle některého z nároků 1 až 3, **vyznačující se tím**, že jako nosič, vhodný pro podání do oka obsahuje vodný roztok.
5. Farmaceutický prostředek podle některého z nároků 1 až 3, **vyznačující se tím**, že jako nosič obsahuje roztok pufru, vhodného pro podání do oka.
- 25 6. Farmaceutický prostředek podle některého z nároků 1 až 3, **vyznačující se tím**, že obsahuje roztok alespoň jednoho konzervačního činidla.
- 30 7. Použití polyhydroxyalkoholu, jako sorbitu, mannitu, inositu nebo xylitu nebo směsí těchto látek pro výrobu farmaceutického prostředku ve formě roztoku pro místní podání do oka ke snížení zvýšeného nitroočního tlaku kapaliny v oční komoře.