PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:
2000 - 591

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[7]:
A 61 K 9/70
A 61 K 9/00
A 61 K 9/06
A 61 K 9/48

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA

ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **10.08.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **21.08.1997 21.08.1997**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/9717626 1997/9717627**

(33) Země priority: **GB GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **11.10.2000**
(Věstník č. 10/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/GB98/02410**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/09962**

(71) Přihlašovatel:
RECKITT & COLMAN PRODUCTS LIMITED,
London, GB;

(72) Původce:
Dettmar Peter William, Patrington, GB;
Jolliffe Ian Gordon, Cottingham, GB;
Skaugrud Oyvind, Mjoendalen, NO;

(74) Zástupce:
Zelený Pavel JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Prostředek z polymerního materiálu vzniklý in situ

(57) Anotace:

Řešení skýtá farmaceuticky přijatelný polymerní materiál vzniklý in situ na tělním povrchu a způsob přípravy tohoto materiálu. Polymerní materiál se připraví nanesením aniontového polymeru a kationtového polymeru na povrch za přítomnosti vody.

CZ 2000 - 591 A3

10.07.00

2000-591

Prostředek z polymerního materiálu vzniklý in situ

Oblast techniky

Tento vynález skýtá polymerní materiál, například povlaky, filmy a gely, zvláště farmaceuticky přijatelné bioadhezní povlaky, filmy a gely a ještě přesněji zlepšené způsoby pro přípravu takových povlaků, filmů a gelů.

Dosavadní stav techniky

Je známo mnoho bioadhezních polymerů (tj. schopných přilnout k biologickým povrchům, například mukus, kůže, slizniční povrchy, epitel atd.) a míra této schopnosti je velmi dobře poznána. Bioadhezní látky mohou být použity například pro přilepení aktivních látek na určitá místa na těle pro lokální podání léku, nebo pro překrytí určitých částí těla. Nicméně, pokud jsou bioadhezní látky naneseny na takové povrchy ve vodném roztoku, mohou být snadno smyty nebo mechanicky odstraněny, neboť síla lnutí každé jednotlivé bioadhezní molekuly k povrchu není příliš velká. To může vést k dalším problémům v případě, že bioadhezní materiály obsahují aktivní látky určené pro použití na jednom určitém místě, ale které jsou rozmyty na ostatní místa.

Pro zlepšení lnutí bioadhezních látek na povrchu mohou být tyto látky připravovány jako film. Takové filmy mohou být připravovány buď chemickým zesítěním nebo fyzikální interakcí bioadhezních molekul při jejich tažení z roztoku. Nicméně všechny známé způsoby přípravy filmů mají nevýhodu

10.07.00

s ohledem jejich použití na biologických površích. Například pokud jsou bioadhezní filmy připravovány před aplikací na povrch (např. proplétáním polymerních pramenů nebo pomalým odpařováním vodných roztoků polymerů), budou špatně aplikovatelné na relativně nepřístupné části těla (např. zadní strana jícnu nebo spodní strana jazyka), a dále pro mnoho biopolymerů platí, že filmy mohou v případě přílišného vyschnutí ztrácet mnoho z bioadhezního charakteru.

Současné alternativní způsoby přípravy bioadhezních filmů přímo na povrchu vyžadují použití těkavých rozpouštědel, která se rychle odpaří a zanechají film, ale která nejsou vhodná pro použití na citlivých místech těla (např. otevřené rány, slizniční povrchy atd.).

Existuje potřeba povlaků, gelů a/nebo filmů, zvláště bioadhezních povlaků, gelů a filmů, schopných být připraveny přímo na površích, která vylučuje použití těkavých rozpouštědel.

Dále existuje potřeba přípravku, který je schopen tvořit bioadhezní povlak, film nebo gel in situ a který může být poskytován spotřebiteli ve stabilní formě jako jednotková dávková forma obsahující obě složky.

Podstata vynálezu

Tento vynález tedy skýtá farmaceuticky přijatelný polymerní materiál vzniklý in situ na povrchu těla, kde tento materiál se připraví reakcí:

i) aniontového polymeru neboli tripolyfosfátu (složka a) a

10.07.00

ii) kationtového polymeru (složka b) za přítomnosti vody.

Dále tento vynález skýtá způsob přípravy farmaceuticky přijatelného polymerního materiálu in situ na povrchu těla nanesením:

i) aniontového polymeru neboli tripolyfosfátu (složka a) a

ii) kationtového polymeru (složka b) na povrch těla, kdy složka a) je schopná reakce se složkou b) za vzniku polymerního materiálu.

Polymerním materiálem je s výhodou bioadhezní povlak, film nebo gel.

Polymery jsou s výhodou nanášeny postupně a polymer nanášený jako první je polymerem bioadhezním.

Složka a) obsahuje s výhodou jednu nebo více kyselých skupin (proton-donorových skupin), například skupinu -COOH a/nebo skupinu $-SO_3OH$.

Složka b) obsahuje s výhodou jednu nebo několik bázických (proton-akceptorových) skupin, například skupinu $-NH_2$ a/nebo skupinu $-NHCH_3$.

Složka a) může být vybrána z kteréhokoliv aniontových polymerů, které jsou rozpustné ve vodě nebo ve vodě dispergovatelné a které budou z přítomnosti složky b) tvořit povlak, gel nebo film. Výhodné aniontové polymery zahrnují ve vodě rozpustné soli kyseliny hyaluronové, ve vodě rozpustné soli kyseliny alginové (například alginát sodný, alginát draselný), ve vodě rozpustné nebo ve vodě dispergovatelné soli kyseliny polyakrylové (například karbomery sodné), xanthanovou gumu, arabskou gumu, pektiny, sterkuli-

10.07.00

um, soli karagénanu, kyselinu polymléčnou a ve vodě rozpustné deriváty celulózy (například karboxymethylcelulózu). Výhodnějšími aniontovými polymery pro použití v tomto vynálezu jsou ve vodě rozpustné nebo dispergovatelné karbomerní soli, ve vodě rozpustné soli kyseliny alginové a ve vodě rozpustné soli derivátů celulózy.

Směsi aniontových polymerů mohu být používány, pokud samy nezesíťují za vzniku filmů, až se k nim přidá složka b).

Koncentrace složky a) v bioadhezních povlacích, gelech nebo filmech podle tohoto vynálezu bude záviset na řadě okolností (například na síle vznikajícího filmu, gelu nebo povlaku, na rozpustnosti polymerů, požadované viskozitě roztoku atd.). Obecně bude koncentrace s výhodou vybrána z rozsahu 0,1 až 75 % hmotn./obj., výhodněji 0,5 až 25 % hmotn./obj. vztaženo na kompozici jako celek.

Složka b) může být vybrána z kteréhokoliv z kationtových polymerů, které jsou rozpustné ve vodě nebo ve vodě dispergovatelné a které za přítomnosti složky a) vytvářejí povlak, film nebo gel. Výhodné kationtové polymery zahrnují ve vodě rozpustné soli chitosanu (například chlorid chitosanu, acetát chitosanu), polylyzin, soli chondroitinu, diethylaminoethyldextran, dermatan a keratan.

Směsi složek b) mohou být použity pro přípravu bioadhezních filmů podle tohoto vynálezu, pokud samy nereagují mezi sebou za vzniku filmu až se přidá složka a).

Celkové množství složky b) v bioadhezních povlacích, filmech nebo gelech podle tohoto vynálezu bude závislé na řadě okolností včetně množství použité složky a), požadované síle filmu, účinnosti složky b), atd. Koncentrace bude

10.07.00

obecně zvolena z rozsahu od 0,1 do 0,75 % hmotn./obj., výhodněji od 0,5 do 25 % hmotn./obj. vztaženo na kompozici jako celek.

Výhodné množství může být snadno určeno jednoduchými pokusy, nicméně celkový hmotnostní poměr složky a) ke složce b) se bude obecně pohybovat v poměrech od 1:10 do 10:1, s výhodou v poměrech 1:2 až 2:1.

Zbylou částí povlaku, filmu nebo gelu může být voda nebo jiné farmaceuticky přijatelné nosiče, plnidla a/nebo excipienty.

Pokud složkou je a) ve vodě rozpustná alginátová sůl, je s výhodou složka b) vybrána z následující skupiny: ve vodě rozpustné soli chitosanu, diethylaminoethyldextran a chondroitinsulfát, výhodnější jsou ve vodě rozpustné soli chitosanu.

Pokud složkou a) je ve vodě rozpustná nebo ve vodě dispergovatelná karbomerní sůl, je s výhodou složka b) vybrána ze skupiny zahrnující ve vodě rozpustné soli chitosanu, diethylaminoethyldextranu a chondroitinsulfátu, výhodnější je ve vodě rozpustná sůl chitosanu.

Pokud složkou a) je sodná sůl karboxymetylcelulózy, je s výhodou složkou b) ve vodě rozpustná sůl chitosanu.

Bioadhezní povlaky, filmy nebo gely podle tohoto vynálezu mohou popřípadě dále zahrnovat jedno nebo více aktivních činidel, pro libovolné lokální nebo systematické podávání v závislosti na místě aplikace povlaku, filmu nebo gelu.

Vhodná aktivní činidla pro použití v takových povlacích, filmech nebo gelech podle tohoto vynálezu zahrnují

10.07.00

analgetika, protizánětlivé prostředky a protihorečnaté prostředky (například acetaminofen, ibuprofen, naproxen, diklofenak, ketoprofen, salicylát cholinu, benzydamin, buprenorfin, hydrokortizon, betamethason), látky snižující překrvení (například pseudoefedrin, fenylefrin, oxymethazolin, xylomethazolin), anorganické soli (například glukonát zinečnatý, acetát zinečnatý), prostředky proti kašli (například dextromethorfan, kodein, folkodin), léky usnadňující vykašlávání (například guaifenesin, n-acetylcystein, bromhexin), antiseptika (například triklosan, chlorxylenol, cetylpyridiniumchlorid, benzalkoniumchlorid, amyl-metakresol, hexylresorcinol, dichlorbenzylalkohol, benzylalkohol, dequaliniumchlorid, sulfadiazin stříbra), kardiovaskulární prostředky (například trinitrát glycerolu), lokální anestetika (například lignokain, benzokain), cytoochranné prostředky (například karbenoxolon, sukralfat, subsalicylat bismutu), protivředové prostředky (například uhličitan vápenatý, hydrogenuhličitan sodný, trikřemičitan hořečnatý, magaldrat, cimetidin, ranitidin, nizatidin, famotidin, omeprazol, pantoprazol), antihistaminika (například loratidin, terfenadin, difenylhydramin, chlorfenhydramin, triprolidin, akrivastin), prostředky proti zvracení (například prochlorperazin, sumatriptan), prostředky pro řízení střevní činnosti (difenoxylat, loperamid, sennosidy), fungicidní látky (například clotrimazol), antibiotika (například fusafungin, tyrothricin) a prostředky proti lupénce (například dithranol, kalcipotriol).

Pokud je to účelné, mohou být směsi aktivních látek obsaženy v povlacích, filmech nebo gelech podle tohoto vynálezu.

Aktivní látky mohou být obsaženy buď ve složce a) a b) před tím, než jsou naneseny na povrch těla, ale nejvýhodněji jsou obsaženy ve složce a).

Koncentrace aktivních látek bude záviset na jejich normálním dávkování a zda jsou látky určeny pro lokální nebo systémové uvolňování. Obecně budou vhodné koncentrace snadno zřejmé odborníku v oboru na formulaci, běžně bude koncentrace v rozsahu od 0,001 do 10 % hmotn./obj. .

Složky a) a b) mohou popřípadě obsahovat další vhodné excipienty v závislosti na navrženém místě aplikace. Příklady vhodných excipientů zahrnují barvicí prostředky, prostředky pro úpravu hodnoty pH, ochucovadla, sladidla, konzervační látky, suspendační činidla nebo plastifikátory. Koncentrace těchto excipientů budou snadno zřejmé odborníku v oboru formulace (ačkoliv budou běžně používány v koncentraci v rozsahu od 0,001 do 10 % hmotn./obj.).

Detailní popis vynálezu

Prvním znakem uvedeného vynálezu je, že složky a) a b) jsou přítomny ve vodném roztoku.

Pro záměr tohoto vynálezu zahrnuje vodný roztok složek a) a b) též vodnou disperzi těchto látek.

Jak je zde dříve popsáno, vodný roztok složky b) může být nanesen postupně v jakémkoliv pořadí nebo současně s vodným roztokem složky a), ale výhodněji je vodný roztok složky b) nanášen po nanesení vodného roztoku složky a).

Délka doby mezi nanesením dvou vodných roztoků může velmi záviset na místě aplikace. Například pokud je první nanášenou složkou a) biopolymer pro použití v jícnu, měl by být druhý vodný roztok nanesen v době asi do 10 sekund.

Naopak, na relativně suchém, stabilním povrchu jako je paže, může být vodný roztok, který má být nanesen jako druhý, nanesen v jakémkoliv čase v rozsahu 5 minut od nanesení roztoku aplikovaného jako první.

Je jasné, že vodný roztok složky a) a vodný roztok složky b) musí být drženy odděleně, dokud nejsou smíšeny nanesením na povrch těla.

Vodný roztok složky a) a složky b) mohou být naneseny na povrch jakýmkoliv vhodným způsobem, v závislosti na povaze a dostupnosti povrchu. Například, kde povrchem je míněna relativně velká plocha, která může být natočena do vhodné polohy (například zadní strana paže atd.), mohou být roztoky nanášeny poléváním. Roztoky mohou být též naneseny s použitím kapátka (například očního kapátka), nebo mohou být natírány s použitím kartáčku, ačkoli je nutno dávat pozor, aby nebyl namočen tentýž kartáč do roztoku složky a) a poté do roztoku složky b). Alternativně mohou být roztoky dispergovány z tuby s dvěma dutinami nebo ze stříkačky se dvěma válci. Pokud je film určen pro použití v jícnu, může být vodný roztok nanášen následným vypitím.

Výhodněji mohou být vodný roztok a) a složky b) nastříkány na povrch.

Mohou být použita běžná rozstřikovací zařízení na rozprašování jednotlivých roztoků, například aerosolové spreje, pumpičkové spreje nebo dávkovací sprej. Nejvýhodněji bude jako rozstřikovací zařízení použit pumpičkový sprej nebo dávkovací sprej.

Popřípadě mohou být dva vodné roztoky naneseny různými způsoby, například vodný roztok složky a) může být natřen a vodný roztok s obsahem složky b) může být nastříkán.

10.07.00

Pokud je vodný roztok složky a) nanesen na povrch a vodný roztok složky b) je nanesen krátce nato (podle výhodného ztělesnění tohoto znaku vynálezu), zreaguje za tvorby filmu pouze ta část složky a), která přijde do kontaktu se složkou b). Tak poměrná část složky a) (zvláště ta, která je v těsné blízkosti povrchu) nemusí jednoduše tvořit film, ale může být překryta filmem vytvořeným nad ní. Film je v tomto případě účinným překryvem, který může uzavírat nezreagovanou sloučeninu a) a pomáhá zabránit, aby byla odstraněna. Tak film bude v tomto případě přikrývat zásobník v podstatě nezreagované složky a). Tento efekt bude obzvláště významný v případě, že na povrch jsou nanášeny dva roztoky nástřikem, neboť takto vytvořené kapénky mají nejvhodnější tvar pro maximalizaci efektu uzavření.

V nejvýhodnějším ztělesnění tohoto znaku vynálezu je poskytnut způsob přípravy farmaceuticky přijatelného polymerního materiálu vzniklého in situ na povrchu těla, kdy polymerní materiál pokrývá zásobník v podstatě nezreagované složky a) a udržuje ji uzavřenou v těsné blízkosti povrchu těla, přičemž tento způsob zahrnuje kroky nanášení vodného roztoku a) na povrch těla a následné nanášení roztoku složky b) na tentýž povrch. Způsobem nanášení je s výhodou nástřik.

Polymerním materiálem je s výhodou bioadhezní povlak, film nebo gel.

V tomto ztělesnění je složkou a) s výhodou bioadhezní polymer, nejvýhodněji ve vodě rozpustná alginátová sůl a složkou b) je nejvýhodněji ve vodě rozpustná sůl chitosanu. Vodný roztok složky a) popřípadě také zahrnuje aktivní látku tak, že zásobník obsahující některou aktivní látku může být vytvořen v těsné blízkosti povrchu.

Dále, podle tohoto prvního znaku uvedeného vynálezu je zde poskytnuto použití:

i) aniontového polymeru neboli tripolyfosfátu (složka a) a

ii) kationtového polymeru (složka b) (a popřípadě jedné nebo více aktivních složek) pro přípravu vodných roztoků pro nanášení na povrch těla za vzniku farmaceuticky přijatelného polymerního materiálu, ve kterém je schopna reagovat složka a) se složkou b).

Polymerním materiálem je s výhodou bioadhezní povlak, film nebo gel.

Povlak s výhodou obsahuje zásobník v podstatě nezreagované složky a).

Zásobník nezreagované složky a) popřípadě dále obsahuje jednu nebo více aktivních látek jako jsou příklady uvedené výše.

Ještě dále podle tohoto prvního znaku uvedeného vynálezu je poskytnut farmaceutický balíček obsahující:

i) vodný roztok aniontového polymeru neboli tripolyfosfátu (složka a) a

ii) vodný roztok kationtového polymeru (složka b),

kdy složka a) je schopná reakce se složkou b) za vzniku farmaceuticky přijatelného polymerního materiálu in situ na tělesném povrchu a balíček je vhodný pro nanášení dvou roztoků na povrch těla, tak, že se polymerní materiál vytvoří na povrchu těla.

10.07.00

Polymerním materiálem je s výhodou bioadhezní povlak, film nebo gel.

Farmaceutický balíček může zahrnovat dva oddělené obaly, každý pro jeden vodný roztok, ale s výhodou bude balíček obsahovat dva obaly spojené dohromady, nebo nejvýhodněji bude farmaceutický balíček obsahovat jeden obal mající oddělené oddělení pro každý vodný roztok.

Pokud farmaceutickým balíčkem je jeden obal, může tento mít oddělené dávkovací zařízení pro každý z roztoků. Například zde může být rozprašovací dávkovací zařízení nasazené na každém konci obalu (nebo bezmála vedle sebe) pro poskytnutí postupného nástřiku dvou vodných roztoků.

Alternativně ve výhodném ztělesnění zahrnuje farmaceutický balíček jednotné dávkovací zařízení, kterým je nejvýhodněji rozprašovací dávkovací zařízení. Dávkovací zařízení může být nasazeno tak, že dávkuje oba vodné roztoky současně, nebo, výhodněji, pro následné dávkování buď jednou nebo vícenásobnými aktivacemi dávkovacího zařízení.

Ještě dále podle tohoto prvního znaku vynálezu je zde poskytnuto použití způsobu jak je popsán výše pro terapii a přesněji pro léčbu choroby jícnu a úst.

Ještě dále podle tohoto prvního znaku vynálezu, je zde poskytnuto použití způsobu pro přípravu léku popsaného výše pro léčbu chorob horního gastrointestinálního traktu.

Druhým znakem uvedeného vynálezu je poskytnutí nevodných formulací pro přípravu farmaceuticky přijatelného polymerního materiálu in situ na tělesném povrchu, kdy formulace zahrnuje

i) aniontový polymer neboli tripolyfosfát (složka a),

10.07.00

ii) kationtový polymer (složka b) a

iii) popřípadě farmaceuticky přijatelné plnidlo nebo nosič,

ve kterém složka a) je schopná reakce se složkou b) za vzniku polymerního materiálu in situ, s následnou aplikací na savce nebo po užívání savcem.

Polymerním materiálem je s výhodou bioadhezní povlak, film nebo gel.

Formulace může být kapalná nebo pevná.

Farmaceuticky přijatelná inertní plnidla nebo nosiče podle tohoto vynálezu mohou zahrnovat glykol, například propylenglykol, a olej triglycerid se středně dlouhým řetězcem, například Miglyol(RTM) (Huls Chemicals), glycerid, například Transcutol (RTM) (Gattefosse) a/nebo mannitol.

Prostředek podle tohoto znaku uvedeného vynálezu může popřípadě zahrnovat jednu nebo více aktivních látek, buď pro místní nebo systemické podání v závislosti na místě aplikace filmu. V případě podávání například do úst, mohou obsažené aktivní složky poskytovat lokální účinek jako je analgetický nebo antiseptický účinek a/nebo mohou poskytovat systemický účinek (například antihistaminikum nebo prostředek proti zvracení).

Vhodná aktivní činidla pro použití v takových filmech nebo gelech podle tohoto vynálezu jsou popsána výše.

Směsi aktivních činidel mohou být, kde je to vhodné, zahrnuty v prostředku podle tohoto vynálezu.

10.07.00

Dále, prostředky podle uvedeného vynálezu mohou popřípadě obsahovat ostatní vhodné excipienty v závislosti na zamýšleném místě a/nebo způsobu podání. Příklady vhodných excipientů jsou popsány výše se zahrnutím granulačních činidel, jako je polyvinylpyrrolidon a/nebo stearát hořečnatý.

Savcem je s výhodou člověk, ačkoliv bude uznáno, že uvedený vynález může být použit i na zvířata.

Uvedený vynález tedy poskytuje prostředky, které mohu být použity pro přípravu farmaceuticky přijatelných bioadhezních povlaků, gelů a filmů in situ. Neočekávaně bylo zjištěno, některé z filmů připravených tímto způsobem mají také zlepšené vlastnosti, jako je pevnost a adheze jako výsledek jejich cíleného podání.

V jednom ztělesnění tohoto druhého znaku podle uvedeného vynálezu prostředek je uváděn jako nevodný kapalný prostředek, ve kterém jsou jak složka a), tak složka b) dispergovány nebo suspendovány.

Takový přípravek může být podán orálně vypitím, nalitím nebo nastříkáním.

Alternativně v dalším ztělesnění tohoto druhého znaku podle uvedeného vynálezu může být prostředek ve formě suchého prášku, který obsahuje složky a) a b) (a popřípadě c)) jako dokonale promísenou směs. Prášek je vhodný pro podání do úst nebo jícnu pomocí inhalátoru. Granulky prášku, mající velikost větší než 10 μm, poskytují povlak v ústech nebo v jícnu absorbováním vody, takže složka a) a složka b) mohou zreagovat za tvorby bioadhezního filmu.

10.07.00

Stejně tak v dalším ztělesnění tohoto druhého znaku podle uvedeného vynálezu prostředek může být podáván ve formě tablet nebo pastilek obsahujících obě složky nezbytné pro tvorbu bioadhezního filmu. Tablety nebo pastilky mohou být dvouvrstvé, v tomto případě složka a) může být přítomná v jedné polovině a složka b) může být přítomna ve druhé polovině. Alternativně mohou být tyto složky přítomny ve formě dokonale promísené směsi.

Při požití tablet umožní sliněním uvolnění a rozpuštění složky a) a složky b), takže nastane reakce mezi nimi za tvorby bioadhezního filmu nebo rosolovité hmoty.

Další ztělesnění tohoto druhého znaku podle tohoto vynálezu se týká prostředku, který využívá kapsle s řízeným uvolňováním, obsahující jak složku a), tak složku b) v tvrdé nebo měkké kapsli. Kapsle je vyrobena z želatiny nebo jejího vhodného ekvivalentu a otevřením v žaludku umožňuje reakci složek a) a b) za tvorby bioadhezního filmu nebo rosolovité hmoty.

Nové prostředky podle uvedeného vynálezu jsou všechny jednosložkové nevodné systémy obsahující jak složku a), tak složku b). Voda přítomná (nebo která může být dodána) na místě určení je absorbována prostředkem, čímž umožní složce a) a složce b) zreagovat za tvorby bioadhezního filmu nebo gelu.

Bude uznáno odborníkem v oboru, že složka a) a složka b) nezesíťují za tvorby bioadhezního povlaku, filmu nebo gelu jinak než ve vodném prostředí. Významné výhody vyplývají z udržení složek a) a b) v nevodném (a tedy nesíťujícím) prostředí, obzvláště do té míry, že složky mohou být uloženy dohromady bez toho že by zreagovaly, a tedy dovolu-

10.07.00

jí současné (a tedy rychlejší) aplikaci na místo v jednotné dávkové formě.

Složky a) a b) mohou být naneseny na povrch jakýmkoliv vhodným způsobem, v závislosti na povaze a dostupnosti povrchu a povaze přípravku, který je vhodný pro podání na povrch. Například, kde povrchem je relativně velká plocha, která může být natočena do vhodné polohy (například vnější povrch jako je zadní strana paže, atd.), mohou být roztoky nanášeny poléváním. Roztoky mohou být též naneseny s použitím kapátka (například očního kapátka), nebo mohou být natírány s použitím kartáčku, nebo mohou být rozptýleny stříkačkou. Pokud je film určen pro vytvoření v jícnu, film může být vytvořen vypitím kapalného prostředku nebo spolknutím přípravku, tablety nebo kapsle. Pokud má být film vytvořen na zadní straně hrdla nebo v nosní dutině, může být suchý práškový přípravek nejvhodnější pro zajištění správného dodání a vytvoření filmu.

Pro nástřik kapalného přípravku mohou být použita jakákoliv běžná rozprašovací zařízení, například aerosolové spreje, pumpičkové spreje nebo dávkovací spreje.

Nejvýhodnějším rozprašovacím zařízením bude pumpičkový sprej nebo dávkovací sprej.

Dále podle tohoto druhého znaku uvedeného vynálezu je poskytnuto použití výše uvedeného prostředku pro přípravu léku pro léčbu chorob horního gastrointestinálního traktu.

Bioadhezní povlaky, filmy nebo gely podle tohoto vynálezu mohou v tomto případě působit jako izolační vrstva pro zabránění dalšímu poškození/znečištění poraněných oblastí kůže (například ran nebo míst s ekzémem atd.), pro uklidnění oblastí s boláky na těle (boláky v hrdle atd.), nebo

10.07.00

filmy pro systemické podání léků (například transdermální filmy na neporušené kůži, sublingvální podávací filmy na spodní straně jazyka atd.). Takové povlaky, filmy nebo gely jsou zvláště použitelné pro lokální podání aktivních látek, kdy zabrání, aby byla aktivní látka smyta z místa aplikace, tj. minimalizují vliv aktivní látky na okolní tkáně (například povrchová anestezie v hrdle).

Bioadhezní povlaky, filmy nebo gely podle tohoto vynálezu mohou být vytvořeny podle potřeby na jakémkoliv povrchu těla savce.Vhodné povrchy zahrnují jakoukoliv oblast kůže (například překrytí rány nebo působení jako náplast pro dodání léku), zadní stranu hrdla nebo jícnu (například pro poskytnutí mechanické ochrany/uklidnění nebo pro dodání aktivních látek místně nebo systematicky), spodní stranu jazyka (jako sublingvální dávková forma pro systemické podání) nebo nosní dutinu, pochvu nebo konečník (jako formy pro místní podání léku).

Vynález bude nyní ilustrován následujícími příklady.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

A. Aniontový roztok

alginát sodný (LFR 5/60, Pronova Biopolymer)	2 g
methylparaben (konzervační látka)	0,1 g
ochucovadla, sladidla, barviva	podle potřeby

10.07.00

čištěná voda do	100 ml

B. Kationtový roztok

chlorid chitosanu (Seacure CL 211, Pronova Biopolymer)	0,4 g
methylparaben (konzervační látka)	0,1 g
ochucovadla, sladidla, barviva	podle potřeby
čištěná voda do	100 ml

Roztok A

1. Methylparaben, ochucovadla, sladidla a barviva se rozpustí ve vodě.

2. V roztoku se vytvoří vír a disperguje hydrochlorid chitosanu. Míchá se do rozpuštění.

Roztok B

1. Methylparaben, ochucovadla, sladidla a barviva se rozpustí ve vodě.

2. V roztoku se vytvoří vír a disperguje alginát sodný. Míchá se do rozpuštění.

Množství mezi 0,2 a 1 ml každého roztoku může být stříknuto na zadní stranu hrdla za tvorby konejšivého

10.07.00

ochranného filmu. Tento film je obzvlášť výhodný pro ty, kteří trpí bolestí v krku.

Příklad 2

Jako příklad 1, ale aniontový roztok (A) obsahuje 5 % % hmotn./obj. alginátu sodného a kationtový roztok (B) obsahuje 2 % % hmotn./obj. hydrochloridu chitosanu.

Příklad 3

Jako příklad 1, ale aniontový roztok (A) obsahuje též 0,66 % % hmotn./obj. hydrochloridu lignokainu.

Utišující ochranný film se vytvoří, když je na zadní stranu hrdla nastříknuto 0,5 ml roztoku A a bezprostředně poté 0,5 ml roztoku B. Výsledný film též dodá dávku 3,3 mg hydrochloridu lignokainu, který zajistí lokální anestetický účinek.

Příklad 4

A. Aniontový roztok

Jako v příkladu 1.

B. Kationtový roztok

chlorid chitosanu (Seacure CL 211, Pronova Biopolymer)	0,4 g

10.07.00

methylparaben	0,1 g
benzokain	0,2 g
amyl-meta-kresol	0,16 g
dichlorbenzylalkohol	0,24 g
ochucovadla, sladidla, barviva	podle potřeby
čištěná voda do	100 ml

Roztok B

1. Methylparaben, ochucovadla, sladidla a barviva se rozpustí ve vodě.

2. Přidá se benzokain, amyl-meta-kresol a dichlorbenzylalkohol. Míchá se do rozptýlení.

3. V roztoku se vytvoří vír a disperguje hydrochlorid chitosanu. Míchá se do rozpuštění.

Utišující ochranný film s místními antibakteriálními účinky a místními anestetickými účinky se vytvoří, když je na zadní stranu hrdla nastříknuto 0,5 ml roztoku B a bezprostředně poté 0,5 ml roztoku A.

Příklad 5

Jako příklad 1, ale roztok A též obsahuje 3 g hydrobromidu dextromethorfanu a 200 mg mentolu BP.

10.07.00

Pokud je na zadní stranu hrdla u pacienta trpícího kašlem nastříknuto 0,5 ml jak roztoku A tak roztoku B, vytvoří se utišující film, poskytující lokální uklidňující účinek (způsobený mentolem) a systemické potlačení kašle (způsobené hydrobromidem dextromethofanu).

Příklad 6

A. Aniontový roztok

karbomer (Carbopol 974P B. F. Goodrich)	0,25 g
methylparaben	0,1 g
hydroxid sodný	do pH 7
ochucovadla, sladidla, barviva	podle potřeby
čištěná voda do	100 ml

B. Kationtový roztok

chlorid chitosanu (Seacure CL 211, Pronova Biopolymer)	2 g
methylparaben	0,1 g
ochucovadla, sladidla, barviva	podle potřeby
čištěná voda do	100 ml

Roztok A

10.07.00

1. Methylparaben, ochucovadla, sladidla a barviva se rozpustí ve vodě.

2. V roztoku se vytvoří vír a disperguje karbomer. Míchá se do rozpuštění.

3. Přidá se hydroxid sodný (jako 20% vodný roztok) a pomalu míchá do zhomogenizování.

4. Zkontroluje se, že hodnota pH je mezi 6,5 a 7,5 a doplní objem.

Roztok B

1. Methylparaben, ochucovadla, sladidla a barviva se rozpustí ve vodě.

2. V roztoku se vytvoří vír a disperguje chlorid chitosanu. Míchá se do rozpuštění.

Pokud je na zadní stranu hrdla u pacienta trpícího bolestí v krku současně nastříknuto množství mezi 0,2 a 1 ml jak roztoku A, tak roztoku B, vytvoří se utišující film.

Příklad 7

Jako příklad 6, ale roztok A též obsahuje 0,16 g amyl-meta-kresolu a 0,24 dichlorbenzylalkoholu.

Příklad 8

Jako příklad 6, ale roztok A též obsahuje 1,6 g uhličitanu vápenatého a 2,6 g hydrogenuhličitanu sodného.

10.07.00

Při spolknutí plné lžíce, 5 ml roztoku A a následném spolknutí plné lžíce, 5 ml roztoku B v době od 10 až 30 s, vytvoří se v jícnu ochranný film, mající neutralizační kapacitu bránící zpětnému toku z žaludku.

Příklad 9

A. Aniontový roztok

alginát sodný (LFR 5/60, Pronova Biopolymer)	5 g
methylparaben	0,1 g
ochucovadla, sladidla, barviva	podle potřeby
čištěná voda do	100 ml

B. Kationtový roztok

chlorid chitosanu (Seacure CL 211, Pronova Biopolymer)	1 g
methylparaben	0,1 g
ochucovadla, sladidla, barviva	podle potřeby
čištěná voda do	100 ml

Roztok A

1. Methylparaben, ochucovadla, sladidla a barviva se rozpustí ve vodě.

10.07.00

2. V roztoku se vytvoří vír a disperguje alginát sodný. Míchá se do rozpuštění.

Roztok B

1. Methylparaben, ochucovadla, sladidla a barviva se rozpustí ve vodě.

2. V roztoku se vytvoří vír a disperguje chlorid chitosanu. Míchá se do rozpuštění.

Pokud je na zadní stranu hrdla současně nastříknuto množství mezi 0,2 a 1 ml obou roztoků, vytvoří se utišující ochranný film.

Příklad 10

Jako příklad 1, ale roztok A též obsahuje 216 mg hydrochloridu buprenorfinu.

Pokud je 0,1 ml roztoku A a bezprostředně poté 0,1 roztoku B nastříknuto na spodní stranu jazyka, vytvoří se film poskytující systemické (sublingválni) podání hydrochloridu buprenorfinu.

Příklad 11

Jako příklad 1, ale roztok A též obsahuje 10 g povidon-jodového komplexu.

10.07.00

V případě, že je 5 ml roztoku A a bezprostředně poté i 5 ml roztoku B nastříknuto na ránu na kůži, vytvoří se ochranný/desinfikující film.

Příklad 12

A. Aniontový roztok

amidovaný nízkomolekulární methoxypektin	6 g
methylparaben (konzervační látka)	0,1 g
ochucovadla, sladidla, barviva	podle potřeby
čištěná voda do	100 ml

B. Kationtový roztok

chlorid chitosanu (Seacure CL 211, Pronova Biopolymer)	0,4 g
methylparaben (konzervační látka)	0,1 g
ochucovadla, sladidla, barviva	podle potřeby
čištěná voda do	100 ml

Roztok A

10.07.00

1. Methylparaben, ochucovadla, sladidla a barviva se rozpustí ve vodě.

2. V roztoku se vytvoří vír a disperguje amidovaný pektin. Míchá se do rozpuštění.

Roztok B

1. Methylparaben, ochucovadla, sladidla a barviva se rozpustí ve vodě.

2. V roztoku se vytvoří vír a disperguje chlorid chitosanu. Míchá se do rozpuštění.

Tišící ochranný film se vytvoří, jestliže je na zadní stranu hrdla současně nastříknuto množství mezi 0,2 a 1 ml každého z roztoků. Tento film je zvláště prospěšný u případů bolesti v krku.

Příklad 13

Jako příklad 12, ale aniontový roztok A obsahuje 10 % pektinu a kationtový roztok B obsahuje 2 % % hmotn./obj. hydrochloridu chitosanu.

Příklad 14

Jako příklad 12, ale kationtový roztok B též obsahuje 0,66 % % hmotn./obj. hydrochloridu lignokainu.

Utišující ochranný film se vytvoří, když je na zadní stranu hrdla nastříknuto 0,5 ml roztoku B a bezprostředně

poté 0,5 ml roztoku A. Také se dodá dávka 3,3 mg hydrochloridu lignokainu, který zajistí lokální anestetický účinek.

Příklad 15

A. Aniontový roztok

Jako příklad 12.

B. Kationtový roztok

chlorid chitosanu (Seacure CL 211, Pronova Biopolymer)	0,4 g
methylparaben	0,1 g
benzokain	0,2 g
amyl-meta-kresol	0,16 g
dichlorbenzylalkohol	0,24 g
ochucovadla, sladidla, barviva	podle potřeby
čištěná voda do	100 ml

Roztok B

1. Methylparaben, ochucovadla, sladidla a barviva se rozpustí ve vodě.

2. Přidá se benzokain, amyl-meta-kresol a dichlorbenzylalkohol. Míchá se do rozptýlení.

2. V roztoku se vytvoří vír a disperguje chlorid chitosanu. Míchá se do rozpuštění.

10.07.00

0,5 ml roztoku B se nastříkne do krku s bezprostředně následujícím nástřikem 0,5 ml roztoku A. Na zadní straně hrdla se vytvoří tišící ochranný film, mající antibakteriální a lokálně anestetické účinky.

Příklad 16

A. Aniontový roztok

amidovaný nízkomolekulární methoxypektin	6 g
methylparaben	0,1 g
ochucovadla, sladidla, barviva	podle potřeby
čištěná voda do	100 ml

B. Kationtový roztok

hydrochlorid chitosanu (Seacure CL 211, Pronova Biopolymer)	1 g
methylparaben	0,1 g
ochucovadla, sladidla, barviva	podle potřeby
čištěná voda do	100 ml

Roztok A

1. Methylparaben, ochucovadla, sladidla a barviva se rozpustí ve vodě.

10.07.00

2. V roztoku se vytvoří vír a disperguje pektin. Míchá se do rozpuštění.

Roztok B

1. Methylparaben, ochucovadla, sladidla a barviva se rozpustí ve vodě.

2. V roztoku se vytvoří vír a disperguje chlorid chitosanu. Míchá se do rozpuštění.

Tišící ochranný film se vytvoří, jestliže je na zadní stranu hrdla současně nastříknuto množství mezi 0,2 a 1 ml každého z roztoků.

Příklad 17

chlorid chitosanu (Seacure CL 211, Pronova Biopolymer a.s.)	2 g
alginát sodný (LFR 5/60, Pronova Biopolymer a.s.)	10 g
ochucovadla, sladidla, barviva a konzervační látky	podle potřeby
propylenglykol do	100 g

Práškový alginát sodný a chlorid chitosanu se dispergují v propylenglykolu. Poté se přidají ostatní přísady a jsou míchány až jsou dispergovány a vytvoří formu rozprašovatelného kapalného prostředku. Prostředek se naplní do vhodného rozprašovacího balíčku a na zadní stranu krku se nastříkne mezi 0,2 a 1,0 ml suspenze, čímž se vytvoří

10.07.00

tišící ochranný film. Tento přípravek je zvláště vhodný pro ty, kteří trpí bolestmi v krku.

Příklad 18

Byl připraven přípravek shodný s přípravkem z příkladu 17, s tím rozdílem že obsahuje 0,66 % hydrochloridu lignokainu. 0,5 ml roztoku přípravku bylo nastříknuto na zadní stranu krku a poskytlo tišící ochranný film. Výsledný film též dodal dávku 3,3 mg hydrochloridu lignokainu, pro zajištění lokálního anestetického účinku.

Příklad 19

Způsobem popsaným v příkladu 17 byl připraven přípravek shodný s přípravkem z příkladu 18, s tím rozdílem, že obsahuje navíc 0,2 g benzokainu, 0,16 g amyl-meta-kresolu a 0,24 g dichlorbenzylalkoholu. 0,5 ml roztoku přípravku bylo nastříknuto na zadní stranu krku a poskytlo tišící a ochranný film. Výsledný film též dodává lokální anestetický a lokální antibakteriální prostředek. Tento přípravek umožňuje léčbu bolestí v krku.

Příklad 20

Přípravek z příkladu 20 je shodný s přípravkem z příkladu 19, kromě toho, že propylenglykolový základ byl nahrazen olejovým triglyceridem se středně dlouhým řetězcem, (Miglyol, Huls Chemicals).

10.07.00

Příklad 21

Přípravek z příkladu 21 je shodný s přípravkem z příkladu 19, kromě toho, že propylenglykolový základ byl nahrazen Trancutolem (kapalina na základě triglyceridu od Gattefosse).

Příklad 22

Carbomer (Carbopol 974 P, B.F. Goodrich)	0,25 g
chlorid chitosanu (Seacure CL 211, Pronova Biopolymer a.s.)	2 g
ochucovadla, sladidla, barviva a konzervační látky	podle potřeby
olejový triglycerid se středně dlouhým řetězcem (Miglyol 812)	100 g

Práškový chlorid chitosanu se disperguje v propylenglykolu. Poté se přidají zbývající přísady a jsou míchány až jsou dispergovány. Výsledná disperze se naplní do vhodného rozprašovacího balíčku a na zadní stranu krku se nastříkne mezi 0,2 a 1,0 ml suspenze, čímž se vytvoří tišící ochranný film. Film utišuje bolesti v krku. Další příklady nevodných kapalných základů, které mohou být použity samostatně nebo v kombinaci jsou: polyethylenglykol 200 až 400, prvosenkový olej, olej ze stromu Azadirachta indica, rostlinné oleje jako je olej z podzemnice olejné a olej získaný z rostlin rodu melaleuca.

10.07.00

Příklad 23

chlorid chitosanu (Seacure CL 211, Pronova Biopolymer a.s.)	8 mg
alginát sodný (LFR 5/60, Pronova Biopolymer a.s.)	17 mg
triklosan	25 mg
lecitin	5 mg
koloidní oxid křemičitý	4,5 mg
olejový triglycerid se středním řetězcem	500 mg

Složky byly smíšeny dohromady a naplněny do dutiny tvrdé želatinové kapsle pomocí běžného kapalinového plnicího zařízení pro plnění kapalin do tvrdých želatinových kapslí. Kapsle byla rozptýlena v 0,1M kyselině chlorovodíkové při 37 °C pro simulaci podmínek v žaludku. Kapsle praskla a gelový obsah vytvořil díky reakci polymerů pojivo. Hlavní masa gelového pojiva zůstala přes 12 hodin netknutá, za pomalého uvolňování triklosanu difúzními a vymývacími pochody. Kapsle po spolknutí umožňuje pomalé uvolňování léku do žaludku, čímž je zajištěna trvalá koncentrace triklosanu v žaludku po několik hodin. Tímto je umožněna efektivní léčba infekce H. Pylori.

Příklad 24

chlorid chitosanu (Seacure CL 211, Pronova Biopolymer a.s.)	8 mg

alginát sodný (LFR 5/60, Pronova Biopolymer a.s.)	17 mg
hydrochlorid pseudoefedrinu	120 mg
lecitin	5 mg
koloidní oxid křemičitý	4,5 mg
olejový triglycerid se středním řetězcem	500 mg

Složky byly smíšeny dohromady a naplněny do dutiny tvrdé želatinové kapsle pomocí běžného kapalinového plnicího zařízení pro plnění kapalin do tvrdých želatinových kapslí. Výsledná kapsle poskytuje pomalé uvolňování léků rozpustných ve vodě během období 12 hodin, s tou výhodou, že ve srovnání s běžnými dávkovými formami, jako tabletami snižuje nutnou četnost požadovaného dávkování.

Příklad 25

chlorid chitosanu (Seacure CL 211, Pronova Biopolymer a.s.)	10 mg
alginát sodný (LFR 5/60, Pronova Biopolymer a.s.)	30 mg
triklosan	25 mg
Gelucire 53/60 (Gatterfosse)	300 mg

Gelucire 50/60 byl roztaven a do taveniny byly přidány zbývající složky a dispergovány.

10.07.00

Výsledná směs byla naplněna do tvrdých želatinových kapslí a ponechána usadit. Kapsle po spolknutí pomalu uvolňuje obsah ze zgelovatělé voskové základní hmoty na povrch díky reakci polymerů.

Příklad 26

chlorid chitosanu (Seacure CL 211, Pronova Biopolymer a.s.)	28,0 %
alginát sodný (LFR 5/60, Pronova Biopolymer a.s.)	71,0 %
polyvinylpyrrolidon (Povidone 30)(Kollidon 30 BASF)	1,0 %
ochucovadla, sladidla, barviva a konzervační látky	podle potřeby

Povidon byl rozpuštěn v ethanolu za tvorby 2 % roztoku vhodného pro granulování. Chitosan a alginát byly smíšeny v suché podobě a bylo přidán vhodné množství granulačního roztoku za vzniku vlhké hmoty. Vlhká hmota byla protlačena 500 µm mřížkou a protlačená vlhká směs byla vysušena při 25 °C přes noc pro odstranění ethanolu. Výsledné suché granule byly protlučeny 150 µm sítem a jemné částice byly prosáty skrze 53 µm síto. Výsledné granule byly shromážděny a naplněny do dutiny kapslí velikosti 2 bez stlačování. Kapsle byly vloženy do zařízení Spinhaler (TM od Fisons) a zařízení bylo nastaveno pro narušení kapsle tak, aby poskytlo suchý prášek k inhalaci. Inhalovaný prášek pokrývá vnitřní část úst a krku a poskytuje utišující povlak, který

10.07.00

chrání proti dalšímu mechanickému dráždění v případě bolení v krku, bolestí úst a vředů.

Příklad 27

Prostředek příkladu 27 se shoduje s prostředkem z příkladu 26, s tím rozdílem, že prostředek z příkladu 27 také obsahuje hydrochlorid benzokainu. Hydrochlorid benzokainu byl přidán do granulí v takovém množství, že každých 40 mg granulí obsahovalo 10 mg hydrochloridu benzokainu. Prostředek byl nanesen dovnitř úst stejným způsobem jako v příkladu 10 a poskytl místní anestetickou podporu navíc k tišícímu a ochrannému vlivu jak jsou popsány výše.

Příklad 28

Dvouvrstvá tableta byla vyrobena s použitím následujících přísad.

Vrstva jedna:

alginát sodný (LFR 5/60, Pronova Biopolymer a.s.)	125 mg
polyvinylpyrrolidon (Povidone 30) (Kollidon 30 BASF)	25 mg
mannitol	350 mg
ochucovadla a sladidla	podle potřeby
stearát hořečnatý	15 mg

10.07.00

Vrstva dvě:

chlorid chitosanu (Seacure CL 211, Pronova Biopolymer a.s.)	50 mg
polyvinylpyrrolidon (Povidone 30) (Kollidon 30 BASF)	25 mg
mannitol	425
ochucovadla a sladidla	podle potřeby
stearát hořečnatý	15

Každá vrstva byla jednotlivě připravena stejným způsobem. Pro každou vrstvu byly přísady kromě ochucovadel a stearátu hořečnatého smíšeny ve vysokorychlostním směšovacím granulátoru. Směs byla zgranulována přidáním isopropylalkoholu (200 ml na kg) a granulovaná směs byla následně sušena při 50 °C v sušárně s fluidním ložem. Vysušené granule byly protlučeny sítem a poté byly přidány ochucovadlo a stearát hořečnatý a míchány s granulemi do dosažení výsledné směsi pro každou vrstvu. Dvě oddělené vrstvy byly poté stlačeny do tablet na lisu pro přípravu dvouvrstvých tablet. Tablety při cucání pomalu uvolňovaly z obou stran polymery, které poté reagovaly za tvorby filmu na povrchu ústní dutiny a hrdla. Výsledný film poskytuje podporu v případech, kdy někdo trpí suchem v ústech a bolestmi v krku.

Příklad 29

Prostředek z příkladu 29 je totožný s prostředkem z příkladu 28 s tím rozdílem, že prostředek v každé vrstvě

10.07.00

obsahuje uhličitan vápenatý (100 mg) a trikřemičitan hořečnatý (100 mg).Při cucání dvouvrstvých tablet spolu polymery reagují za vzniku neutralizujícího povlaku v jícnu, který chrání proti zpětnému toku ze žaludku.

Příklad 30

Vrstva jedna:

carbomer (Carbopol 974 P, BF Goodrich)	80 mg
hydrogenuhličitan sodný	15 mg
polyvinylpyrrolidon (Povidone 30) (Kollidon 30 BASF)	25 mg
mannitol	350 mg
ochucovadla a sladidla	podle potřeby
stearát hořečnatý	15 mg

Vrstva dvě:

chlorid chitosanu (Seacure CL 211, Pronova Biopolymer a.s.)	50 mg
polyvinylpyrrolidon (Povidone 30) (Kollidon 30 BASF)	25 mg
mannitol	425
ochucovadla a sladidla	podle potřeby

stearát hořečnatý	15
hydrochlorid lignokainu	3,3 mg

Dvouvrstvá tableta byla připravena stejným způsobem jako v příkladu 28. Dvouvrstvá tableta poskytuje při cucání místní anestetický účinek na ústa a hrdlo, ulehčuje od bolesti při vředech a bolestech v krku. Polymery reagují za vzniku tišícího ochranného filmu, který navíc udržuje lokální anestetikum na místě kvůli prodloužení doby trvání účinku.

Další aktivní složky, které jsou vhodné pro zapracování v prostředku s prodlouženým uvolňováním, jako jsou uvedeny dříve, zahrnují:

hydrochlorid pseudoefedrinu

hydrobromid dextromethorfanu

natriumdiklofenak

ketoprofen

hydrobromid theofyllinu

natriumkromoglykat

ketokonazol

isosorbiddinitrat

10.07.00

2000-591

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Farmaceuticky přijatelný polymerní materiál vzniklý in situ na povrchu těla, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se tento materiál připraví reakcí

i) aniontového polymeru neboli tripolyfosfátu (složka a) a

ii) kationtového polymeru (složka b) za přítomnosti vody.

2. Způsob přípravy farmaceuticky přijatelného polymerního materiálu in situ na povrchu těla, v y z n a č u j í c í s e t í m, že aplikuje

i) aniontový polymer neboli tripolyfosfát (složka a) a

ii) kationtový polymer (složka b) na povrch, kde složka a) je schopná za přítomnosti vody reagovat se složkou b) za vzniku polymerního materiálu.

3. Použití

i) aniontového polymeru neboli tripolyfosfátu (složka a) a

ii) kationtového polymeru (složka b) (a popřípadě jedné nebo více aktivních látek) pro přípravu vodných roztoků pro nanášení na povrch těla za vzniku farmaceuticky přijatelného polymerního materiálu, kde složka a) je schopná reakce se složkou b) za vzniku materiálu.

4. Farmaceutický balíček v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje vodný roztok

i) aniontového polymeru neboli tripolyfosfátu (složka a) a

ii) kationtového polymeru (složka b), kde složka a) je schopná reagovat se složkou b) za vzniku farmaceuticky přijatelného polymerního materiálu in situ na povrchu těla a balíček je vhodný pro nanášení dvou roztoků na povrch těla tak, že se polymerní materiál vytvoří na tomto povrchu.

5. Nevodný prostředek pro tvorbu farmaceuticky přijatelného polymerního materiálu in situ na povrchu těla, v y z n a č u j í c í s e t í m, že prostředek zahrnuje

i) aniontový polymer neboli tripolyfosfát (složka a)),

ii) kationtový polymer (složka b)) a

iii) popřípadě farmaceuticky přijatelné inertní plnivo nebo nosič,

kde složka a) je schopná reagovat se složkou b) za vzniku farmaceuticky přijatelného materiálu in situ na povrchu těla po nanesení či spolknutí savcem.

6. Materiál, způsob, použití nebo balíček podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, v y z n a č u j í c í

s e t í m, že polymerním materiálem je bioadhezní povlak, film nebo gel.

7. Materiál, způsob, použití nebo balíček, podle kteréhokoliv z nároků 1 až 4 a 6, v y z n a č u j í c í s e t í m, že složky a) a b) jsou přítomny ve vodném roztoku.

8. Způsob podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m, že složky a) a b) se nanášejí postupně a první nanesená složka, s výhodou složka a), je složkou bioadhezní.

9. Materiál, způsob, použití, balíček nebo prostředek podle kteréhokoliv z nároků 1 až 8, v y z n a č u j í c í s e t í m, že složka a) obsahuje jednu nebo několik kyselých (proton-donorových) skupin včetně -COOH a/nebo $-SO_3H$ a složka b) obsahuje jednu nebo více bázických (proton-akceptorových) skupin včetně $-NHCH_3$ a/nebo $-NH_2$.

10. Materiál, způsob, použití, balíček nebo prostředek podle kteréhokoliv z předchozích nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m, že složka a) je vybrána ze skupiny zahrnující:

ve vodě rozpustné soli kyseliny hyaluronové, ve vodě rozpustné soli kyseliny alginové, ve vodě rozpustné nebo ve vodě dispergovatelné soli kyseliny polyakrylové, xanthanovou gumu, arabskou gumu, pektiny, sterkulia, soli karagéna-

10.07.00

nu, kyselinu polymléčnou a ve vodě rozpustné deriváty celulózy.

11. Materiál, způsob, použití, balíček nebo prostředek podle kteréhokoliv z předchozích nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m, že koncentrace složky a) v polymerním materiálu je 0,1 až 75 % hmotn./obj., výhodněji 0,5 až 25 % hmotn./obj..

12. Materiál, způsob, použití, balíček nebo prostředek podle kteréhokoliv z předchozích nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m, že složka b) je vybrána ze skupiny zahrnující ve vodě rozpustné soli chitosanu, polylyzin, soli chondroitinu, diethylaminoethyldextran, dermatan a keratan.

13. Materiál, způsob, použití, balíček nebo prostředek podle kteréhokoliv z předchozích nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m, že koncentrace složky b) v polymerním materiálu je 0,1 až 75 % hmotn./obj., výhodněji 0,5 až 25 % hmotn./obj..

14. Materiál, způsob, použití, balíček nebo prostředek podle kteréhokoliv z předchozích nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m, že polymerní materiál dále obsahuje jednu nebo více aktivních složek vybraných ze skupiny zahrnující acetaminofen, ibuprofen, naproxen, diklofenak, ketoprofen, salicylát cholinu, benzydamin, buprenorfin, hydrokortizon, betamethason, látky snižující překrvení, zahrnující pseudo-

efedrin, fenylefrin, oxymethazolin, xylomethazolin, anorganické soli, zahrnující glukonát zinečnatý a acetát zinečnatý, prostředky proti kašli, zahrnující dextromethorfan, kodein a folkodin, léky usnadňující vykašlávání, zahrnující guaifenesin, n-acetylcystein a bromhexin, antiseptika, zahrnující triklosan, chlorxylenol, cetylpyridiniumchlorid, benzalkoniumchlorid, amyl-meta-kresol, hexylresorcinol, dichlorbenzylalkohol, benzylalkohol, dequaliniumchlorid, sulfadiazin stříbra, kardiovaskulární prostředky, zahrnující trinitrát glycerolu, lokální anestetika, zahrnující lignokain, benzokain, cytoochranné prostředky, zahrnující karbenoxolon, sukralfat a subsalicylat bismutu, protivředové prostředky, zahrnující uhličitan vápenatý, hydrogenuhličitan sodný, trikřemičitan hořečnatý, magaldrat, cimetidin, ranitidin, nizatidin, famotidin, omeprazol a pantoprazol, antihistaminika, zahrnující loratidin, terfenadin, difenylhydramin, chlorfenhydramin, triprolidin a akrivastin, prostředky proti zvracení zahrnující prochlorperazin a sumatriptan, prostředky pro řízení střevní činnosti, zahrnující difenoxylat, loperamid a sennosidy, fungicidní látky, zahrnující clotrimazol, antibiotika, zahrnující fusafungin, tyrothricin a prostředky proti lupénce, zahrnující dithranol a kalcipotriol a jejich směsi.

15. Materiál, způsob, použití, balíček nebo prostředek podle kteréhokoliv z předchozích nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m, že povrchem těla je tělo lidské nebo zvířecí.

10.07.00

16. Prostředek podle kteréhokoliv z předchozích nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m, že je ve formě nevodné kapaliny obsahující jak složku a), tak složku b).

17. Prostředek podle kteréhokoliv z nároků 6 až 15, v y z n a č u j í c í s e t í m, je ve formě suchého prášku, který obsahuje jak složku a), tak složku b) v dokonale promísené směsi.