

FEDERÁLNÍ ÚŘAD  
PRO VYNÁLEZY

# PATENTOVÝ SPIS 276 067

(11) Číslo dokumentu :

(21) Číslo přihlášky : 2773-90.H

(22) Přihlášeno : 05 06 90

(30) Prioritní data :

(13) Druh dokumentu : B6

(51) Int. Cl.<sup>5</sup> :  
A 61 K 31/557

(40) Zveřejněno : 18 03 92

(47) Uděleno : 22 01 92

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku : 18 03 92

(73) Majitel patentu : VYSOKÁ ŠKOLA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ, PRAHA

(72) Původce vynálezu : KRAVCIV MILOŠ MUDr.,  
VLTAVSKÝ ZDENĚK RNDr. PhMR.,  
GREICHMANN TADEAS RNDr. CSc., BARDEJOV.  
PALEČEK JAROSLAV doc.ing.CSc.,  
NOVÁK VLADIMÍR ing.,  
MAIRYCH MICHAL ing.,  
MOSTECKÝ JIŘÍ akademik, PRAHA

(54) Název vynálezu : Hydrogel prostaglandinů řady E

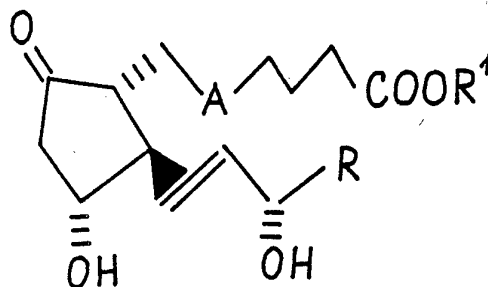
(57) Anotace :

Hydrogel prostaglandinů řady E zvláště pro lokální použití s obsahem hydroxyalkanů a esterů polykarboxylových sloučenin obsahuje  $1.10^{-4}$  až  $1.10^{-2}$  % hmot. prostaglandinu řady E obecného vzorce I, kde A značí  $\text{CH}=\text{CH}$  nebo  $\text{CH}_2\text{CH}_2$  skupinu,

R značí n-pentyl-,/3-chlorfenoxy/methyl-, nebo /3-trifluormethylfenoxy/methyl skupinu,

$\text{R}^1$  značí vodík nebo alkyl obsahující 1 až 4 atomy uhlíku popřípadě přerušené jedním atomem kyslíku,

0,3 až 3 % hmot. basicke reagujících složek, 0,05 až 5 % hmot. gelotvorné složky na basis polymerních sloučenin allylsacharosy a akrylové kyseliny, 0,2 až 5 % hmot. stabilizační přísady na basis orthoesterů kyselin nebo esterů polykarboxylových kyselin nebo jejich směsi, 10 až 80 % hmot. hydroxy- a polyhydroxyalkanů popřípadě z částí ve formě jejich esterů, přičemž tyto látky do 100 % hmot. jsou doplněny sterilní vodou pro injekce. Hydrogel obvykle obsahuje dále 0,05 až 0,5 % hmot. desinfekční látky. Hydrogel je vhodný při léčbě všech typů vředů, hlubokých exhorciací, popálenin, hematomů a dalších případů, kdy je třeba zvýšit lokální prokrvení pokožky, podkoží a sliznic.



Vynález se týká farmaceuticky účinného stabilizovaného hydrogelu prostaglandinu řady E obecného vzorce I,

kde A značí  $\text{CH}=\text{CH}$  nebo  $\text{CH}_2\text{CH}_2$  skupinu

R značí n-pentyl-, nebo /3-chlorfenoxymethyl- nebo /3-trifluormethylfenoxymethyl skupinu

$\text{R}^1$  značí vodík nebo alkyl obsahující 1 až 4 atomy uhlíku k lokální léčbě.

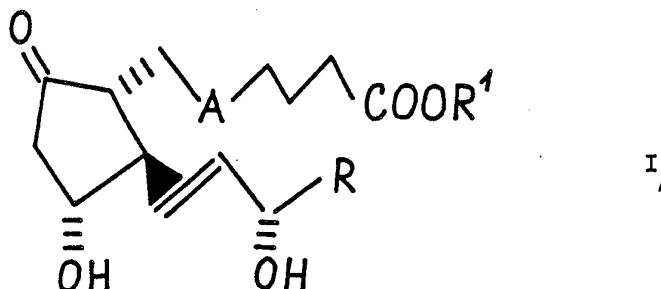
Známa biologická aktivita prostaglandinů řady E zahrnuje účinky hypotenzivní, vasodilatační, bronchodilatační, inhibici sekrece žaludečních šťav, inhibici agregace krevních destiček, cytoprotektivní a uterotonické, kde našly prozatím největšího klinického použití při indukci porodu a jako abortiva (J.S.Bindra, R.Bindra v knize: Prostaglandin Synthesis, Academic Press, Inc., New York, 1977; Advances in Prostaglandin, Thromboxane and Leukotriene Research, Vol. 14; Chemistry of the Prostaglandins and Leukotrienes (Ed. J.E.Pike, D.R. Morton) Raven Press, New York 1985; Prostaglandins in Clinical Practice (Ed. W.D.Watkins, M.B. Peterson, J.R. Fletcher), Raven Press, New York 1989). V patentních spisech je chráněno i jejich použití do opalovacích krémů a emulzí /Eur. Pat. Appl. No 0 302 147 A1/ a gelů pro lokální léčení vředů a různých hematomů /DOS DE 37 04 825 A1/.

Základní účinná látka prostaglandin řady E obecného vzorce I zvyšuje prokrvení pokožky a podkoží, a tím i výživu tkání následujícím mechanismem: umělé vyvolání časně fáze akutního zánětu má za následek dilataci arteriol a prokapilárních sfinkterů, dochází k dlouhodobé vasodilataci arteriol a venul zvýšené permeability, hromadění leukocytů a současně zvýšení prokrvení kostního svalu v místě aplikace /viz. Karim, S.S.M., a spol. Cardiovasc. Res. 5, 525 /1971/, Dustig, G.J., a spol. Progr. cardiovasc. Dig. 21, 405 /1979/, Nielson, P.E., a spol.: Scand. J.clin.Lab.Invest. 36, 633 /1976/, Ferreira, S.H., a spol.: Prostaglandins 15, 706 /1978/. Zvýšené prokrvení, které způsobuje zvýšené zásobení tkáně kyslíkem, zvýšenou výživu v dané oblasti, rychlejší odplavování katabolických produktů má dále za následek zvýšení obranyschopnosti organismu v místě aplikace.

Nevýhodou přípravků je nestabilita účinné složky a nutnost přípravy vždy před použitím. Široké klinické využívání prostaglandinů řady E je značně omezeno jejich malou stálostí. Při teplotě místnosti se relativně rychle mění a ztrácí tak svoji původní činnost. Přítomnost kyselin nebo basí tento rozklad podstatně urychluje. Mimoto, farmaceutické přípravky obsahující vodu nebo hydrolytické sloučeniny ztrácejí ve většině případů během 24 hodin podstatnou část aktivity. Dobrá stabilita tohoto typu prostaglandinů při  $-20^\circ\text{C}$  u substancí tak i některých roztoků je z praktického hlediska pro běžný provoz nepřijatelná. Rovněž tak roztoky prostaglandinů řady E v bezvodém alkoholu se musí skladovat při nízké teplotě /U.S.Pat. No 3 749 800/, což rovněž představuje značnou překážku k jejich širokému využití v klinické praxi.

V nedávné době bylo popsáno několik látek, které podstatným způsobem stabilizují prostaglandiny řady E jako například triethylcitrát /U.S.Pat. No 4 211 793/, hydroxylované deriváty mastných kyselin /U.S.Pat. No 4 431 833/, polyhydroxysilany /Eur. Pat.Appl. No 0 249 194 A 2/, glyceroltriacetát /Eur.Pat.Appl. No 0 183 237 A 2/, terc.-butanol/freony 115 nebo 114 /Čs.pat. No 191 244/, nebo acetaldehydy /Eur. Pat. Appl. No. 0 063 367 A1/. U těchto látek bylo prokázáno, že zlepšují stabilitu prostaglandinů řady E i v některých lékových formách.

Vyhovující stabilitu farmakologicky účinné látky zajišťuje hydrogel prostaglandinů řady E podle vynálezu, který obsahuje  $1 \cdot 10^{-4}$  až  $1 \cdot 10^{-2}$  % hmot. prostaglandinu řady E obecného vzorce I



kde A značí  $\text{CH}=\text{CH}$  nebo  $\text{CH}_2\text{CH}_2$  skupinu,

R značí n-pentyl, nebo /3-chlorfenoxymethyl- nebo /3-trifluormethylfenoxymethyl- skupinu,

$\text{R}^1$  značí vodík nebo alkyl obsahující 1 až 4 atomy uhlíku,

0,3 až 3 % hmot. basickey reagujících složek, 0,5 až 5 % hmot. gelotvorné složky na basis polymerních sloučenin allylsacharosy a akrylové kyseliny, například carboxymethylenový derivát, Carbamer, Carbopol, 0,2 až 5 % hmot. stabilizační přísady na bázi ortho esterů kyselin nebo esterů polykarboxylových kyselin nebo jejich směsi, 10 až 80 % hmot. hydroxy- a polyhydroxyalkánů pro případě z části ve formě jejich esterů a zbytek do 100 % hmot. je tvořen vodou pro injekce. Výsledné pH hydrogelu podle vynálezu má hodnotu 6,5 až 7,5 s výhodou 6,9 až 7,1. Z hlediska mikrobielní stability lze gel stabilizovat pří-  
davkem 0,05 až 0,5 % hmot. desinfekčních látek.

Při výrobě gelu se jako basickey reagující složky s výhodou používají aminoalkoholy jako triethanolamin, tris-/hydroxymethyl-/methylamin, bis-1,4-/2-hydroxyethyl-/1,4-piperazin nebo 1-/2-hydroxyethyl-/1,4-piperazin. Jako stabilizační přísady se osvědčily ortoestery kyselin, zvláště o-triethylacetát, o-tetraethylkarbonát, a dále estery polykarboxylových kyselin jako citran ethylnatý, jablčnan ethylnatý, vinan ethylnatý a další. Z hydroxyalkanů představují významné zástupce ethanol, propanol, isopropylalkohol a z polyhydroxy sloučenin se zvláště osvědčil glycerol a jeho estery s kyselinou octovou (triacetin), máselnou (tributirin) nebo propylenglykol. Pro případné použití látek s desinfekčními účinky byly s velmi dobrými výsledky testovány estery kyseliny p-hydroxybenzové, a to methylester nebo propylester nebo jejich směsi.

Při výrobě hydrogelů podle vynálezu se postupuje tak, že se v homogenizačním zařízení při teplotě místnosti postupně přidávají gelotvorné složky do části hydroxyalkanu, polyhydroxyalkanu a vody. Do vytvořeného hydrogelu se potom pozvolna přidá roztok žádaného množství účinné substance obecného vzorce I, stabilizační přísady, případně desinfekčního činidla v hydroxyalkanu. K této směsi se potom pozvolna přidá roztok zbytku polyhydroxyalkanu, basickey reagující složky a vody v takovém množství, aby konečné pH farmaceuticky účinného hydrogelu mělo hodnotu 6,5 až 7,5.

Lokální aplikace hydrogelu podle vynálezu umožňuje přímý vstup účinné látky prostaglandinu řady E do cévního řečiště v oblasti, kde potřebujeme jeho účinek, a to v koncentracích, kterých není možné dosáhnout při intravenosním (i.v.) podání ani při kontinuální infuzi. Lokální způsobu podání obchází možnost inaktivace prostaglandinu řady E v plicní tkáni, kde je po intravenosním podání po jednom průchodu inaktivována cca 90 % prostaglandinu, takže z celkově podané dávky po jednom průchodu plicemi je k dispozici jen cca 10 % původní dávky, a to ještě rozptýlené v celkovém objemu krve. Mimoto nelze do organismu dávkovat neúměrně vysoké jednorázové dávky, aniž by došlo k řadě vedlejších nežádoucích účinků, jako průjmy, bolesti hlavy, potíže zažívacího traktu, zvracení, nechutenství, hypotenze a flebitida v místě aplikace.

Farmaceuticky účinný hydrogel podle vynálezu se aplikuje 1 až 4krát denně ve slabé vrstvě. Hydrogel je zvláště výhodný při léčení všech typů vředů, hlubokých exkoriací, po-

pálenin, hematomů a dalších případů, kdy je potřebné zvýšit lokální prokrvení pokožky, podkoží, sliznic a přilehlých tkání, například při hojení kožních štěpů.

Výhody hydrogelu podle vynálezu při aplikaci představuje: snadná manipulace a nanášení, zabraňuje kontaminaci postiženého místa bakteriální florou, zabraňuje hnisání a tím že je dokonale průhledný, umožňuje sledovat postup hojení, lokálně nedráždí ošetřovaná místa. Farmaceuticky účinný hydrogel si uchovává biologickou aktivitu podle podmínek skladování 1 až 3 roky. Další výhodou je jeho snadná příprava ze snadno dostupných substancí a přídavných látek.

Příklady formulace farmaceuticky účinného stabilizovaného hydrogelu prostaglandinů řady E jsou uvedeny v následujících příkladech provedení, které jsou pouze ilustrativní a žádným způsobem neomezují rozsah předmětu vynálezu.

#### Příklad 1

Do homogenisátoru bylo předloženo 50 hmot. dílů glycerolu, 7 hmot. dílů ethanolu, 7 hmot. dílů vody pro injekce a za sterilních podmínek při teplotě 18 až 22 °C bylo přidáno 0,5 hmot. dílů gelotvorné složky (Carbopol 940). Po dokonalém zhomogenizování směsi (cca 2 až 6 hodin) bylo v roztoku 1 hmot. dílu ethanolu přidáno  $1 \cdot 10^{-3}$  hmot. dílů prostaglandinu  $E_2$ , 0,8 hmot. dílu o-triethylacetátu. Nakonec byla přidána směs 25 hmot. dílů glycerolu, 0,7 hmot. dílů triethanolaminu, 0,1 hmot. dílu methylparabenu a zbytek do 100 hmot. dílů byla voda pro injekce. Po dokonalém zhomogenizování směsi byl získán farmaceuticky účinný stabilizovaný hydrogel s pH hodnotou 6,95.

#### Příklad 2

Bylo postupováno jako v příkladu 1, složení hydrogelu

|                     |                              |
|---------------------|------------------------------|
| Prostaglandin $E_2$ | $1 \cdot 10^{-3}$ hmot. dílů |
| isopropylalkohol    | 10,0 hmot. dílů              |
| Carbopol 940        | 0,5 hmot. dílů               |
| triethanolaminu     | 0,7 hmot. dílů               |
| glyceroltriacetát   | 2,5 hmot. dílů               |
| o-triethylacetát    | 1,0 hmot. dílů               |
| glycerol            | 60 hmot. dílů                |
| propylenglykol      | 5,0 hmot. dílů               |
| methylpareben       | 0,1 hmot. dílů               |

zbytek do 100 hmot. dílů je voda pro injekce.

#### Příklad 3

|                     |                              |
|---------------------|------------------------------|
| Prostaglandin $E_1$ | $2 \cdot 10^{-3}$ hmot. dílů |
| glycerol            | 45,0 hmot. dílů              |
| glyceroltriacetát   | 1,5 hmot. dílů               |
| propylenglykol      | 2,5 hmot. dílů               |
| o-triethylacetát    | 2,0 hmot. dílů               |
| triethylcitrát      | 3,5 hmot. dílů               |
| triethanolamin      | 0,6 hmot. dílů               |
| ethanol             | 15,0 hmot. dílů              |
| Carbopol 940        | 0,7 hmot. dílů               |

zbytek do 100 hmot. dílů je voda pro injekce.

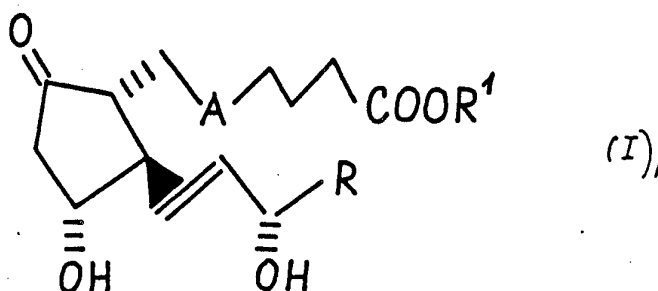
#### Příklad 4

|                                                                                                 |                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| Prostaglandin obecného vzorce I, kde R = /3-chlorfenoxymethyl-,<br>A=CH=CH skupina a $R^1 = OH$ | $2,5 \cdot 10^{-3}$ hmot. dílů |
| propylenglykol                                                                                  | 1,5 hmot. dílů                 |
| pentaerytritol                                                                                  | 3,5 hmot. dílů                 |
| glycerol                                                                                        | 55,0 hmot. dílů                |
| Carbopol 934                                                                                    | 1,0 hmot. dílů                 |
| isopropylalkohol                                                                                | 10,0 hmot. dílů                |
| triethylcitrát                                                                                  | 1,0 hmot. dílů                 |
| o-tetraethylkarbonát                                                                            | 0,5 hmot. dílů                 |
| tris-/hydroxymethyl/methylamin                                                                  | 0,6 hmot. dílů                 |

|                                               |                               |
|-----------------------------------------------|-------------------------------|
| propylpareben                                 | 0,1 hmot. dílů                |
| zbytek do 100 hmot. dílů je voda pro injekce. |                               |
| Příklad 5                                     |                               |
| Prostaglandin E <sub>2</sub>                  | 1.10 <sup>-3</sup> hmot. dílů |
| Carbopol 940                                  | 0,8 hmot. dílů                |
| triethanolamin                                | 0,8 hmot. dílů                |
| propylenglykol                                | 10,0 hmot. dílů               |
| ethanol                                       | 10,0 hmot. dílů               |
| o-triethylacetát                              | 0,2 hmot. dílů                |
| zbytek do 100 hmot. dílů je voda pro injekce. |                               |

## PATENTOVÉ NÁROKY

1. Hydrogel prostaglandinů řady E zvláště pro lokální použití s obsahem hydroxyalkanů a esterů polykarboxylových sloučenin, vyznačený tím, že obsahuje 1.10<sup>-4</sup> až 1.10<sup>-2</sup> % hmot. prostaglandinů řady E obecného vzorce I



kde A značí CH=CH nebo CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> skupinu,

R značí n-pentyl-, /3-chlorfenoxymethyl-, nebo /3-trifluormethylfenoxymethyl skupinu,

R<sup>1</sup> značí vodík a nebo alkyl obsahující 1 až 4 atomy uhlíku popřípadě přerušené jedním atomem kyslíku,

0,3 až 3 % hmot. basickey reagujících složek, 0,5 až 5 % hmot. gelotvorné složky na basis polymerních sloučenin allylsacharosy a akrylové kyseliny, 0,2 až 5 % hmot. stabilizační přísady na basis orthoesterů kyselin nebo esterů polykarboxylových kyselin nebo jejich směsí, 10 až 80 % hmot. hydroxy- a polyhydroxyalkanů popřípadě z části ve formě jejich esterů, přičemž jsou tyto látky do 100 % hmot. doplněny sterilní vodou pro injekce.

2. Hydrogel podle bodu 1, vyznačený tím, že obsahuje 0,05 až 0,5 % hmot. desinfekčních látek.
3. Hydrogel podle bodů 1 až 2, vyznačený tím, že obsahuje 1.10<sup>-3</sup> až 5.10<sup>-3</sup> % hmot. prostaglandinu E<sub>2</sub> obecného vzorce I, kde A je CH=CH, R<sup>1</sup> je H, a R je n-pentyl.
4. Hydrogel podle bodů 1 a 2, vyznačený tím, že obsahuje 5.10<sup>-4</sup> až 5.10<sup>-3</sup> % hmot. prostaglandinu E<sub>1</sub> obecného vzorce I, kde A je CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, R je n-pentyl a R<sup>1</sup> je H.
5. Hydrogel podle bodů 1 a 2, vyznačený tím, že obsahuje 1.10<sup>-3</sup> až 5.10<sup>-3</sup> % hmot. methylesteru prostaglandinu E<sub>2</sub> obecného vzorce I, kde A je CH=CH, R je n-pentyl, R<sup>1</sup> je CH<sub>3</sub>.
6. Hydrogel podle bodů 1 až 5, vyznačený tím, že obsahuje jako basickey reagující složky aminosloučeniny rozpustné v hydrogelu jako například triethanolamin, tris-/hydroxymethyl/

- methyamin, 1,4-/2-hydroxyethyl/-1,4-piperazin.
7. Hydrogel podle bodů 1 až 6, vyznačený tím, že se jako gelotvorná složka použije Carboxypolymethylenový derivát v množství 0,5 až 0,9 % hmot.
  8. Hydrogel podle bodů 1 až 7, vyznačený tím, že použité hydroxyalkány obsahují 2 až 4 atomy uhlíku, například ethanol, 2-propanol.
  9. Hydrogel podle bodů 1 až 8, vyznačený tím, že se jako polyhydroxyalkany použijí sloučeniny s obsahem 3 až 4 atomů uhlíku a 2 až 4 hydroxylovými skupinami, například glycerol nebo propylenglykol.
  10. Hydrogel podle bodů 1 až 9, vyznačený tím, že se jako estery polyhydroxyalkanů použijí estery nižších mastných kyselin obsahujících 2 až 4 atomy uhlíku jako například glyceroltriacetát nebo glyceroltributyrát.
  11. Hydrogel podle bodů 1 až 10, vyznačený tím, že se jako esterů polykarboxylových kyselin použijí alkylestery s počtem uhlíků 2 až 4, například od kyseliny citronové, jablečné nebo vinné.
  12. Hydrogel podle bodů 1 až 11, vyznačený tím, že se jako desinfekční látky použijí estery kyseliny p-hydroxybenzoové například methylester, propylester nebo jejich směsi.