

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLUVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2001-1908**
(22) Přihlášeno: **01.12.1999**
(30) Právo přednosti: **03.12.1998 GB 9826656**
(40) Zveřejněno: **12.09.2001**
(Věstník č. 9/2001)
(47) Uděleno: **25.11.2009**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **06.01.2010**
(Věstník č. 1/2010)
(86) PCT číslo: **PCT/EP1999/009351**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2000/032234**

(11) Číslo dokumentu:

301 295

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:
A61K 47/44 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:
EP 0423714; EP 0474714; WO 9613249.

(73) Majitel patentu:
NOVARTIS AG, Basel, CH
(72) Původce:
Kriwet Katrin, Grenzach-Wyhlen, DE
Ledergerber Dorothea, Lörrach, DE
Riedl Jutta, Grenzach, DE
(74) Zástupce:
Ing. Jan Kubát, Přístavní 24, Praha 7, 17000

(54) Název vynálezu:
Topické prostředky obsahující askomyciny

(57) Anotace:
Je popsán prostředek pro topickou aplikaci, který obsahuje askomycin a nosné vehikulum obsahující činidlo pro zadržetí vody ve vnější vrstvě kůže a činidlo pro zamezení odpařování vody z kůže.

CZ 301295 B6

Topické prostředky obsahující askomyciny

Oblast techniky

Vynález se týká topických prostředků obsahujících askomyciny pro léčbu kožních nemocí, např. subakutních a chronických zánětlivých a hyperproliferativních onemocnění kůže, např. atopické dermatitidy, vitiliga, psoriasis, lichenifikovaných kožních chorob, např. lichen planus, lichenifikované formy atopické dermatitidy.

Dosavadní stav techniky

Askomyciny mají řadu užitečných účinků, např. imunosupresi, a mohou být aplikovány topicky. Askomyciny však působily mimo jiné pro své fyzikálně chemické vlastnosti, např. vysokou molekulovou hmotnost a lipofilnost, problémy pro topickou aplikaci.

Léčba kožních chorob je spojena s potížemi, zejména v případě lichenifikovaných kožních chorob, např. psoriasis, kde je kůže hyperproliferovaná a funkce kožní bariéry a složení lipidů kůže mohly být změněny. Zejména působí potíže topické prostředky, které obsahují askomycin, pro použití u lichenifikovaných kožních chorob, např. psoriasis.

Podstata vynálezu

Po důkladném testování bylo nyní neočekávaně zjištěno, že prostředky podle vynálezu slouží ke zvýšení penetrace aktivního činidla lidskou kůží, např. pro léčbu lichenifikovaných kožních chorob, např. psoriasis. Tyto prostředky mají jiné zvláště zajímavé vlastnosti, např. jsou snadno aplikovány na velké plochy kůže a jsou stabilní.

Podle jednoho význaku je předmětem vynálezu prostředek pro topickou aplikaci askomycinu, který obsahuje nosné vehikulum obsahující

(i) činidlo pro zadržení vody ve vnější vrstvě kůže a

(ii) činidlo pro zamezení odpařování vody z kůže.

Askomycin je dále uváděn jako aktivní činidlo. Pod pojmem askomycin je třeba rozumět askomycin samotný nebo jeho derivát, antagonistu, agonistu nebo analog, např. sloučenina třídy FK 506.

FK 506 je známé makrolidové antibiotikum, které je produkováno *Streptomyces tsukubaensis* č. 9993. Je také silným imunosupresivem. Struktura FK 506 je uvedena v příloze k Merckovu Indexu, 11. vydání jako položka A5. Způsoby přípravy FK 506 jsou popsány v EP 184 162.

Pod pojmem „sloučenina třídy FK 506“ je třeba rozumět samotný FK 506 nebo jeho derivát, antagonistu, agonistu nebo analog, který si zachovává základní strukturu a moduluje nejméně jednu z biologických vlastností (například imunologické vlastnosti) FK 506. Je znám velký počet sloučenin třídy FK 506. Tyto sloučeniny jsou popsány například v EP 184 162, EP 315 978, EP 323 042, EP 423 714, EP 427 680, EP 465 426, EP 474 126, WO 91/13889, WO 91/19495, EP 484 936, EP 532 088, EP 532 089, EP 569 337, EP 626 385, WO 93/5059 a podobně.

Je též známo (například z EP 315 978 a EP 474 126), že deriváty askomycinu, jako například makrolaktamové sloučeniny třídy FK 506 jsou zvláště užitečné při topické léčbě zánětlivých a hyperproliferativních kožních chorob a kožních projevu imunologicky ovlivněných chorob.

Tak například deriváty askomycinu vhodné pro použití podle vynálezu zahrnují

FK 506, 33-epichlor-33-desoxyaskomycin popsáný v příkladu 66a v EP 427 680 (dále uváděný jako sloučenina A),

((1E-(1R,3R,4R))1R,4S,5R,6S,9R,10E,13S,15S,16R,17S,19S,20S)-9-ethyl-6,16,20-trihydroxy-4-(2-(4-hydroxy-3-methoxycyklohexyl)-1-methylvinyl)-15,17-dimethoxy-5,11,13,19-tetramethyl-3-oxa-22-azatricyklo(18.6.1.0(1,22))heptakos-10-en-2,8,21,27-tetraon, popsáný v příkladech 6d a 71 v EP 569 337 (dále uváděný jako sloučenina B) a

(1R,5Z,9S,12S-(1E-(1R,3R,4R)),13R,14S,17R,18E,21S,23S,24R,25S,27R)-17-ethyl-1,14-dihydroxy-12-(2-(4-hydroxy-3-methoxycyklohexyl)-1-methylvinyl)-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo(22.3.1.0(4,9))oktakosa-5,18-dien-2,3,10,16-tetraon, známý též jako 5,6-dehydroaskomycin, který je popsáný v příkladu 8 v EP 626 385 (dále uváděný jako sloučenina C),

imidazolymethoxyaskomycin, popsáný v příkladu 1 a jako sloučenina vzorce I ve WO 97/08182 (dále uváděný jako sloučenina D),

32-O-1-(1-hydroxyethylindol-5-yl)askomycin, známý též jako Indolyl-ASC nebo L-732 531, který je popsáný v Transplantation 65 (1998) 10 až 18, 18 až 26, na straně 11, obrázek 1 (dále uváděný jako sloučenina E) a

(32-deoxy-32-epi-N1-tetrazolyl)askomycin, známý též jako ABT-281, který je popsáný v J. Inv. Derm. 112 (květen 1999), 729 až 738, na straně 730, obrázek 1 (dále uváděný jako sloučenina F).

FK 506, sloučeniny A, B, C, D, E a F jsou výhodné askomyciny, zvláště výhodné jsou sloučeniny A, B a C, zejména sloučenina A.

Aktivní látka je např. přítomna v prostředcích podle vynálezu v množství od 0,05 do 3 % hmotnostních, např. od 0,1 do 2 % hmotnostních, například od 0,4 do 1 % hmotnostního, vztaženo na celkovou, hmotnost prostředku podle vynálezu.

Aktivní látka může být rozpuštěna, např. částečně rozpuštěna ve vehikulu. Podle dalšího význaku může být účinná látka v suspenzi, např. částečně v suspenzi ve vehikulu. S výhodou je účinná látka částečně rozpuštěna ve vehikulu.

S výhodou může být aktivní látka použita v mikronizované formě. Suspenze může obsahovat částice askomycinu o průměru od 5, např. od 10 asi do 90, s výhodou asi do 25 mikrometrů. Částice askomycinu mohou být vyrobeny obvyklým způsobem, např. drcením nebo mletím.

Popřípadě mohou být přítomny další aktivní látky.

Nosné vehikulum obsahuje činidla pro zadržení vody ve vnější vrstvě kůže, např. zvlhčovače.

Pod pojmem „činidlo pro zadržení vody ve vnější vrstvě kůže“ je třeba rozumět např. farmaceuticky přijatelný zvlhčovač schopný např. penetrovat a zůstat ve vnější vrstvě kůže, např. stratum corneum, a např. absorbovat, udržovat a zadržovat vlhkost, aby se zvýšil obsah vlhkosti kůže.

Činidla pro zadržení vody ve vnější vrstvě kůže, např. zvlhčovače, které jsou popsány např. v Dermatika, vyd. R. Nieder, J. Ziegenmayer, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart 1992, str. 271 až 272, mohou být zvoleny ze skupiny zahrnující

- 5 i) močovinu, např. močovinu a její deriváty, např. monoacetylmočovinu, 1-dodecylmočovinu, 1,3-didodecylmočovinu, 1,3-difenylmočovinu nebo cyklické deriváty močoviny, např. 1-methyl-4-imidazolin-2-on-3-methylendekanoat. Močovina se může získat na komerční bázi např. od firmy Merck, Německo,
- 10 ii) anorganickou sůl, např. chlorid sodný, který je např. známý a komerčně dostupný např. u firmy Merck, Německo a
- 15 iii) karboxylovou kyselinu, např. monokarboxylovou kyselinu nebo cyklickou karboxylovou kyselinu, její soli a deriváty. Zejména výhodné jsou např. mléčná kyselina, glykolová kyselina, sodná nebo/a amonná sůl mléčné kyseliny, např. mléčnan sodný, který je např. známý a komerčně dostupný u firmy Merck, Německo, sodná nebo/a amonná sůl glykolové kyseliny, laktamid, laktamidopropyltriamoniumchlorid, kokoyllaktylat sodný, 2-pyrrolidon-5-karboxylat, sodná nebo/a vápenatá sůl 2-pyrrolidon-5-karboxylatu, např. 2-pyrrolidon-5-karboxylat sodný, který je např. známý a komerčně dostupný pod názvem Sodium PCA u firmy A+E Connock, Velká Británie, deriváty aminokyselin 2-pyrrolidon-5-karboxylatu, např. lysin nebo arginin, nebo acylestery, které obsahují 1 až 30, např. 3 až 18, atomů uhlíku v řetězci, který je rozvětvený nebo nerozvětvený, např. laurat 2-pyrrolidon-5-karboxylové kyseliny (Fiedler, R.P. „Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete“, Editio Cantor Verlag Aulendorf, 4. revidované a rozšířené vydání (1996), 1, str. 720, 2, str. 1013 až 1017, 2, str. 1303).

Mohou být též použity jejich směsi.

- 25 Nosné vehikulum obsahuje s výhodou močovinu, např. močovinu samotnou nebo její deriváty, např. monoacetylmočovinu, 1-dodecylmočovinu, 1,3-didodecylmočovinu, 1,3-difenylmočovinu nebo cyklické deriváty močoviny, např. 1-methyl-4-imidazolin-2-on-3-methylendekanoat. Zvláště výhodná je močovina samotná.
- 30 Činidlo pro zadržení vody ve vnější vrstvě kůže, např. močovina, může být přítomno v množství od 0,1 asi do 20 %, např. od 1 asi do 15 %, s výhodou asi 5 % hmotnostních, vztaženo na celkovou hmotnost prostředku podle vynálezu. Činidla pro zadržení vody ve vnější vrstvě kůže mohou být suspendována nebo dispergována ve vehikulu. Mohou být použita v mikronizované nebo nemikronizované formě. Zejména výhodná je mikronizovaná forma. Suspenze nebo disperze
- 35 může obsahovat částice, např. močoviny o průměru od 5, např. od 10 asi do 90, s výhodou asi do 25 mikrometrů. Nemikronizované částice mohou mít velikost stejnou nebo menší nežli 500 mikrometru. Částice močoviny mohou být vyrobeny obvyklým způsobem, např. drcením nebo mletím.
- 40 Askomycin a činidlo pro zadržení vody ve vnější vrstvě kůže jsou přítomny s výhodou v hmotnostním poměru 0,05 do 3:0,1 do 20, výhodněji v hmotnostním poměru 0,1 do 2:5 do 15, ještě výhodněji v hmotnostním poměru 0,4 do 1 : asi 5.
- 45 Nosné vehikulum obsahuje dále činidla k zamezení odpařování vody z kůže, např. uhlovodíky. Uhlovodíky mohou být zvoleny ze skupiny zahrnující
- i) petrolatum, např. bílé petrolatum, které je např. známé a komerčně dostupné např. u firmy Mineral Chemie AG, Německo,
- 50 ii) kapalný parafin, který je např. známý a komerčně dostupný např. u Mobil BP Oiltech, Švýcarsko,
- iii) tuhý parafin nebo mikrokrystallický vosk, např. který je známý a komerčně dostupný pod obchodním názvem Esma[®]M u firmy Schlüter, Německo a

- iv) reakční produkt parařinu a polyethyleny, např. polyethylen, který má molekulovou hmotnost od 10 000 asi do 400 000 daltonů, např. 21 000 daltonů, který je např. známý pod názvem Hydrophobes Basisgel DAC a je komerčně dostupný pod obchodním názvem Plastibase^R, např. od firmy Hansen und Rosenthal, Německo (Fiedler, H.P., viz shora uvedená citace, str. 1 198)

Mohou být použity také směsi.

Uhlovodíky mohou být přítomny v množství od 70 asi do 95 %, s výhodou od 75 asi do 90 %, výhodněji asi 85 % hmotnostních, vztaheno na celkovou hmotnost prostředku podle vynálezu.

Množství a typ uhlovodíku v prostředku podle vynálezu závisí od požadované viskozity prostředku, jak je to obvyklé.

S výhodou je askomycin a uhlovodík přítomen v hmotnostním poměru 0,05 do 3:70 do 95, výhodněji v hmotnostním poměru 0,1 do 2:75 do 90, ještě výhodněji v hmotnostním poměru 0,4 do 1 : asi 85.

Podle jiného význaku je předmětem vynálezu shora definovaný prostředek, který obsahuje

- (i) močovinu, anorganickou sůl nebo karboxylovou kyselinu a
- (ii) uhlovodík.

Pod pojmem „karboxylová kyselina“ je třeba rozumět monokarboxylovou kyselinu nebo cyklickou karboxylovou kyselinu, jejich soli a deriváty, např. které jsou definovány shora. Pod pojmem „močovina“ je třeba rozumět močovinu samotnou nebo její derivát, například jaký je definován shora.

Podle jiného význaku je předmětem vynálezu shora definovaný prostředek, obsahující nosné vehikulum, které dále obsahuje

- (iii) kapalné prostředky, např. lipofilní rozpouštědla nebo/a polární rozpouštědla pro solubilizaci askomycinu.

Lipofilní rozpouštědla mohou být zvolena ze skupiny zahrnující

- i) kapalné vosky, např. přírodní, syntetické, polosyntetické nebo emulgační vosky. S výhodou může být použit isopropylmyristat, např. jaký je známý a komerčně dostupný od firmy Henkel, Německo, oleylerukat, např. jaký je známý a komerčně dostupný pod obchodním jménem Cetiol^R J600 např. od firmy Henkel, Německo, diisopropyladipat, který je např. známý a komerčně dostupný pod obchodním názvem Isopat^R 1794 např. od firmy Dargoco, Německo, nebo/a oleyloleat, který je např. známý a komerčně dostupný pod obchodním názvem Cetiol^R např. od firmy Henkel, Německo,
- ii) kapalné mastné alkoholy, nasycené nebo/a nenasycené, rozvětvené nebo/a nerozvětvené, které obsahují např. 8 až 24 atomů uhlíku v řetězci. S výhodou může být použit oleylalkohol, např. který je známý a komerčně dostupný pod obchodním názvem HD Eutanol^R např. od firmy Henkel, Německo,
- iii) mastné kyseliny, nasycené nebo/a nenasycené, rozvětvené nebo/a nerozvětvené, které obsahují 8 až 24 atomů uhlíku v řetězci, např. olejovou kyselinu nebo/a laurovou kyselinu, a
- iv) mastné oleje obsahující např. mono-, di- a triglyceridy, které obsahují mastné kyseliny s 8 až 24 atomy uhlíku, např. triglycerid mastné kyseliny se středním řetězcem, např.

Miglyol^R812. Miglyol^R812 je frakcionovaný kokosový olej, který obsahuje triglyceridy kaprylové–kaprinové kyseliny a který má molekulovou hmotnost asi 520 daltonů. Složení mastných kyselin = C₆ max. asi 3 %, C₈ asi 50 až 65 %, C₁₀ asi 30 až 45 %, C₁₂ max. 5 %, číslo kyselosti asi 0,1, číslo zmydelnění asi 330 až 345, jodové číslo max. 1. Miglyol^R812 je komerčně dostupný např. od firmy Hüls Chemie AG, Německo.

Polární rozpouštědla mohou být zvolena ze skupiny zahrnující

- i) glykoly, např. glycerol, propylenglykol, butylenglykol, hexylenglykol. Propylenglykol je možno komerčně získat např. od firmy Dow Chemical,
- ii) alkoholy, které např. obsahují 1 až 7 atomů uhlíku v řetězci, který je rozvětvený nebo/a nerozvětvený, např. isopropanol,
- iii) dimethylisobutylid, který je např. známý a komerčně dostupný pod obchodním názvem Arlasolve^R DMBI od ICI, Německo a
- iv) propylenkarbonát.

Kapalný prostředek pro solubilizaci askomycinu může být tvořen jednou komponentou nebo směsí komponent. S výhodou může kapalným prostředkem být isopropylmyristat. Kapalný prostředek může být přítomen v množství od 1 do 20 %, s výhodou od 2 do 15 %, výhodněji v množství asi 5 % hmotnostních, vztaheno na celkovou hmotnost prostředku podle vynálezu.

Prostředek podle vynálezu je s výhodou ve formě masti neobsahující žádnou přidanou vodu, obsahující např. méně než 5 nebo 2 % vody.

Kapalný prostředek může sloužit k částečnému rozpuštění aktivního činidla. Typicky je rozpuštěno 1 až 5 % aktivního činidla. S výhodou se získá nasycený roztok aktivního činidla v prostředku podle vynálezu.

S výhodou jsou askomycin a kapalný prostředek přítomny v hmotnostním poměru 0,05 do 3:1 do 15, výhodněji v hmotnostním poměru 0,1 do 2:2 do 10, ještě výhodněji v hmotnostním poměru 0,4 do 1 : asi 5.

S výhodou jsou askomycin, močovina, uhlovodík a kapalný prostředek, pokud jsou v prostředku podle vynálezu obsaženy, přítomny v hmotnostním poměru 0,05 do 3 : 0,1 do 20 : 95 : 1 do 15, výhodněji v hmotnostním poměru 0,1 do 2 : 5 do 15 : 75 do 90 : 2 do 10, ještě výhodněji v hmotnostním poměru 0,4 do 1 : asi 5 : asi 85 : asi 5.

Komponenty nosného vehikula je možno nalézt ve Fiedler, H.P., viz shora uvedená citace.

Prostředky podle vynálezu mohou být bezvodé nebo v podstatě bezvodé. Tyto prostředky však mohou obsahovat vodu, např. v množství od 0 asi do 10 %, vztaheno na celkovou hmotnost prostředku, např. od 0,5 do 5 %, např. od 1 do 3 %. Prostředky podle vynálezu mohou být s výhodou bezvodé.

Prostředky podle vynálezu jsou s výhodou ve formě masti.

Popřípadě mohou být přidány stabilizátory k zamezení degradace močoviny, např. alantoin, acetylgllycerid, ester propionové kyseliny, taurin, kolagen, hydrolyzát kolagenu, soli aminokyselin, diethanolamin monoalkylfosfátu, triacetin, mléčná kyselina, polysacharidy, chelatační činidla, např. kyselina citronová nebo ethylendiamintetraoctová kyselina (EDTA), popsána např. ve Fiedler, H.P. (viz shora uvedená citace, 1, str. 737).

Jako vhodné mohou být přidány další komponenty, např. konzervační činidla, „např. inhibitory růstu mikroorganismů a antioxidanty, jako benzylalkohol, butylhydroxytoluen, askorbylpalmitat, disířičan sodný, butylhydroxyanisol, propyl-p-hydroxybenzoat, methyl-p-hydroxybenzoat, sorbová kyselina, chlorkresol a tokoferol. Konzervační činidla a antioxidanty jsou s výhodou přítomny v množství asi 0,01 až 2,5 % hmotnostních, vztaženo na celkovou hmotnost prostředku podle vynálezu.

Popřípadě mohou být přítomna modifikační činidla pro úpravu pH na hodnotu 4 až 6 přidáním farmaceuticky přijatelného pufru. Pro zamezení iritace kůže je pH o hodnotě mezi 4 a 6 žádoucí.

Prostředky podle vynálezu mohou obsahovat dále zahušťovadla, např. za účelem stabilizace prostředků, např.

- i) tuhé alkoholy, které mají řetězec s 12 až 24 atomy uhlíku, např. cetylalkohol nebo/a stearylalkohol. Cetylalkohol a stearylalkohol je možno získat na komerční bázi např. pod obchodními názvy Lorol[®]C16 a Lorol[®]C18 od firmy Henkel, Německo,
- ii) tuhé kyseliny, které obsahují řetězec s 12 až 24 atomy uhlíku, např. stearovou kyselinu a její soli, např. stearat hlinitý nebo hořečnatý,
- iii) estery, např. tuhé estery glycerolu, např. mono-, di- nebo triestery, např. glycerolmonostearat nebo/a hydrogenovaný ricinový olej. Monostearat glycerolu je možno získat pod obchodním názvem Atmul[®] 84K na komerční bázi od firmy ICI, Německo,
- iv) estery, např. tuhé estery, propylenglykolu, např. mono- nebo di-estery, např. propylen-glykolmonoolat,
- v) anorganická zahušťovadla, např. síran hořečnatý, bentonit nebo křemičitany zahrnující hydrofilní produkty oxidu křemičitého, např. alkylované, například methylované, silikagely, zejména známé koloidní produkty oxidu křemičitého, které jsou komerčně dostupné pod obchodním názvem Aerosil, např. Aerosil[®] 200, Aerosil[®] R812 nebo Aerosil[®]R 972, např. u firmy Degussa, Německo (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2. vydání, vydavatelé A. Wade a P.J. Weller (1994), společná publikace American Pharmaceutical Association, Washington, USA a The Pharmaceutical Press, Londýn, strany 424 až 427).
- vi) tuhé vosky, např. včelí vosk nebo karnaubský vosk, a
- vii) esterifikované sloučeniny mastných kyselin a mastných alkoholů. Mohou zahrnovat esterifikované sloučeniny mastné kyseliny, která obsahuje např. řetězec s 12 až 24 atomy uhlíku, nasycený nebo nenasycený, a primárního alkoholu, který obsahuje řetězec např. s 12 až 24 atomy uhlíku např. cetylpalmitatu.

Zahušťovadla jsou s výhodou přítomna v množství asi od 1 % až do 30 %, např. asi od 2 % až do 10 % hmotnostních, vztaženo na celkovou hmotnost prostředku podle vynálezu.

Prostředky podle vynálezu mohou dále obsahovat emulgátory, např.

- i) estery mastných kyselin s polyoxyethylensorbitanem, například mono- a tri-lauryl, palmityl, stearyl a oleylestery známého typu, které jsou dostupné komerčně pod obchodním názvem Tween[®] (Fiedler, viz citace shora, str. 1 615 a následující), které zahrnují produkty Tween[®]

20 (polyoxyethylen(20)sorbitanmonolaurat),

21 (polyoxyethylen(4)sorbitanmonolaurat)

40 (polyoxyethylen(20)sorbitanmonopalmitat),

- 60 (polyoxyethylen(20)sorbitanmonostearat),
65 (polyoxyethylen(20)sorbitantristearat),
80 (polyoxyethylen(20)sorbitanmonooleat)
81 (polyoxyethylen(5)sorbitanmonooleat),
85 (polyoxyethylen(20)sorbitantrioleat).

Zejména výhodné produkty této třídy jsou Tween^R 60 a Tween^R 65.

- ii) Estery mastných kyselin se sorbitanem, např. monoestery mastných kyselin, obsahujících 12 až 18 atomů uhlíku, se sorbitanem nebo triestery mastných kyselin, obsahujících 12 až 18 atomů uhlíku, se sorbitanem, které jsou známé a komerčně dostupné pod ochrannou známkou Span^R nebo Arlacel^R. Zejména výhodné jsou produkty Arlacel^R 83 (sorbitansesquioleat), které je možno získat od firmy ICI, Německo, nebo Span^R 60 (sorbitanmonostearát) (Fiedler, viz shora uvedená citace, 2, str. 1430, Handbook of Pharmaceutical Excipients, viz shora uvedená citace, strana 473).
- iii) Polyoxyethylenalkylethery, např. polyoxyethylenglykolethery alkoholů obsahujících 12 až 18 atomů uhlíku, např. polyoxyl 2-, 10- nebo 20-cetyether nebo polyoxyl 4- nebo 23-laurylether nebo polyoxyl 2-, 10- nebo 20-oleylether nebo polyoxyl 2-, 10-, 20- nebo 100-stearylether, které jsou známé a komerčně dostupné pod obchodním názvem Brij^R od firmy ICI, Německo. Zejména výhodný produkt této třídy je např. Brij^R 30 (polyoxyl 4 laurylether) nebo Brij^R 72 (polyoxyl 2 stearylether) (Fiedler, viz shora uvedená citace, 1, str. 259, Handbook of Pharmaceutical Excipients, viz shora uvedená citace, strana 367).
- iv) Estery mastných kyselin, například estery stearové kyseliny s polyethylenem známého typu a komerčně dostupné pod obchodním názvem Myrj^R (Fiedler, viz shora uvedená citace, 2, str. 1042, Handbook of Pharmaceutical Excipients, viz shora uvedená citace, strana 379). Zvláště výhodný produkt této třídy je Myrj^R 52 (polyoxyethylen 40 stearat), který má D²⁵ asi 1.1, teplotu tání asi 40 až 44 °C, hodnotu HLB asi 16.9, číslo kyselosti asi 0 až 1 a číslo zmýdelnění asi 25 až 35.
- v) Estery sacharosy, např. estery sacharosy s mastnými kyselinami. Mastné kyseliny mohou být nasycené nebo nenasycené nebo jejich směs. Zejména vhodné jsou mono- nebo diestery sacharidu a mastné kyseliny, zejména ve vodě rozpustné mono- a diestery sacharidu a mastné kyseliny, které obsahují 6 až 18 atomů uhlíku. Zvláště vhodné jsou mono- nebo diestery sacharidu a kapronové kyseliny (C₆), kaprylové kyseliny (C₈), kaprinové kyseliny (C₁₀), laurové kyseliny (C₁₂), myristové kyseliny (C₁₄), palmitové kyseliny (C₁₆), Oleové kyseliny (C₁₈), ricinolejové kyseliny (C₁₈) a 12-hydroxystearové kyseliny (C₁₈), např. distearit sacharosy, který je např. známý a obchodně dosažitelný pod obchodním názvem Sucro Ester^R 7 u firmy Gattefossé, Francie.
- vi) Emulgátory silikonů, např. laurylmethikonkopolyol, např. který je známý a komerčně dostupný pod obchodním názvem Emulsifier^R 10 u firmy Dow Corning, nebo směs cetyl-dimethikonkopolyolu, polyglyceryl-4-isostearatu a hexyllauratu, např. který je známý a komerčně dostupný pod obchodním názvem Abil^R WE-09 u firmy Goldschmidt.
- vii) Fosfolipidy, zejména lecithiny (Fiedler, H.P., „Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete“, vyd. Cantor Verlag Aulendorf, Aulendorf, 4. revidované a rozšířené vydání (1996), sv. 2, str. 910, 1 184). Lecithiny vhodné, použití v prostředcích podle vynálezu zahrnují vaječné lecithiny nebo sojové lecithiny, zejména sojové lecithiny, např. ty které jsou známé a komerčně dosažitelné pod obchodním názvem Phospholipon^R 80 od firmy Rhone Poulenc Rorer. Phospholipon^R 80 je fosfolipidová frakce asi se 76 % fosfatidylcholinu, asi 8 % fosfatidové kyseliny, asi 4 % fosfatidylethanolaminu a asi 9 % jiných lipidů (informace výrobce).

viii) Lanolin, např. bezvodý lanolin (Fiedler, H.P., viz shora uvedená citace, 2, str. 896).

5 Je třeba uvést, že emulgátory mohou být komplexní směsi obsahující vedlejší produkty nebo nezreagované výchozí produkty použité při jejich přípravě, např. emulgátory vyrobené polyoxyethylací mohou obsahovat jiný vedlejší produkt, např. polyethylenglykol.

Prostředky podle vynálezu, které obsahují dodatečně emulgátory, mohou být zvláště vhodné, pokud je žádoucí, aby se snadno smyly z kůže.

10

Prostředky podle vynálezu mohou dále popřípadě obsahovat např. parfémy nebo/a barviva.

15 Prostředky podle vynálezu jsou užitečné při léčbě subakutních a chronických zánětlivých a hyperproliferativních kožních onemocnění a kožních projevů imunologicky ovlivněných chorob. Jako příklady takových chorob je možno uvést psoriasis, atopickou dermatitidu, kontaktní dermatitidu a dále exzematózní dermatitidu, seboroickou dermatitidu, lichen planus, lichenifikovanou formu atopické dermatitidy, vitiligo, pemfigus, bullosní pemfigoid, epidermolysis bullosa, urtikárii, angioedém, vaskulitidu, erythem, kožní eozinofilii, lupus erythematoses a alopecii areatu.

20

Podle jiného význaku je předmětem vynálezu shora definovaný prostředek pro použití při léčbě zánětlivých a hyperproliferativních kožních onemocnění a kožních projevů imunologicky ovlivněných nemocí.

25

Podle jiného význaku vynálezu je předmětem vynálezu způsob léčby zánětlivých a hyperproliferativních nemocí kůže a kožních projevů imunologicky ovlivněných nemocí, který spočívá v aplikaci shora definovaného prostředku na kůži pacienta, který jej potřebuje.

30

Podle jiného význaku je předmětem vynálezu použití shora definovaného prostředku při přípravě léčiva pro aplikaci na kůži pacienta, který to potřebuje.

35

Podle ještě jiného význaku je předmětem vynálezu použití shora definovaného prostředku při přípravě léčiva pro léčbu zánětlivých a hyperproliferativních kožních chorob a kožních projevů imunologicky ovlivněných nemocí.

Podle ještě jiného význaku vynálezu je předmětem vynálezu použití shora definovaného nosného vehikulu k urychlení penetrace askomycinu lidskou kůží.

40

Nosné vehikulum může být ve formě masti.

Prostředky podle vynálezu mohou být připraveny obvyklým způsobem zpracováním komponent na farmaceutický prostředek.

45

Například se může získat prostředek podle vynálezu suspendováním askomycinu a močoviny ve směsi kapalných uhlovodíků a lipofilního nebo polárního rozpouštědla. Tuhé uhlovodíky se mohou vmístit do suspenze obvyklým způsobem. Alternativně se prostředek podle vynálezu může získat suspendováním askomycinu a močoviny ve směsi kapalných uhlovodíků, tuhých uhlovodíků a rozpouštědla jako obvykle. Jiné, např. obvyklé pomocné látky se mohou přidat ve vhodnou dobu.

50

Účinnost prostředků podle vynálezu je možno sledovat v standardních klinických testech, jako například, v testu níže uvedeném.

Reprezentativní klinický pokus se provádí následovně:

55

Na pacientech s chronickou psoriasou skvrnitého typu se provede randomizovaná, dvojité slepá, vehikulem kontrolovaná studie použitím prostředku podle vynálezu v dávce 0,1 až 2 % hmotnostních (vztaženo na celkovou hmotnost prostředku podle vynálezu) aktivního činidla např. na 10 cm², což odpovídá dávce asi 0,1 až 1 mg/cm², a popřípadě 0,005 % kalcipotriolové masti nebo/a 0,05% klobetasol-17-propionátové masti jako pozitivní kontroly. Celkem je prostředek podle vynálezu aplikován 16 až 26 pacientům dvakrát denně po tři týdny. Terapeutický účinek na erythema, ztvrdnutí a šupinatění se vyhodnocuje pro každý ze tří klinických znaků. Kromě toho doba do parciální clearance se posuzuje jako účinnost. Zaznamenají se lokální tolerabilita studovaných medikací a rutinní bezpečnostní parametry včetně hematologie a klinické chemie.

Bylo zjištěno, že prostředky podle vynálezu jsou účinné bez zakrytí technickými prostředky, např. Finnovou komorovou technikou, např. za podmínek otevřené aplikace.

Přesné množství askomycinu a prostředku podle vynálezu, které má být aplikováno, závisí na různých faktorech, například na požadované délce léčby a rychlosti uvolnění askomycinu. Vyhovujících výsledků se dosáhne u větších savců, např. u lidí, při lokální aplikaci na plochu, která má být léčena, použitím 0,1 až 2 % hmotnostních, s výhodou 1 % hmotnostního, koncentrace askomycinu jednou nebo vícekrát za den (například 2 až 5 krát za den). Obecně řečeno, prostředky podle vynálezu mohou být aplikovány na plochy kůže tak malé jako 1 cm² až tak velké jako 1 m². Množství aplikovaného askomycinu činí 0,001 mg/cm² až asi do 3 mg/cm², např. od 0,1 mg/cm² až asi do 1 mg/cm².

Účinnost prostředku podle vynálezu může být zejména sledována v standardních klinických testech jako je test uvedený v příkladu 1 níže za použití koncentrace 0,1 až 2 % hmotnostních (vztaženo na celkovou hmotnost prostředku podle vynálezu) aktivního činidla.

O prostředku z příkladu i bylo zjištěno, že je účinný při psoriase.

Prostředky podle vynálezu jsou dobře snášeny na kůži. Použitím prostředků podle vynálezu je možno dosáhnout dobré penetrace do kůže a dobrých rychlostí průniku.

Prostředky podle vynálezu mají výhodu malého počtu komponent, dají se jednoduše připravit a jsou dobře snášeny na lidské kůži.

Příklady provedení vynálezu

Následující příklady ilustrují vynález.

Příklad 1.1

Připraví se mast následujícího složení (množství v g)

Sloučenina A	1
Močovina	10
Petrolatum	39
Vosk, mikrokrytalický	10
Parafin, tekutý	35
Isopropylmyristat	5
Celkem	<u>100</u>

Prostředek se připraví suspendováním sloučeniny A v kapalném parafinu a isopropylmyristatu a zahřátím asi na 70 °C. Bílé petrolatum a mikrokrystalický vosk se zahřejí asi na 85 °C, ochladí se asi na 70 °C a pomalu se přidají k askomycinové směsi. Prostředek se pak ochladí na teplotu místnosti. Vytvoří se mast.

5

Léčeno bylo celkem 20 pacientů po dobu tří týdnů. Pro každý ze tří klinických příznaků byl vyhodnocen terapeutický účinek na erythem, ztvrdnutí a šupinatění. Dále byla pro hodnocení účinnosti použita doba do parciální clearance. Byla zaznamenána lokální tolerabilita studovaných medikací a rutinní bezpečnostní parametry, včetně hematologie a klinické chemie.

10

Složení podle příkladu 1 bylo účinné. Lokální tolerabilita testovaných medikací byla dobrá a nebyly pozorovány žádné systémové vedlejší účinky.

15 **Příklad 1.2**

Byla připravena mast stejného složení jako v příkladu 1.

20

Prostředek se připraví zahřátím kapalného parafinu, mikrokrystalického vosku, bílého petrolata a isopropylmyristatu asi na 85 °C, ochlazením asi na 70 °C a suspendováním sloučeniny A a močoviny v získané směsi. Prostředek se pak ochladí na teplotu místnosti. Vytvoří se mast.

Příklad	2	3	4	5	6	7

Sloučenina A	1	0,1	1	2	2	1,5
Činidlo pro zadržení vody ve vnější vrstvě kůže						
Močovina	5	0,1	10	7,5	10	2
Činidla pro zamezení odpařování vody z kůže						
Petrolatum	44	99,8	84	85,5	86	73
Vosk, mikrokrystal	10	-	-	-	-	-
Parafin, kapalný	35	-	-	-	-	20
Kapalné prostředky						
Isopropylmyristat	5	-	-	-	-	-
Diisopropyladipat	-	-	5	-	-	-
Oleylerukat	-	-	-	-	-	3,5
Oleylalkohol	-	-	-	5	-	-
Propylenglykol	-	-	-	-	2	-
Celkem	100	100	100	100	100	100

Příklad	8	9	10	11	12	13
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
Sloučenina A	1	1	0,2	0,5	0,5	1
Činidla pro zadržení vody ve vnější vrstvě kůže						
Močovina	-	-	-	10	3	10
Laktat sodný	5	-	-	-	-	-
Chlorid sodný	-	15	-	-	3	-
2-Pyrrolidon-5-karbo-						
xylat sodný	-	-	2	-	-	-
Činidla pro zamezení odpařování vody z kůže						
Petrolatum	69	-	75,8	61,5	87,5	87
Vosk, mikrokryстал.	-	-	5	2	-	-
Parafin, kapalný	15	-	15	-	-	-
Plastbase [®]	-	84	-	-	-	-
Kapalné prostředky						
Oleyloleat	-	-	-	-	-	7
Oleylalkohol	-	-	-	10	-	-
Miglyol [®] 812	-	-	2	-	-	-
Propylenglykol	-	-	-	5	-	-
Dimethylisosorbid	-	-	-	-	2	-
Zahušťovadla						
Cetylalkohol	5	-	-	-	-	-
Stearylalkohol	5	-	-	-	-	-
Monostearat glyce-						
rolu	-	-	-	5	-	-
Aerosil [®] 200	-	-	-	4	-	-
Emulgátory						
Seskivoleat sorbi-						
tanu	-	-	-	-	5	5
Voda	-	-	-	2	-	-
Celkem	100	100	100	100	100	100

Sloučenina A v prostředku popsaném v příkladu 1 až 13 může být nahražena sloučeninami B, C, D, E nebo F nebo FK 506.

5

Sloučeniny A, B, C, D, E nebo F nebo FK 506 mohou být použity v mikronizované nebo nemikronizované formě.

Močovina může být použita v mikronizované nebo nemikronizované formě.

10

Příklady 2 až 13 mohou být připraveny podle příkladu 1.1 nebo 1.2.

15

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Prostředek pro topické podávání askomycinu při léčbě chorob kůže, **vyznačující se tím**, že obsahuje nosné vehikulum obsahující
 - (i) činidla pro zadržení vody ve vnější vrstvě kůže, tvořená močovinou, anorganickou solí nebo karboxylovou kyselinou a
 - (ii) činidla pro zamezení odpařování vody z kůže,
 přičemž kompozice neobsahuje vodu nebo může obsahovat vodu v množství 0 až 10 % hmotnostních.
2. Prostředek pro topické podávání askomycinu 33-epichlor-33-desoxyaskomycinu sloučeniny A, **vyznačující se tím**, že obsahuje nosné vehikulum obsahující
 - (i) činidlo pro zadržení vody ve vnější vrstvě kůže a
 - (ii) činidlo pro zamezení odpařování vody z kůže,
 přičemž kompozice neobsahuje vodu nebo může obsahovat vodu v množství 0 až 10 % hmotnostních.
3. Prostředek podle nároku 1 nebo 2, **vyznačující se tím**, že činidlem pro zadržení vody ve vnější vrstvě kůže je anorganická sůl.
4. Prostředek podle nároku 1 nebo 2, **vyznačující se tím**, že činidlem pro zamezení odpařování vody z kůže je uhlovodík.
5. Prostředek podle nároku 4, **vyznačující se tím**, že uhlovodíkem je petrolatum, kapalný parafin, mikrokrytalický vosk, tuhý parafin nebo reakční produkt parafinu a polyethylenu.
6. Prostředek podle nároku 1 nebo 2, **vyznačující se tím**, že nosné vehikulum obsahuje dále
 - (iii) kapalně prostředky pro solubilizaci askomycinu.
7. Prostředek podle nároku 6, **vyznačující se tím**, že kapalným prostředkem je vosk, mastný alkohol, mastná kyselina nebo mastný olej.
8. Prostředek podle nároku 7, **vyznačující se tím**, že kapalným prostředkem je isopropylmyristát.
9. Prostředek podle nároku 1 nebo 2, **vyznačující se tím**, že askomycin je přítomen v množství 0,1 až 2,0 % hmotnostních prostředku.
10. Prostředek podle nároku 1 nebo 2, **vyznačující se tím**, že činidlo pro zadržení vody ve vnější vrstvě kůže je přítomno v množství 0,1 až 20 % hmotnostních prostředku.
11. Použití nosného vehikula podle nároku 1 ke zvýšení penetrace askomycinu lidskou kůží.
12. Použití nosného vehikula podle nároku 2 ke zvýšení penetrace askomycinu 33-epichlor-33-desoxyaskomycinu, sloučeniny A, lidskou kůží.

13. Použití prostředku podle nároku 1 nebo 2 při přípravě léčiva pro léčbu zánětlivých a hyperproliferativních chorob kůže a kožních projevů imunologicky ovlivněných chorob.

5 14. Použití prostředku podle nároku 1 nebo 2 při přípravě léčiva pro podávání na kůži pacienta, který to potřebuje. ●

10

Konec dokumentu
