



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVEDČENÍU

264 719

(11) (B1)

(13)

(51) Int. Cl.⁴

A 61 K 31/715
// A 61 K 33/00

(22) Prihlášené 06 03 87

(21) PV 1523-87.U

(40) Zverejnené 15 11 88

(45) Vydané 15 12 89

(75)

Autor vynálezu

GALATÍK ANTONÍN ing. CSc., OTROKOVICE,
KUBEŇA KAREL doc. MUDr. CSc., GOTTWALDOV,
BLAŽEJ ANTON akademik, BRATISLAVA

(54) Farmakologický prípravok na báze derivátu kyseliny hyaluronovej

(57) Riešenie sa týka farmakologického prípravku použiteľného v humánnej a veterinárnej medicíne. Podstata prípravku spočíva v tom, že obsahuje 0,02 až 3 % hmot. komplexu hyaluronátu alkalického kovu s viacmocným katiónom vybratým zo skupiny Mg^{2+} , Ca^{2+} , Zn^{2+} , Ba^{2+} , Al^{3+} , Cu^{2+} , Zr^{4+} , Cr^{3+} , Fe^{3+} jednotlivu alebo v zmesi vo fyziologickom roztoku, pričom molárne zloženie komplexu odpovedá 0,1 až 5 mólov hyaluronátu a 1 až 25 mólov koordinovaného katiónu.

Vynález sa týka farmakologického prípravku na báze derivátu kyseliny hyaluronovej, použiteľného v humánnej a veterinárnej medicíne.

Hyaluronová kyselina patrí medzi prirodzene sa vyskytujúce silne polárne polysacharidy označované súhrnným názvom glykosaminoglykány, alebo podľa staršej terminológie mukopolysacharidy. Vyskytuje sa v koži, šľachách, chrupavkách, v sklovci oka, v synoviálnej kvapaline kĺbových puzdier, v bunčných membránach niektorých mikroorganizmov a podobne. Jej chemická štruktúra sa vyznačuje opakujúcimi sa sacharidickými jednotkami 1-3 glukuronovej kyseliny a 1-4 acetylglukosamínom vytvárajúcimi makromolekulárne reťazce o molekulovej hmotnosti 300 000 až 8 000 000 i viac.

Farmakologické prípravky obsahujúce izolované frakcie kyseliny hyaluronovej prevažne vo forme sodnej soli, sa používajú napríklad pri liečení zápalových a degeneratívnych chorôb kĺbov u ľudí (napríklad Namiki, Toyoshima, Morisaki, 1982, *Clinical Orthopedy*, 80, 25-32), alebo u hospodárskych zvierat (napríklad Asheim, Lindbald, 1976, *Acta Veterinaria Scandinavica*, 17, 379-394).

Ďalšia oblasť aplikácie je pri prevencii postoperatívnych zrastov šliach a väzivových puzdier (napríklad Onge, Weiss, Delinger, Balasz, 1980, *Clinical Orthopedy*, 146, 260-275) a pri liečení ťažko hojácich sa rán (napríklad Rydell, 1970, *Acta Orthopædica Scandinavica* 41, 307-311).

V poslednej dobe sa ako dôležitá oblasť aplikácie hyaluronátov objavila očná chirurgia, kde rastie používanie týchto derivátov pri náhradách sklovca a ako ochranné médium pri transplantáciách rohovky, alebo implantáciách intrakamerálnych šošoviek a inde (napríklad Balasz, Pape, 1980, *Ophthalmology*, 87, 699-705).

Doteraz používané prípravky obsahujú hyaluronovú kyselinu vo vyčistenej forme, najčastejšie ako sodnú soľ vo fyziologickom roztoku. Príkladom takéhoto prípravku je napríklad HEALON vyrábaný firmou Pharmacie vo Švédsku. Sú známe i iné prípravky napríklad Hyvisc (Med-Chem Products, Inc. Boston Mass. USA) obsahujúce hyaluronát sodný, alebo prípravky založené na kombinácii kyseliny hyaluronovej s keratansulfátmi alebo heparansulfátom, respektíve s inými glykosaminoglykánmi pod rôznymi obchodnými názvami, ako Arteparon, Reparant a iné.

Účinnosť preparátov na báze kyslých mukosacharidov je obyčajne priamo úmerná ich mernej molekulovej hmotnosti, preparáty s vyššou molekulou sú aplikovateľné pri menších koncentráciách a ich fyziologická účinnosť je obyčajne väčšia. V prípade molekulovej hmotnosti nižšej ako 1,5 milióna tieto preparáty treba dávkovať vo väčšom množstve, čo môže spôsobiť problémy pri návrate funkcie oka do pôvodného fyziologického stavu.

Uvedenú nevýhodu v podstatnej miere odstraňuje farmakologický prípravok podľa vynálezu, ktorého podstata spočíva v tom, že obsahuje 0,02 až 3 % hmot. komplexu hyaluronátu alkalického kovu s viacmocným kationom vybratým zo skupiny Mg^{2+} , Ca^{2+} , Zn^{2+} , Ba^{2+} , Al^{3+} , Cu^{2+} , Zr^{4+} , Cr^{3+} , Fe^{3+} jednotlivé alebo v zmesi vo fyziologickom roztoku, pričom molárne zloženie komplexu odpovedá 0,1 až 5 móľom hyaluronátu na 1 až 25 móľov koordinovaného kationu. V tomto prípravku sú účinnou zložkou komplexné zlúčeniny, v ktorých izolované molekuly kyseliny hyaluronovej, najčastejšie, ale nie výlučne vo forme sodnej soli, sú spojené do dvojíc alebo väčších skupín koordinátnou väzbou karboxylových skupín hyaluronátu a kationmi viacmocných zásad, ako sú Mg^{2+} , Ca^{2+} , Al^{3+} , Zn^{2+} alebo iných.

Vzniknuté dimerné, trimerné alebo viacčlenné komplexné zlúčeniny si ponechávajú vlastnosti hyaluronovej kyseliny, ale pre zdvojenie alebo niekoľkonásobnú molekulárnu hmotnosť sú roztoky viac tixotropné a vykazujú väčšiu viskozitu i pevnosť gélu, než izolovaná kyselina hyaluronová.

Túto dimerizáciu možno dosiahnuť prídavkom solí viacmocných kationov, alebo hydroxidov

týchto viacmocných kovov, k vodnému roztoku kyseliny hyaluronovej alebo hyaluronátu alkalickeho kovu. Vzhľadom k väčšej pevnosti koordinačnej väzby v porovnaní s iontovou väzbou alkalickej kovov, akým je Na^+ , alebo K^+ , nastane prakticky kvantitatívne vytesnenie katiónov karboxylovej skupiny a väzba viacfunkčnej koordinovanej skupiny umožní spojenie dvojice molekulárnych reťazcov hyaluronátov relatívne pevnou komplexnou väzbou. U komplexov s katiónmi schopnými olifikácie alebo oxalácie (Al^{3+} , Zr^{4+} , Cr^{3+} a iné) sa polyfunkčnosť centrálneho atómu ešte zvyšuje, napríklad koordinačné číslo Al^{2+} je 6, u Zr^{4+} dokonca 8, pričom karboxyskupina glukuronovej sacharidickej jednotky môže byť viazaná ako jedno alebo dvojdonorový ligand.

Pri pomerne zložitých čistiacich postupoch používaných pri príprave izolovaných derivátov hyaluronovej kyseliny je riziko depolymerizácie, podporované kyslíkom a katalyzované ťažkými kovmi. Depolymerizáciu spôsobujú ťažké kovy z vlastného tkaniva (hlavne železokrvného hemoglobínu) a preto je nutné opatrenie počas miešania pri extrakcii (komplexon, dusíková atmosféra).

Naproti tomu v hotovom prípravku, kde už nenastáva intenzívnejšie miešanie a prípravok sa uchováva v tme, prídavok voľných kovov natoľko nevádi. Použité približne ekvimolárne množstvo zaistí dokonalú komplexnú väzbu kovov (čo je to isté ako prídavok chelátónu) pomocou hyaluronovej karboxyskupiny, teda ich "maskovanie" a nemožnosť katalytického účinku vyvolávajúceho depolymerizáciu. To vyplýva aj z dobrej stálosti - najmenej 1 rok u prípravku podľa vynálezu skladovaného v tme pri nižšej teplote.

P r í k l a d 1

V apyrogennej destilovanej vode sa rozpustí pri teplote miestnosti 10 mg kyseliny hyaluronovej vo forme sodnej soli, pridá sa 0,2 mg $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ a po rozpustení 8,5 mg NaCl , 0,28 mg $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 0,04 mg NaH_2PO_4 a doplní sa na objem 1 ml. Tento prípravok je vhodný pre aplikáciu v očnej chirurgii.

P r í k l a d 2

V 1 ml apyrogenného fyziologického roztoku sa pri teplote miestnosti rozpustí 15 mg komplexného diméru hyaluronátu sodného, obsahujúceho v molekule v priemere 1 mól Al^{3+} na každé dva móly hyaluronátu sodného. Prípravok je vhodný pre aplikáciu v kĺbovej chirurgii i pre ďalšie farmakologické účely.

P r í k l a d 3

V 1 ml apyrogenného fyziologického roztoku sa pri teplote miestnosti rozpustí 10 mg komplexnej zlúčeniny hyaluronovej kyseliny, obsahujúcej na každého 1,5 mólu kyseliny hyaluronovej 1 mól Ca^{2+} . Prípravok je všeobecne použiteľný pre aplikáciu v humánnej alebo veterinárnej medicíne.

P r í k l a d 4

V 1 ml apyrogenného roztoku sa pri teplote miestnosti rozpustí 6 mg NaCl a 10 mg komplexnej zlúčeniny o zložení 1 mól Cr^{3+} a 2 móly hyaluronátu sodného.

P r í k l a d 5

Pripraví sa vodný roztok rozpustením 10 mg hyaluronátu sodného a 0,001 mg $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ v 10 ml apyrogenného fyziologického roztoku.

P r í k l a d 6

Pripraví sa vodný roztok rozpustením 10 mg hyaluronátu sodného a 0,0005 mg $\text{Zr}(\text{SO}_4)_2$ v 5 ml fyziologického apyrogenného roztoku.

P R E D M E T V Y N Á L E Z U

Farmakologický prípravok na báze derivátu kyseliny hyaluronovej použiteľný v humánnej a veterinárnej medicíne vyznačujúci sa tým, že obsahuje 0,02 až 3 % hmot. komplexu hyaluronátu alkalického kovu s viacmocným katiónom vybratým zo skupiny Mg^{2+} , Ca^{2+} , Zn^{2+} , Ba^{2+} , Al^{3+} , Cu^{2+} , Zr^{4+} , Cr^{3+} , Fe^{3+} jednotlivu alebo v zmesi vo fyziologickom roztoku, pričom molárne zloženie komplexu odpovedá 0,1 až 5 móľom hyaluronátu na 1 až 25 móľov koordinovaného katiónu.