

PŘÍHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **21.07.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **22.07.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/228815**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14.08.2002**
(Věstník č. 8/2002)

(86) PCT číslo: **PCT/US00/20040**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/07086**

(21) Číslo dokumentu:

2002 - 265

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 47/18

A 61 K 47/10

(71) Přihlašovatel:

**AVENTIS PHARMACEUTICALS, INC., Bridgewater,
NJ, US;**

(72) Původce:

Gayed Atef, Overland Park, KS, US;

(74) Zástupce:

Zelený Pavel JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Ochranné farmaceutické přípravky

(57) Anotace:

Předložené řešení se týká použití benzethoniumchloridu, samotného nebo v kombinaci s fenoxxyethanolem nebo fenethylalkoholem k poskytnutí antimikrobiální aktivity ve farmaceutických prostředcích. Předložené řešení také poskytuje způsoby použití benzethoniumchloridu, samotného nebo v kombinaci s fenoxxyethanolem nebo fenethylalkoholem k inhibici mikrobiálního růstu ve farmaceutických prostředcích.

CZ 2002 - 265 A3

Oblast techniky

Předložený vynález se týká obecně použití konzervancí ve vícedávkových farmaceutických prostředcích. Specifičtěji se tento vynález týká použití benzethoniumchloridu samotného nebo v kombinaci s fenoxxyethanolem nebo fenethylalkoholem ve vícedávkových farmaceutických prostředcích obsahujících různé farmakologicky aktivní látky.

Dosavadní stav techniky

Sterilita je jednou z nejdůležitějších charakteristik farmaceutických prostředků. Udržování sterility farmaceutických prostředků je funkcí jak způsobu sterilizace, tak integrity balicího nebo aplikačního systému. Pro produkty, které jsou určeny v vícenásobnému dávkování, se musejí do formulace produktu přidávat antimikrobiální činidla k ochraně produktu před náhodnou mikrobiální kontaminací během jeho skladování nebo použití nebo při obou těchto situacích. To platí bez ohledu na dávkovou formu prostředku.

Stabilní vícedávkové farmaceutické prostředky obsahující různá aktivní složky jsou ve farmaceutickém průmyslu nahlíženy jako obzvláště výhodné a obchodně atraktivní. Tyto prostředky jsou obecně, ačkoliv ne vždy, baleny způsobem, který umožňuje odebrání částečných množství prostředku v různých časech. Tento typ systému je žádoucí, jelikož umožňuje získání vícečetných dávek z jedné nádoby a umožňuje více řízené podávání farmaceutického

prostředku, jelikož formulace může být odebrána a použita, aplikována nebo podána v jakémkoli částečném množství a po dlouhou dobu.

Povaha použití vícedávkových prostředků klade na prostředek zvláštní požadavky. Například udržování sterility prostředku je obzvláště náročné, protože existuje tolik příležitostí ke vstupu mikroorganismů a jiných kontaminantů do prostředků. Opakované zavádění cizích prvků, například jehel nebo tampónů, do vícedávkové nádoby po formulování také vytváří pravděpodobnost zavedení mikroorganismů do nádoby. Navíc a alternativně mohou být mikroorganismy zavedeny během plnění nádob nebo během rekonstituce prostředků po lyofilizaci a před použitím, aplikací nebo použitím. Prodloužené doby, po které může být nádoby skladována - obzvláště během vícečetných zvedení cizích prvků a/nebo poté, co mohly být zavedeny kontaminanty, vyžadují, aby prostředek obsahoval speciální přísady k zajištění sterility obsahu.

K zajištění, že tyto prostředky udržují optimálně sterilní vlastnosti, vyžaduje United States Food a Drug Administration (USFDA) a regulační úřady v dalších jurisdikcích včetně v Evropě a v Japonsku, aby vícedávkové prostředky obsahovaly konzervancia k zabránění růstu, nebo zároveň usmrcení, jakýchkoli mikroorganismů, které mohou být do nich zavedeny. Vývoj vícedávkových prostředků obsahujících konzervancia je však náročný, protože různé aktivní složky ve farmaceutických prostředcích mají sklon s konzervačními sloučeninami nepříznivě interagovat.

Možné nežádoucí interakce mezi konzervancii a farmakologicky aktivními složkami zahrnují degradaci

aktivních složek, obzvláště složek skladovaných po delší dobu, inaktivaci, neutralizaci nebo změnu aktivních složek, tvorbu sraženin obsahujících aktivní složky a jiné přísady nebo konstituenty prostředku a jiné interakce, které inaktivují, degradují nebo činí podání prostředku lidem, jakoukoli cestou podání, obtížné, bolestivé nebo jinak nežádoucí.

Navíc, o konzervanciích samotných je známo, že u lidí při podání způsobují akutní nežádoucí účinky, jako jsou alergické reakce nebo dokonce záchvaty. V ideálním případě je konzervancium obsažené ve vícedávkovém farmaceutickém prostředku účinné v nízké koncentraci proti široké škále mikroorganismů, rozpustné v prostředku, netoxické, kompatibilní a nereaktivní s aktivní složkou stejně jako s dalšími přísadami, aktivní s dlouhodobou stabilitou a nereaktivní se složkami nádoby nebo uzavíracího systému.

Sandeep Nema a kol. publikoval seznam různých pomocných látek, které jsou zahrnuty do formulací injektabilních produktů obchodovaných ve Spojených státech amerických. Antimikrobiální konzervancia uvedená v tomto přehledu jsou zahrnuta v tabulce 1:

Tabulka 1

Antimikrobiální konzervancia

Konzervans	Frekvence	Rozmezí
benzalkonium-chlorid	1	0,02 % hmotnost/objem

Tabulka 1 - pokračování

Konzervans	Frekvence	Rozmezí
benzalkonium- chlorid	4	0,01 %
benzylalkohol	74	0,75 až 5 %
chlorbutanol	17	0,25 až 0,5 %
m-kresol	3	0,1 až 0,3 %
myristylgamma- pikoliniumchlorid	2	0,0195 až 0,196 %
methyloparaben	50	0,05 až 0,18 %
propylparaben	40	0,01 až 0,1 %
fenol	48	0,2 až 0,5 %
2-fenoxyethanol	3	0,50 %
dusičnan fenylrtuťnatý	3	0,001 %
thiomersal	46	0,003 až 0,01 %

Navzdory tomu, že je dostupná řada konzervancií, je nalezení spolehlivého, široce nereaktivního konzervancia nebo kombinace konzervancií užitečných pro farmaceutické prostředky obtížné. Zůstává zde tudíž potřeba konzervancia nebo kombinace konzervancií, které je minimálně reaktivní s aktivními složkami ve farmaceutických prostředcích, je minimálně reaktivní s dalšími přísadami obvykle používanými ve vícedávkových farmaceutických prostředcích, zachovává stabilitu aktivní složky a prostředku po dlouhou dobu expirace produktu, vyhovuje kritériím lékopisu Spojených států amerických, lékopisů evropských zemí a japonského lékopisu na podnětové testování konzervancií, je bezpečné v použité koncentraci a lze jej podat - jakoukoli parenterální, topickou, okulární, inhalační nebo orální

cestou - způsobem, který je účinný a minimalizuje bolest a možnost nežádoucí reakce, například alergické reakce, u pacienta.

Podstata vynálezu

Předložený vynález poskytuje nové a obzvláště výhodné vícedávkové farmaceutické prostředky obsahující různé aktivní farmaceutické složky a konzervans benzethoniumchlorid samotný nebo v kombinaci buď s fenoxylethanolem nebo fenethylethanolem. Rovněž jsou poskytnuty vícedávkové farmaceutické prostředky obsahující širokou škálu aktivních složek a benzethoniumchloridu v kombinaci buď s fenoxylethanolem nebo fenethylethanolem. V podstatě lze použít jakoukoli farmakologicky aktivní složku. Ve všech ztělesněních předloženého vynálezu složky zahrnují specificky považované za užitečné v předloženém vynálezu složky používané k léčbě kardiovaskulárního a gastrointestinálního systému, stejně jako jater. Další činidla považovaná za spadající do rozsahu tohoto vynálezu zahrnují topická, hematologická, antihistaminická, antimikrobiální, antiepileptická a protizáchvatová činidla, stejně jako činidla používaná jako sedativa, hypnotika, diuretika, psychofarmaka, antimigrenika, hormony, proteiny nebo peptidy nebo jakoukoli jinou složku. Tyto aktivní složky mohou být použity samotné nebo v kombinaci spadají do rozsahu tohoto vynálezu. V obzvláště výhodném ztělesnění je do farmaceutického prostředku obsahujícího benzethoniumchlorid v kombinaci s fenoxylethanolem zahrnuta jedna nebo více složek, jelikož tato konzervancia vykazují synergický antimikrobiální účinek.

Vedle ztělesnění obsahujících aktivní činidlo jak je ukázáno výše poskytuje alternativní ztělesnění předloženého vynálezu farmaceutický nosičový prostředek obsahující jakoukoli z farmaceuticky aktivních složek uvedených výše, stejně jako množství bezethoniumchloridu, nebo jakoukoli z aktivních složek, stejně jako benzethoniumchlorid v kombinaci buď s fenoxylethanolem nebo fenethylethanolem.

V dalším výhodném ztělesnění poskytuje předložený vynález skleničku nebo farmaceutické balení pro obsah jakéoli farmakologicky aktivní složky konzervované účinným množstvím benzethoniumchloridu samotného nebo účinným množstvím benzethoniumchloridu v kombinaci buď s fenoxylethanolem nebo fenethylethanolem.

Ještě dalšími výhodnými ztělesněními předloženého vynálezu jsou způsoby inhibice mikrobiálního růstu v prostředcích obsahujících jednu nebo více farmakologicky aktivních činidel. Tyto způsoby zahrnují přidání benzethoniumchloridu samotného nebo v kombinaci buď s fenoxylethanolem nebo fenethylethanolem k aktivnímu činidlu nebo kombinaci aktivních činidel.

Detailní popis vynálezu

Předložený vynález poskytuje významné zlepšení dosavadního stavu techniky. Poskytnuty jsou vícedávkové farmaceutické prostředky obsahující širokou škálu aktivních složek, stejně jako benzethoniumchloridu samotného nebo v kombinaci buď s fenoxylethanolem nebo fenethylethanolem. Popsané prostředky jsou stabilní, sterilní a snadno se podávají. Dále, a nejvíce neočekávaně, předložený vynález

popisuje že fenoxýethanol a benzethoniumchlorid, pokud se použijí v kombinaci ve vícedávkovém farmaceutickém prostředku, mají pozitivní synergické účinky vedoucí k obzvláště výhodnému prostředku. Specificky tato kombinace konzervancií vykazuje následující charakteristiky:

- 1) synergický antimikrobiální účinek umpžňující nižší použitou koncentraci konzervancií
- 2) vynikající kompatibilita s aktivními složkami v různých farmaceutických prostředcích při různých podmínkách skladování po dlouhou dobu a v širokém rozmezí hodnot pH a
- 3) fenoxýethanol má potenciál pro místně anestetický účinek, což prostředek činí velmi výhodný pro subkutánní podání.

Ochráněné farmaceutické prostředky opsané v předloženém vynálezu mohou být ztělesněny v podstatě v jakékoli formě dávkování a mohou být podány v podstatě jakoukoli cestou podání. Příkladné užitečné dávkové formy zahrnují suspenzi, emulzi, roztok, směs, krém, mazání, gel, olej, čípek, polotuhou formu, aerosol, prášek, tabletu nebo kapsli, výčet tím však není omezen. Příkladné cesty podání ochráněného farmaceutického prostředku zde popsaného zahrnují parenterální, přes sliznici, okulární, ušní, orální, topickou, pomocí čípku a inhalací.

Jak je zde používáno, mají následující pojmy následující významy.

Farmaceuticky přijatelný (neboli farmakologicky přijatelný) - odkazuje na molekulární entity a prostředky, které nevedou ke vzniku nežádoucích, alergických nebo jiných

neočekávané reakce při podání zvířeti nebo člověku, jak je příhodno.

Farmaceuticky přijatelný nosič - zahrnuje jakékoli a všechna rozpouštědla, disperzní média, povlaky, antibakteriální, isotonická a vstřebání zpomalující činidla, pufrы, pomocné látky, příchutě, pojiva, mazadla, gely, povrchově aktivní látky apod., které mohou být použity jako prostředí pro farmaceuticky přijatelnou látku.

Jednotka - jednotka biologické aktivity jak je stanovena pomocí exhypoxického polyeythemického stanovení na myších a srovnatelná se standardy Světové zdravotnické organizace.

Jakékoli číselné hodnoty zde uvedené zahrnují všechny hodnoty od dolní hodnoty k horní hodnotě v přírůstcích po jedné jednotce za předpokladu, že existuje rozdíl alespoň dvou jednotek mezi jakoukoli nižší hodnotou a jakoukoli vyšší hodnotou. Například pokud je stanoveno, že koncentrace složky nebo hodnota způsobové proměnné, jako je například osmolalita, teplota, tlak, čas apod., je například od 1 do 90, výhodně od 20 do 80, výhodněji od 30 do 70, zamýšlí se, že hodnoty jako od 15 do 85, od 22 do 68, od 43 do 51, od 30 do 32 atd., jsou výslovně uvedeny v tomto popisu. Pro hodnoty, které jsou menší než 1, považuje se za jednu jednotku 0,0001, 0,001, 0,01 nebo 0,1, jak je příhodno. Toto jsou pouze příklady toho, co se specificky zamýšlí a všechny možné kombinace číselných hodnot mezi vyčíslenou nejnižší hodnotou a nejvyšší hodnotou je potřeba považovat za výslovně uvedené v tomto popise podobným způsobem.

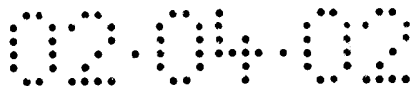
A

Konzervancia: fenoxxyethanol a benzethoniumchlorid

Konzervancia určená k použití podle tohoto vynálezu jsou benzethoniumchlorid, fenoxxyethanol a fenethylalkohol, jakékoli varianty těchto konzervancií a jejich strukturní analogy. Specificky se zamýšlí, že kterékoli z těchto konzervancií může být použito jako samostatné konzervans v předložených popsáných prostředcích nebo mohou být použita ve vzájemné kombinaci. Jak je zde ukázáno, prostředky podle předloženého vynálezu využívající kombinaci fenoxxyethanolu a benzethoniumchloridu se prokazují jako mající synergický účinek a jsou tedy obzvláště výhodné.

Benzethoniumchlorid, fenoxxyethanol a fenethylalkohol mohou být použity v předložených prostředcích v jakémkoli účinném množství. Celková koncentrace konzervancií je výhodně od asi 0,001 do asi 4,0 % celkového prostředku. Obzvláště výhodné koncentrace celkového konzervancia jsou koncentrace udržované co nejnižší k dosažení požadovaného antimikrobiálního účinku, čímž se minimalizuje potenciál pro nežádoucí účinky.

Ve výhodných ztělesněních předloženého vynálezu se používají jak benzethoniumchlorid, tak fenoxxyethanol dohromady. Překvapivě pokud se tato konzervancia použijí dohromady, mají vzájemný synergický účinek. K dosažení ekvivalentního antimikrobiálního účinku, když jsou použita samostatná, musí být koncentrace jak benzethoniumchloridu, tak fenoxxyethanolu vyšší, než celková koncentrace konzervancia, pokud jsou použity v kombinaci a, obecně, pokud se

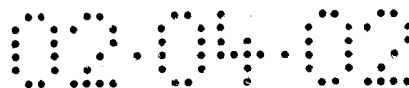


konzervans použije samotné, musí být použit alespoň dvojnásobek konzervancia. Tedy například pokud buď benzethoniumchlorid nebo fenoxxyethanol je použit samotný, bude k dosažení stejného účinku vyžadováno přibližně dvakrát tolik benzethoniumchloridu nebo fenoxxyethanolu, jako množství benzethoniumchloridu v kombinaci s fenoxxyethanolem. Dále, dokonce při těchto vyšších koncentracích benzethoniumchloridu a fenoxxyethanolu mohou jednotlivé prostředky vyhovovat antimikrobiálním kritériím Spojených států amerických, evropských zemí a Japonska. Výhodné kombinované prostředky zahrnují benzethoniumchlorid v koncentracích od asi 0,001 do asi 1,0 % v kombinaci s fenoxxyethanolem v koncentracích od asi 0,01 do asi 1,0 %. Výhodnější kombinované prostředky obsahují benzethoniumchlorid v koncentraci od asi 0,01 do asi 0,02 % a fenoxxyethanol v koncentraci od asi 0,25 do asi 0,5 %.

V dalším ztělesnění zahrnuje předložený vynález benzethoniumchlorid v kombinaci s fenethylalkoholem. Výhodné prostředky zahrnují benzethoniumchlorid v koncentracích od asi 0,001 do asi 1,0 % v kombinaci s fenethylalkoholem v koncentracích od asi 0,01 do asi 1,0 %. Výhodnější kombinované prostředky obsahují benzethoniumchlorid v koncentraci od asi 0,15 do asi 0,25 % a fenethylalkohol v koncentraci od asi 0,2 do asi 0,5 %. Nejvýhodnější prostředek, ve kterém jsou benzethoniumchlorid a fenethylalkohol použity v souhře, zahrnuje benzethoniumchlorid v koncentraci okolo 0,02 % a fenethylalkohol v koncentraci okolo 0,25 %.

B

Aktivní složky



Farmaceutické prostředky obsahující konzervancia jak je zde popsáno mohou být formulovány za použití v podstatě jakékoli aktivní složky. Obzvláště benzethoniumchlorid a fenoxxyethanol mají synergické účinky a jsou užitečné ve vícedávkových farmaceutických prostředcích obsahujících následující třídy složek: kardiovaskulární, chemoterapeutika, gastrointestinální a hepatologické, topické, hematologické, antihistaminika, antimikrobiální látky, antiepileptická nebo protizáchvatová činidla, sedativa a hypnotika, diuretika, psychofarmaka, antimigrenika, oční činidla, hormony, proteiny nebo peptidy a další podle potřeby.

Odborník v oboru zjistí, která jednotlivá činidla jsou užitečná ve vícedávkových prostředcích a může tato činidla kombinovat s příhodnými množstvími benzethoniumchloridu, fenoxxyethanolu a/nebo fenethylalkoholu ja kje třeba podle potřeb nebo požadavků formulátora samotného prostředku. Je snadno zřejmé, že činidla uvedená na seznamu v jedné skupině nebo třídě mohou být užitečná v jiných aplikacích a že taková alternativní použití stále spadají do rozsahu předložené přihlášky. Jinými slovy, třídění činidel v tomto popisu není zamýšleno jako omezující. Obdobně u použití jakékoli aktivní složky v kombinaci s jakoukoli jinou aktivní složkou podle zde popsaných prostředků a způsobů j"se zamýšlí, že spadá do rozsahu tohoto vynálezu.

1. Kardiovaskulární činidla

V podstatě jakékoli činidlo, které ovlivňuje



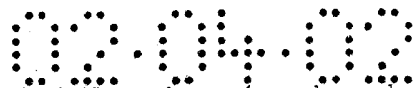
srdce nebo cévy, přímo nebo nepřímo, může být použito jako kardiovaskulární činidlo a jako aktivní složka v prostředcích a způsobech využívajících benzethoniumchlorid, samotný nebo v kombinaci s fenoxylethanolem nebo fenethylalkoholem zde popsanými. Specifické třídy užitečných kardiovaskulárních činidel podle předloženého vynálezu zahrnují následující: sympatomimetika, α -adrenergní blokátory, β -adrenergní blokátory, antimuskarinika, činidla blokující ganglia nebo jiná léčiva soutěžící na postsynaptických receptorech s acetylcholinem, digitalis a s ním související léčiva, jako jsou koronární a periferní dilatátory a antidysrytmická činidla, a inhibitory ACE. Činidla ovlivňující parenterální kapaliny a diuretika mohou být také použita jako kardiovaskulární činidla a jsou zde diskutována ve zvláštní sekci. Další činidla používaná v kardiovaskulárních aplikacích, která mohou být využita podle předloženého vynálezu zahrnují antihypertenzní a hypotenzní činidla. Antiadrenergní činidla, saluretika a antihypotenzní přímé vasodilatátory jsou všechno funkční antihypertenzní nebo hypotenzní léčiva.

Periferní vasodilatátory jsou látky, které dilatují arterioly a zvyšují průtok krve v četných systémových cévních řečištích, obzvláště periferních. Takže centrálně působící, reflexně působící nebo ganglia blokující léčiva, která snižují tonus sympatiku na periférii jsou periferní vasodilatátory, které mohou být použity v prostředcích zde popsaných. Navíc sympatomimetika s převážnými stimulačními působeními na β_2 receptor jsou využívána jako periferní vasodilatátory ke zlepšení průtoku specifickými cévními řečišti. Taková činidla jsou využívána při léčbě vasospastických poruch, jako je Reynaudova choroba, kausalgie a reflexní dystrofie, vasospasmus spjatý



s arteriální embolií a tromboflebitidou, kryopatie, onemocnění dolních končetin z dlouhého stání ve vlhku, herpes zoster, dekubitové vředy a degenerativní choroby arteriol, jako je obliterující tromboangiitida, obliterující arterioskleróza, akrocyanóza a diabetická gangréna. Specificky se zamýšlí, že kterékoli činidlo užitečné jako periferní vasodilatátor je užitečné v nyní předložených prostředcích a způsobech.

Další kardiovaskulární činidla užitečná podle předloženého vynálezu zahrnují antianginózní činidla, jako jsou organické nitráty a činidla blokující vstup vápníku; protidestičková činidla, jako jsou kyselina acetylosalicylová a sulfinpyrazon; vasopresorová činidla, jako jsou činidla, která mají vasokonstrikční nebo kardiostimulační aktivitu, která mohou být použita ke zvýšení krevního tlaku za příslušných podmínek, jako je například dopamin; kardiotonické glykosidy nebo další činidla, která působí jako přímá kardiotonická činidla na myokard ke zvýšení síly kontrakce, včetně digitalisu, deslanosidu, digitoxinu, digoxinu a digoxinu immune fab; inhibitory fosfodiesterázy, rovněž známé jako inodilatátory, včetně amrinonu, flosechinu a milrinon laktátu; a antidysrythmická činidla, jako jsou β -adrenergní blokátory, cholinergní činidla, anticholinesterázy a β -agonisté, včetně adenosinu, hydrochloridu amiodaronu, bretyliumtosylatu, disopyramidfosfatu, flekainidacetatu, hydrochloridu mexiletinu, hydrochloridu moricizinu, hydrochloridu prokainamid, hydrochloridu lidokain, hydrochloridu propafenonu, chinidinglukonatu, chinidin-polygalakturonatu, chinidinsulfátu a hydrochloridu tokanidu.

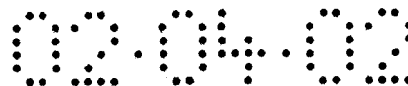


Další kardiovaskulární činidla, která mohou být využita ve zde popsaných prostředcích a způsobech zahrnují blokátory vápníkového kanálu (CCBs) a další činidla, známá jako blokátory vstupu vápníku, antagonisté vápníku a blokátory pomalého kanálu, jako jsou verapamil, diltiazem, amlodipin, hydrochlorid bepridilu, felodipin, isradipin, hydrochlorid nikardipinu, nifedipin a nimodipin (u těchto činidel bylo rovněž nalezeno, že účinně léčí poruchy centrálního nervového systému, jako jsou mrtvice a migréna); činidla, která ovlivňují krevní lipidy (kardiovaskulární činidla v důsledku vztahu krevních lipidů a arteriosklerózy) včetně kyseliny aminosalicylové, cholestyraminové pryskyřice, klofibrátu, hydrochloridu kolestipolu, gemfibrozilu, lovastatinu, sodné soli pravastatinu, probukolu, simvastatinu, sodné soli dextrothyroxinu, rybích olejů a omega 3 mastných kyselin; a kardiovaskulárních léčiv se speciálním použitím, jako je alprostadil.

Kterékoli z výše uvedených činidel nebo jejich ekvivalentů nebo analogů může být výhodně použito ve zde popsaných prostředcích a způsobech, použito buď samotné nebo v kombinaci jedním dalším nebo jakýmkoli dalším činidlem v závislosti na potřebách formulátora nebo zamýšlené aplikaci.

2. Činidla gastrointestinální a hepatologická

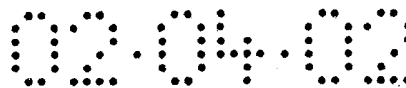
Činidla užitečná při léčbě gastrointestinálních nebo jaterních poruch mohou být začleněna do farmaceutických prostředků obsahujících benzethoniumchlorid, samotný nebo v kombinaci s fenoxxyethanolem nebo fenethylalkoholem jak je zde popsáno. Hlavní kategorie



činidel používaných v gastrointestinálních nebo hepatologických aplikacích jsou antacida; antagonisté H_2 -receptoru; inhibitory H^+/K^+ ATPázy; léčiva, která posilují odolnost sliznice; digestiva, včetně pankreatických enzymů; laxativa; antidiarhoika; emetika; antiemetika; prokinetická činidla a adsorbanty. Další činidla používaná při léčbě gastrointestinálních nebo jaterních poruch zahrnují imunosupresivní léčiva, protizánětlivá léčiva, imunostimulancia a antibiotika. Kterákoli z těchto několika kategorií činidel může být použita podle prostředků a způsobů zde popsaných.

Specifická antacida, která mohou být použita, zahrnují hydrogenuhličitán sodný, uhličitán vápenatý, hydroxid hlinitý, hydroxid hořečnatý, oxid hořečnatý, magaldrat, trisilikát hořčíku a sloučeniny hliníku, jako jsou gel uhličitánu hlinitého nebo gel hydroxidu hlinitého. Antacida se obvykle používají v kombinaci a specificky se zamýšlí, že jakákoli kombinace antacid nebo jakákoli gastrointestinální nebo hepatologická činidla mohou být použita v prostředcích a způsobech podle předloženého popisu.

Jak je uvedeno, další činidla používaná k léčení gastrointestinálních nebo hepatologických stavů zahrnují antagonisty H_2 -receptoru, které jsou obecně analogy histaminu, jako jsou burimamid, cimetidin, famotidin, nizatidin a ranitidin; inhibitory H^+/K^+ ATPázy, jako jsou substituované benzimidazoly a omeprazol; činidla, která zlepšují ochranu sliznice včetně misoprostilu a sukralfátu; a digestiva, jako jsou choleretika (žluč, žlučové kyseliny a žlučové soli), kyselina chlorovodíková, pankreatické



enzymy, jako jsou směsi lipázy, amylázy a proteázy a ursodiol.

Další gastrointestinální a hepatologická činidla používaná při léčení gastrointestinálních stavů zahrnují laxativa, jako jsou objemová laxativa, jako jsou laxativa sestávající z polysacharidů a derivátů celulózy, které jsou nestrávitelné; změkčující laxativa, jako jsou dukosát sodný nebo jiné povrchově aktivní látky, které usnadňují promísení vody a látek rozpustných v tucích ke změkčení stolice nebo stimulují sekreci vody do gastrointestinálního traktu; lubrikační laxativa, jako je minerální olej, který umožňuje snadnější průchod stolice v důsledku povlečení olejem, nebo která inhibují reabsorpci vody v tračníku; solná laxativa, jako jsou citrát hořečnatý a fosforečnan sodný, které vykazují osmotický účinek, který zvyšuje obsah vody v objemu stolice; stimulační laxativa, jako jsou bisakodyl, fenolftalein a senna, které působí různými mechanismy včetně inhibice absorpce, usnadnění sekrece a ovlivnění motility; a hyperosmotická laxativa, jako je laktulóza, která vykazuje osmotický účinek a může mít určitý účinek na střevní motilitu. Další příkladná laxativa, která mohou být použita podle předloženého popisu, zahrnují aloe, ricinový olej, síran hořečnatý a fosforečnan sodný.

Ještě další příkladná gastrointestinální nebo hepatologická činidla, která mohou být včleněna do předloženého vynálezu zahrnují: emetika, jako jsou apromorfin, morfin, hydrogenované ergotové alkaloidy, digitalisové glykosidy, síran měďnatý, hořčice, chlorid sodný, síran zinečnatý a veratrum; a antiemetika z následujících 6 skupin: antipsychotika, jako jsou

fenothiaziny, butyrofenony nebo další činidla, která působí jako na chemoreceptorové spouštěcí zóně k blokování dopaminergických emetických receptorů excitovaných apromorfinem; antihistaminika, která poskytují úlevu při cestovní nevolnosti; anticholinergika, často v kombinaci s D-amfetaminem a skopolaminem účinná proti cestovní nevolnosti; kannabinoidy, zvláště užitečné při emezi při chemoterapii rakoviny; antagonisté 5-HT₃-receptoru, jako je ondansetron, blokující jak periferní, tak centrální 5-HT₃-receptory a zvláště účinné proti emetogenním účinkům chemoterapie; a další činidla, jako jsou trimethobenzamid a emetoklopramid, které blokují dopaminové receptory v chemoreceptorové spouštěcí zóně; difenidol a skopolamin.

Adsorbanty jsou chemicky inertní prachy, které mají schopnost adsorbovat plyny, toxiny a bakterie. Příkladné adsorbanty, které mohou být použity jako aktivní složky ve zde popsaných farmaceutických prostředcích a způsobech jejich použití zahrnují aktivní uhlí, kaolin, pektin, zásaditý uhličitán bismutitý, zásaditý dusičnan bismutitý, trisilikát hořčíku. Jaterní imunostimulancia také jsou často používána k léčení chronických jaterních chorob, jako jsou hepatitida B a hepatitida C. Tato léčiva zahrnují interferon- α -2B, který je v podstatě rekombinantním léčivem. Opět všechna tato činidla jsou užitečná v předložených prostředcích a způsobech.

Mnohá další léčiva s různými působeními na gastrointestinální trakt, ale která přesně nezapadají do výše uvedených kategorií gastrointestinálních poruch a mohou být využita ve farmaceutických prostředcích zde popsaných. Taková další léčiva zahrnují anýzový olej, methylbromid anisotropinu, zásaditý uhličitán bismutitý,

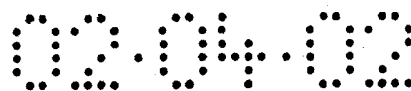
00.04.02

kafr, kafrový líh, kmín, kmínový olej, kardamomový olej, kardamomové semínko, kardamomová tinktura nebo sloučenina, chinodiol, chlorbutanol, chloroform, laktáza, laktulóza a simetikon.

3. Topická léčiva

Chemická činidla mohou být aplikována na kůži a mukózní membrány k lokalizovaným účinkům v kůži nebo membráně nebo k systémovým účinkům. Taková činidla mohou také být označována jako topicky aktivní činidla a být používána v ochráněných farmaceutických prostředcích, obsahujících konzervans benzethoniumchlorid samotný nebo v kombinaci buď s fenoxxyethanolem nebo fenethylalkoholem. Topickými činidly mohou být protektiva, adsorbenty, demulcenty, emolliencia nebo čistící činidla. Také mohou být relativně inertní a mohou mít obzvláštní hodnotu jako vehíkula a excipienty. Další užitečná topická činidla zahrnují astringencia, iritancia, rubefaciencia, vesikancia, sklerotizující činidla, žíraviny, escharotika, mnohá keratolytická (deskvamující) činidla a řadu dalších dermatologik včetně hypopigmentujících a antipruritických činidel.

Protektivy jsou jakákoli činidla, která izolují exponované povrchy kůže nebo jiných membrán od škodlivých nebo dráždivých podnětů. Příbuzná činidla, adsorbanty a demulsanty, mají primárně dermatologickou funkci. Příkladná protektiva a adsorbanty, která mohou být použita v předloženém vynálezu zahrnují následující: zasypávací prachy, jako jsou škrob nebo jiné uhlovodíkové prachy, včetně prachů obsahujících antiseptikum; absorbovatelné zasypávací prachy, jako jsou biosorb a ezon; prachy



obsahující činidla, která navozují vyčištění ran od mrtvé tkáně, jako jsou činidla, která obsahují kuličky dextranomeru; bentonit; bismut; kyselina boritá; uhličitan vápenatý; celulóza; kukuřičný škrob; stearat hořečnatý; mastek; oxid titaničitý; oxid zinečnatý; stearat zinečnatý; hydroxid hlinitý; dimetikon; vazelínová gáza; želatiny; lanolin a příbuzné sloučeniny, jako jsou kaolin, minerální oleje, olivový nebo arašídový olej; vazelína; silikony a uhličitan zinečnatý.

Demulsanty jsou protektivní činidla, která se využívají primárně ke zmírnění dráždění, obzvláště mukózních membrán nebo odřených tkání. Příkladné demulsanty, které mohou být použity v popsáných farmaceutických prostředcích zahrnují arabskou gumu, agar, benzoin, karbomer, želatinu, glycerin, glycerinové čípky, lékořici, hydroxyethylcelulózu, hydroxypropylcelulózu a hydroxypropylmethylcelulózu. Další příkladné demulsanty zahrnují různé oční roztoky, jako jsou roztoky obsahující hydroxypropylmethylcelulózu, methylcelulózu, polyvinyl-alkohol, propylenglykol, natriumalginat nebo tragant.

Emoliencia jsou mazlavé, mastné nebo olejovité látky, které mohou být aplikovány lokálně, obzvláště na kůži, ale také na jiné mukózní membrány. Příkladná emoliencia přístupná k použití ve zde popsáných prostředcích a způsobech zahrnují lanolin, jak hydroxylovanou, tak acetylovanou formu; isopropylmyristat a palmitat; oleyl-alkohol; laurylsíran sodný; různé živočišné tuky a oleje, jako je vorvaňovina, minerální oleje, parafín a vazelína; červená vazelína; rostlinné oleje, včetně ricínového oleje, kakaového másla, kokosového oleje, kukuřičného oleje, oleje ze semínek bavlníku, olivového oleje, arašídového

02.04.02

oleje, persikového oleje a sezamového oleje; vosky, jako jsou cetylesterový vosk, chladivý pleťový krém, hydrofilní mazání, mazání s růžovou vodou, vorvaňovina a bílý nebo žlutý vosk a různá další emoliencia včetně glycerinu, vazelíny, isopropylmyristatu a myristylalkoholu. Olej extrahovaný z jater žraloka, (tj. olej ze žraločích jater), může také být užitečný jako emoliens.

Adstringencia zahrnují lokálně aplikované srážecí proteiny, které mají tak malou prostupnost buňkami, že je jejich působení omezeno na buněčný povrch a intersticiální prostory. Adstringencia se používají terapeuticky k zastavení krvácení koagulací krve a ke zvládnutí průjmu, snížení zánětu mukózních membrán, navození hojení, zpevnění kůže nebo ke snížení pocení. Adstringencia mohou být užitečně formulována a využita podle popsanych prostředků a způsobů. Hlavní adstringencia zahrnují soli kationtů hliníku, zinku, manganu nebo bismutu; jisté další soli, které obsahují tyto kovy (jako jsou promanganaty) a taniny nebo příbuzné polyfenolické sloučeniny. Kyseliny, alkoholy, fenoly a další látky, které srážejí proteiny mohou být adstringentní v příslušném množství nebo koncentraci.

Antiperspiranty a deodoranty mohou být aplikovány jako aerosoly, sprejové polštářky, tuhé deodoranty a kuličkou nanášené kapaliny, krémy a polotuhé látky ke zvládnutí nadměrného pocení a tělesného pachu. Antiperspiranty jsou sestaveny ke snížení průtoku a/nebo inhibici bakteriální degradace kožních sekretů. Činidla nejobvykleji používaná jako antiperspiranty zahrnují aluminumchlorhydraty, chlorid hlinitý, pufrovaný síran hlinitý a zirkonylchlorhydraty. Příkladné antiperspiranty zahrnují ty aluminumchlorhydraty, které jsou dostupné

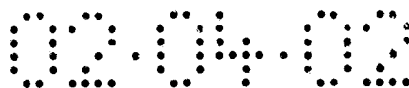
v bezvodých nebo solních formulacích, které se liší v poměru hliníku ke chloru, stejně jako v komplexech s polyethylenglykolem nebo polypropylenglykolem. Pufrované sírany hlinité (8 % síranu hlinitého pufrovaného 8 % natriumaluminumlaktatu) mohou také být použity. Další antiperspiranty zahrnují glutaraldehyd, formaldehyd, methenamin a hydrobromid skopolaminu.

Další topická činidla která mohou být použita výhodně podle popsaných prostředků zahrnují iritancia; rubefaciencia (činidla která navozují pouze hyperemii); vesikancia; kaustika nebo korosiva a escharotika; keratolytika (deskvamující činidla) a čisticí prostředky, jako jsou mýdla, šampóny nebo detergenty, mohou být také použita podle předloženého vynálezu.

4. Hematologická činidla

Hematologická činidla jsou jakákoli činidla ovlivňující krev, tělesné kapaliny a rovnováhy elektrolytů. Mohou také být použity jako aktivní složka ve farmaceutických prostředcích obsahujících benzethoniumchlorid, samotný nebo v kombinaci s fenoxylethanolem. Příkladná hematologická činidla zahrnují expandéry plasmy, jako jsou dextran 40, dextran 70 a dextran 75; protilátky a isoagglutinininy, včetně sér k určení krevní skupiny a typu, jako jsou anti-A, anti-B a anti-Rh séra, imunoglobuliny a imunoséra; proteiny srážení krve, jako jsou antihemofilický faktor, kryoprecipitovaný antihemofilický faktor, antithrombin III, antiinhibitorový koagulační komplex a komplex faktoru IX.

Další příkladná hematologická činidla zahrnují



antikoagulanty nebo jiná činidla, která zpožďují srážení krve, včetně činidel, která spadají do tří obecných typů antikoagulancií: činidla vychytávající vápník, heparin a substituenty heparinu a prothrombopenická antikoagulancia (orální antikoagulancia). Příkladná antikoagulancia zahrnují dikumarol, anisindion, sodnou sůl warfarinu, různé roztoky citratdextrosy nebo roztoky citratu sodného, vápenatou sůl heparinu, heparin s nízkou molekulovou hmotností, sodnou sůl heparinu, dihydroergotaminmesylat, oxalat draselný, citrat sodný a oxylat sodný. Příkladná thrombolytická činidla zahrnují streptokinázu, urokinázu, anisoylovaný plasminogen-streptokinázový aktivátorový komplex (APSAC), prourokinázu (Pro-UK), tkáňový aktivátor plasminogenu (TPA), jejich rekombinantní formy, anistreplázu a alteplázu (rekombinantní). Příkladná protidestičková činidla zahrnují kyselinu acetylosalicylovou, hydrochlorid tiklopidinu, dipyridamol, blokátory vápníkového kanálu, β -adrenergika a anagrelid. Všechna tato činidla mohou být využita podle zde popsanych prostředků a způsobů.

Antikoagulační antagonisty mohou být také použity jako hematologická činidla v popsanych prostředcích a způsobech. Příkladné antikoagulační antagonisty zahrnují vitamin K nebo jeho syntetické substituty, sodný difosforečnan menadiolu, menadion, sodní disiřičitan menadionu, fytonadion a protaminsulfat. Inhibitory fibrinolysinu, jako jsou kyselina aminokaproová, kyselina tranexámová; hemostatika a styptika, jako jsou kamenec, celulóza, kolagen, absorbovatelný želatinový prášek nebo želatinová houba a thrombin; elektrolyty a systémové pufry, jako jsou chlorid amonný, uhličitan vápenatý, chlorid vápenatý, citrát vápenatý, globionat

02.04.02

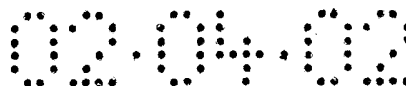
vápenatý, gluceptat vápenatý, glukonat vápenatý, glycerofosfat vápenatý, laktat vápenatý, levulinat vápenatý, střední fosforečnan vápenatý, fosforečnan vápenatý, injekce síranu hořečnatého, octan draselný, chlorid draselný, glukonat draselný, směsi draselných solí, fosforečnany draselné, dihydrogen- a hydrogenfosforečnan draselný, draselné a sodné fosforečnany, octan sodný, hydrogenuhlíčitan sodný, chlorid sodný, citrat sodný a roztok kyseliny citrónové, injekce laktatu sodného, dihydrogenfosforečnan sodný a tromethamin; a kation komplexující činidla, jako jsou natriumfosforečnancelulózy, deferoxaminmesylat, dimerkaprol, edetatcalciumdinatrium, penicilamin, natriumpolystyrensulfonat, sukčimer a hydrochlorid trientinu mohou také být použity.

Nakonec další hematologická činidla, jako jsou hematopoetika a další činidla ovlivňující tvorbu krve jsou užitečná podle předloženého vynálezu. Hematopoetika jsou antianemika, která napomáhají tvorbě červených a bílých krvinek. Hematinika jsou antianemika, zvyšují obsah hemoglobinu v krvi prostřednictvím erythropoesy nebo prostřednictvím zvýšení obsahu hemoglobinu v erytrocytech. Užitečná hematopoetika zahrnují: železo a sloučeniny železa, jako jsou kyselina askorbová, fumarat železa, glukonat železa, síran železa, injekce dextranu železa a polyferosa; hematopoetické růstové faktory, jako jsou epoetin- α , filgrastim, sargramostin a další činidla, která regulují proliferaci a diferenciaci progenitorových kmenových buněk nacházejících se v kostní dřeni; antihematopoetická činidla, jako jsou hemin, methylenová modř, pentoxifylin, dusičnan sodný a další činidla usnadňující zvládnutí zvýšení počtu cirkulujících erytrocytů.

5. Antihistaminika

Antihistaminika, různých tříd, jsou užitečná jako aktivní činidla ve farmaceutických prostředcích obsahujících benzethoniumchlorid samotný nebo v kombinaci buď s fenoxyethanolem nebo fenethylalkoholem. Specifické příkladné třídy antihistaminik, která jsou užitečná v popsanych prostředcích a způsobech zahrnují ethanolaminy, ethylendiaminy, alkylaminy, fenothiazin a tiperidiny.

Antihistaminika obecně jsou sedativní a vykazují anticholinergní aktivitu. Antihistaminika obzvláště užitečná v předloženém vynálezu zahrnují antihistaminika, která jsou antagonisty H_1 -receptoru a působí kompetitivní antagonizací účinků histaminu na receptorových místech. Obecně neblokují uvolňování histaminu a tedy nabízejí pouze paliativní úlevu alergických symptomů. Příkladná antihistaminika užitečná podle předloženého vynálezu zahrnují: astemizol, bromfeniraminmaleat, karboxaminmaleat, chlorfeniraminmaleat, klemastinfumarat, hydrochlorid cyproheptadinu, cyklizin, dexbromfeniraminmaleat, dexchlorfeniraminmaleat, hydrochlorid difenhydraminu, dimenhydrinat, hydrochlorid difenylpyralinu, doxylamin-sukcinat, hydrochlorid hydroxyzinu, meklizin, methdilazin, hydrochlorid methdilazinu, fenindamintartrat, hydrochlorid promethazinu, pyrilaminmaleat, terfenadin, fexofenadin, theofylin, trimeprazintartrat, tripelennamincitrat, hydrochlorid trefalinaminu a hydrochlorid triproladinu. Za užitečné jsou rovněž považovány inhibitory uvolňování histaminu, jako je sodná sůl chromalynu; antagonisty serotoninu, jako jsou azatadinmaleat a hydrochlorid cyproheptadinu. Kterákoli z výše uvedených tříd sloučenin,



stejně jako sloučeniny uvedené individuálně, mohou být použity samotné, nebo v kombinaci ve farmaceutických prostředcích jedno nebo více z konzervancií benzethoniumchloridu, fenoxýethanolu nebo fenethylalkoholu.

Antibiotika

Široká škála antibakteriálních činidel může být použita jako aktivní složka ve farmaceutických prostředcích a způsobech zde popsaných. Systémová antibakteriální činidla která mohou být použita ve zde popsaných farmaceutických prostředcích konzervovaných benzethoniumchloridem samotným nebo v kombinaci buď s fenoxýethanolem nebo fenethylalkoholem, zahrnují sulfonamidy, jako jsou sulfabenzamid, sulfadiazin a sulfamethazin; antibiotika, jako jsou penicilin nebo další β -laktamová antibiotika, jako jsou amoxycilin, ampicilin, dvojsaodná sůl karbenicilinu; cefalosporiny, jako jsou cefadroxil, cefaklor a cefixim; karbapenemy a monobaktamy, jako jsou aztreonam a imipenem; inhibitory β -laktamázy, jako je sodná sůl sulbaktamu; aminoglykosidy, jako jsou síran gentamicinu, síran kanamycinu, síran neomycinu a tobramycin; makrolidy, jako jsou azithromycin, erythromycin a spiramycin; polypeptidy, jako jsou bacitracin, síran kapreomycinu a vankomycin; tetracykliny, jako jsou doxycyklin a hydrochlorid tetracyklinu; a fluorované chinolony, jako jsou norfloxacin a hydrochlorid ciprofloxacinu. Navíc různá další různorodá antibiotika jsou také užitečná podle předloženého popisu. Příkladná různorodá antibiotika, která mohou být použita, zahrnují amfotericin-B, cykloserin a hydrochlorid vankomycinu. Navíc různá další antimalarická, antiprotozoální a antifungální a antivirová činidla, jako

02.04.02

jsou interferony, methisazon a další antivirové látky, jsou užitečná v popsanych prostředcích a způsobech.

7. Antiepileptická a protizáchvatová činidla

Činidla používaná k léčení záchvatových poruch mohou být využita jako aktivní složka ve farmaceutických prostředcích obsahujících benzethoniumchlorid samotný nebo v kombinaci s fenoxylethanolem nebo fenethylalkoholem. Příkladná protizáchvatová činidla, která mohou být použita tímto způsobem zahrnují: fenytoin, karbamazepin, acetazolamid, hydrochlorid chlorpromazinu, klonazepam, diazepam, dilantin, dimenhydrinat, hydrochlorid difenhydraminu, síran efedrinu, natriumdivalproex, ethosuximid, ethotoin BP, felbamat, síran hořečnatý, mefenytoin, mefobarbital, paramethadion, sodnou sůl fenobarbitalu, sodnou sůl fenytoinu, primidon, bromid sodný, trimethadion, substituované dibenzoxazepiny a valproat sodný. Vedle těchto specificky uvedených příkladných protizáchvatových léčiv se jakékoli činidlo používané jako protizáchvatové, antiepileptické nebo antikonvulzivní činidlo považuje za užitečné podle farmaceutických prostředků zde popsanych.

8. Sedativa a hypnotika

Činidla, která mají účinek sedativa nebo účinek navozující relaxaci a uvolnění, ale nikoli nezbytně spánek, vedla jakéhokoli hypnotického činidla, které navozuje spánek, mohou být použita jako aktivní činidlo ve zde popsanych farmaceutických prostředcích a způsobech. Obecně činidla těchto typů mají schopnost navozovat neselektivní, reversibilní útlum centrálního nervového



systému. Sedativa a hypnotika mohou být rozdělena do tří skupin: benzodiazepin, barbituráty a další různorodá sedativní a hypnotická činidla. Kterákoli z těchto skupin může být užitečná v popsanych prostředcích. Specifické příklady těchto typů činidel zahrnují bukлизin, difenhydramin, benzodiazepin, methotrimeprazin, skopolamin, diazepam, flurazepam, lorazepam, pentobarbital, meprobramat, fenobarbital, chloralhydrát, chlormezanon a methypylon. Alternativní a další příkladná sedativní a hypnotická činidla zahrnují obecně organické soli, jako jsou bromidy; chlorované deriváty, jako je chloralhydrát; acetylenové alkoholy, jako je ethchlorvynol; cyklické ethery, jako je peraldehyd; estery kyseliny karbamové s alkoholy; estry kyseliny karbamové s glykoly; diureidy, jako jsou barbituráty; deriváty piperidindionu, jako je glutethimid; disubstituované chinazon, jako je metachalon a různorodé aromatické terciární alkylaminy, jako jsou antihistaminika a parasymptolytika.

9. Diuretika

Diuretika jsou činidla, která snižují objem extracelulární kapaliny, usnadňují sekreci chloridu sodného močí a, sekundárně, zvyšují objem moči vylučované ledvinami. V podstatě jakákoli látka, která má tyto účinky může být klasifikována jako diuretikum a může být užitečná jako aktivní činidlo ve farmaceutických prostředcích a způsobech zde popsanych. Většina diuretických činidel blokuje reabsorpci sodíkového a/nebo chloridového iontu v ledvinných tubulech. Široce pojato, diuretika mohou být rozdělena do následujících skupin: osmotika, inhibitory karboanhydrázy, thiazidy, diuretika šetřící draslík, jako

02.04.02

jsou spironolakton, triamteren a amilorid, a kličková diuretika. Příkladná osmotická diuretika zahrnují glycerin, mannitol, isosorbid a močovinu.

Příkladná renální tubuly inhibující diuretika zahrnují inhibitory karboanhydrázy, jako jsou acetazolamid, sodná sůl steroacetazolamidu, dichlorfenamid, methazolamid a mersalyl s theofylinem. Další příkladná užitečná renální tubuly inhibující diuretika zahrnují benzothiadiazin a příbuzná diuretika, jako jsou bendroflumethiazid, benzthiazid, chlorothiazid, chlorothalidon, cyklothiazid, flumethiazid, hydrochlorothiazid, indapamid, metolazon, polythiazid a chinethazon, aminofyline, kofein, theobromin a probenecid.

Příkladná diuretika šetřící draslík mohou zahrnovat spironolakton, triamteren, amilorid a hydrochlorid amiloridu. Příkladná kličková diuretika zahrnují kyselinu ethakrynovou, furosemid a bumetanid. Navíc, jako u všech skupin činidel, jakákoli kombinace výše uvedených diuretik může také být použita jako aktivní činidlo v popsáných farmaceutických prostředcích a specificky se považuje za spadající do jejich rozsahu.

10. Psychofarmakologická činidla

Psychofarmakologická činidla, alternativně označovaná jako psychoaktivní nebo psychotropická činidla, se široce používají při léčení poruch chování a mentálních poruch, jako jsou úzkost, deluse, halucinace, paranoidní stavy, katatonie, sociální uzavřenost a dysfunkce autonomního nervového systému. Psychofarmakologická činidla mohou být rozdělena do následujících skupin:



antipsychotika, činidla proti úzkosti, antidepresiva a psychogenní činidla. Činidla ze všech těchto skupin mohou být užitečná ve zde popsaných farmaceutických prostředcích a popsaných způsobech.

Příkladná užitečná antipsychotická činidla zahrnují antipsychotická činidla zatříděná do některé z následujících šesti skupin: fenothiaziny, jako je chlorpromazin; thioxantheny, jako jsou chlorprothixen a thiothixen; butyrofenony, jako je haloperidol; deriváty dihydroindolonu, jako je molindon; dibenzoxazepiny, jako je loxapin a dibenzodiazepiny, jako je klozapin. Příkladná činidla proti úzkosti nebo další činidla, která mají sedativní a anxiolytické aplikace, zahrnují různá antihistaminika, jako je difenhydramin; acetylenové karbinoly, jako je ethchlorvynol; monoureidy, jako je karbromal; barbituráty, jako je fenobarbital; piperidindiony, jako je methylprylon; deriváty propylalkoholu, jako je meproamat a benzodiazepiny, jako je chlórdiazepoxid.

Příkladná antidepresiva, která mohou být použita ve zde popsaných prostředcích a způsobech zahrnují jakákoli činidla, která ztišují symptomy velkých depresivních poruch a mohou vést k akci jednání. Specifická příkladná antidepresiva zahrnují antidepresiva, která mohou být klasifikována jako tricyklická antidepresiva, jako jsou hydrochlorid imipraminu, imipraminpamoat, hydrochlorid amitriptylinu, amoxapin, hydrochlorid desipraminu, doxepin, hydrochlorid protriptylinu a trimipramin. Alternativní příkladná antidepresiva mohou být klasifikována jako inhibitory monoaminoxidázy, jako jsou isokarboxazid, fenelzinsulfat a tranylcyprominsulfat. Ještě

02.04.02

další příkladná antidepresiva zahrnují antidepresiva druhé generace, jako jsou amoxapin, maprotilin, trazodon, fluoxetin a bupropion.

Psychogenní činidla jsou další činidla, která navozují dočasné abnormality duševního stavu lidí nebo chování u zvířat. I ta mohou být užitečná ve zde popsaných farmaceutických prostředcích a zahrnují například kanabis, diethylamid kyseliny lysergové a meskalin.

11. Antimigrenózní činidla

Různá činidla, která působí proti cerebrální vasodilataci spjaté s migrénou, mohou být používána při léčení migrény, a mohou být využita jako aktivní činidlo ve farmaceutických prostředcích zde popsaných. Příkladná antimigrenózní léčiva zahrnují ergotové alkaloidy, různé ergotaminy a sumatriptansukcinat.

Často příbuzná s činidly, která se používají k léčení migrény, jsou činidla používaná ke stimulaci hladkého svalstva uteru, známá jako oxytocika. Tato činidla také mohou být užitečná jako aktivní činidla v popsaných farmaceutických prostředcích. Příkladná užitečná oxytocika zahrnují karboprosttromethamin, cyproheptadin, dinoproston, methylergonovinmaleat, methysergidmaleat, oxytocin a chlorid sodný.

12. Hormony

Hormony nebo jakákoli další činidla secernovaná endokrinními neboli bezvývodovými žlázami a nežlázovými tkáněmi, které slouží k integraci metabolických procesů,

mohou být užitečná jako aktivní složka v popsáných farmaceutických prostředcích a způsobech. Hormony mohou být deriváty aminokyselin, steroidy různé rozličné látky. Příkladné hormony které mohou být použity podle popsáných způsobů a prostředků zahrnují sematropiny, včetně růstových hormonů; gonadotropní hormony, jako jsou folikuly stimulující hormon nebo luteinizační hormon; prolaktin; thyrotropní hormony; nadledvinkový kortikotropní hormon nebo v podstatě jakýkoli jiný hypofyzární hormon. Další příkladné hormony, které jsou užitečná v popsáných prostředcích a způsobech, zahrnují lidský choriový gonadotropin; kortikotropin a bromokriptin. Další užitečné hormony zahrnují hormony ze středního laloku, jako jsou intermedin nebo melanocyty stimulující hormon; hormony zadního laloku hypofýzy, včetně oxytocinu a vasopresinu. nadledvinkové hormony mohou také být užitečné v popsáných prostředcích a způsobech. Příkladné nadledvinkové hormony zahrnují nadledvinkové kortikosteroidy, jako jsou kortizon a kortisonacetat, dexamethazon, hydrokortizon, prednizon a různé formy prednizolonu. Také užitečné jsou glyburid; parathyroidní hormony, jako jsou kalcitriol a dihydro-tachysterol a pankreatické hormony, jako jsou insulin a glukagon, v jakékoli z jejich forem. Thyroidní hormony zahrnují činidla, která modulují energetický metabolismus a jisté neenergetické tělesné funkce. Užitečné thyroidní hormony zahrnují kalcitonin, thyroglobulin a thyroïd.

Další hormony, které mohou být použity, zahrnují pohlavní hormony, které mohou být klasifikovány jako estrogenní hormony, gestagenní hormony a androgenní hormony. Jak estrogenní hormony, tak gestagenní hormony jsou souhrnně známy jako hormony vaječníků. Mohou být využity v syntetických, stejně jako v přírodních verzích.



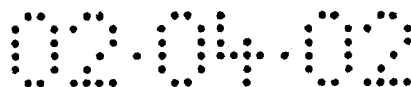
Příkladné hormony vaječníků zahrnují estradiol a různé formy estradiolu, estron a chinestrol. Příkladné syntetické estrogény zahrnují dienestrol, mestranol a norethindron. Druhým typem hormonů vaječníků je progesteron. Příkladné gestageny zahrnují ethyndioldiacetat a norethindron. Těmto léčivům jsou příbuzná činidla, která mají supresivní účinek estrogenu různými mechanismy. Taková činidla také mohou být užitečná jako aktivní složka ve zde popsaném prostředku a zahrnují například klomifencitrat a tamoxifencitrat.

Androgenní hormony jsou hormony vytvářené obecně ve varlatech. Příkladné užitečné androgenní hormony zahrnují testosteron, cyproteronacetat, danazol, finasterid, oxymetholon, testolakton a různé analogy a deriváty testosteronu, jako jsou testosteronycypionat, testosteronenanthat a testosteronpropionat.

13. Proteiny nebo peptidy

Různé proteiny nebo peptidy mohou být užitečné jako aktivní složka ve zde popsaných farmaceutických prostředcích. Jednou z výhod použití konzervancia benzethoniumchloridu, samotného nebo v kombinaci s fenoxylethanolem nebo fenethylalkoholem, je, že jsou obzvláště kompatibilní s peptidy a proteiny v roztoku, včetně jak rekombinantních a genově aktivovaných forem proteinů. Příkladné proteiny, která mohou být použity, zahrnují mnohé z těch, které byly uvedeny výše, jako jsou erythropoetin, insulin, granulocytovou kolonii stimulující faktor (GCSF), hormony, enzymy, vakcíny a steroidy.

14. Antineoplastická činidla



Antineoplastická činidla nebo dokonce kombinace antineoplastických činidel, mohou být formulována do vícedávkových prostředků s benzethoniumchloridem a fenoxxyethanolem. Taková antineoplastická činidla, která mohou být použita v takových prostředcích, buď samotná nebo v kombinaci, zahrnují, aniž by tím byl výčet omezen, tamoxifen, taxoter, doxorubicin, cisplatinu, cyklofosfamid, interferon, faktor nekrózy tumoru, methotrexat nebo varianty těchto činidel.

C

Další složky prostředku

Optimální popsané prostředky a způsoby se budou lišit podle faktorů, jako jsou aktivní složka nebo složky, čas, po který bude prostředek skladován, podmínky, za kterých bude skladován a používán, včetně dávkové formy prostředku, a příslušná populace pacientů, jimž mohou být podávány. Adjustace prostředků adjustačními konstituenty prostředku a jejich relativní koncentrace, včetně množství benzethoniumchloridu, fenoxxyethanolu a fenethylalkoholu, mohou být upraveny podle potřeby v souladu s potřebami formulátora, podávající osoby nebo pacienta. Další konstituční prvky vícedávkových prostředků podle předloženého vynálezu mohou zahrnovat vodu, pufr, činidlo upravující hodnotu pH, surfaktant nebo antiadsorbant, zvlhčovač, gelující činidlo, vysoušecí činidlo, činidlo upravující osmolalitu nebo v podstatě jakoukoli přísadu nebo nosič, v závislosti na požadované dávkové formě.

Charakteristiky prostředku, které mohou být modifikovány, zahrnují například hodnotu pH a osmolalitu.



Například může být žádoucí získat prostředek, který má hodnotu pH a osmolalitu podobnou lidské krvi nebo tkáním k usnadnění účinnosti prostředku při parenterálním podání. Alternativně k usnadnění účinnosti popsaných prostředků při podání jinou cestou podání mohou být modifikovány alternativní charakteristiky.

Pufry jsou užitečné v předloženém vynálezu, mezi jinými účely, k manipulaci celkové hodnoty pH farmaceutického prostředku (zvláště žádoucí u parenterálního podání). V předložených prostředcích mohou být použity různé v oboru známé pufry, jako jsou různé soli organických a anorganických kyselin, báze nebo aminokyseliny a včetně různých forem citratového, fosforečnového, vinanového, jantaranového, adipatového, maleatového, laktatového, acetatového, hydrogenuhlíčitanového nebo uhličitranového iontu. Obzvláště výhodné pufry pro použití v parenterálně podávaných formách zde popsaných prostředků podle předloženého vynálezu zahrnují pufry sodné nebo draselné, obzvláště fosforečnan sodný. Ve výhodném ztělesnění pro parenterální dávkování se použije fosforečnan sodný v koncentraci přibližující se 20 mM k dosažení hodnoty pH přibližně 7,0. Obzvláště účinný fosforečnanový pufrovací systém obsahuje monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného a heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného. Když se použije kombinace dihydrogenfosforečnanu a hydrogenfosforečnanu sodného, výhodné koncentrace každého z nich jsou od asi 0,5 do asi 1,5 mg/ml dihydrogenfosforečnanu a od asi 2,0 do asi 4,0 mg/ml hydrogenfosforečnanu, přičemž výhodné koncentrace jsou okolo 0,9 mg/ml dihydrogenfosforečnanu a okolo 3,4 mg/ml hydrogenfosforečnanu. Hodnota pH prostředku se mění podle množství použitého pufru.

V závislosti na dávkové formě a zamýšlené cestě podání může alternativně být výhodné použít pufrů v různých koncentracích nebo použít jiné přísady k úpravě hodnoty pH prostředku, aby byla zahrnuta jiná rozmezí. Užitečná rozmezí hodnot pH pro prostředky podle předloženého vynálezu zahrnují hodnoty pH od asi 2,0 do asi 12,0.

Může také být výhodné využít ve zde popsáných prostředcích surfaktanty. Surfaktanty neboli antiadsorbenty, které se ukazují jako užitečné, zahrnují polyoxyethylensorbitany, polyoxyethylensorbitanmonolaurat, polysorbat-20, jako je Tween-20TM, polysorbat-80, hydroxycelulózu a genapol. Prostřednictvím příkladu, pokud se v předloženém vynálezu použije jakýkoli surfaktant k vytvoření prostředku, který lze podat parenterálně, je výhodné použít jej v koncentraci od asi 0,01 do asi 0,5 mg/ml.

Další užitečné přísady odborník v oboru snadno určí podle jednotlivých potřeb nebo zamýšlených použití prostředků a formulátora. Jendou takovou obzvláště užitečnou látkou je chlorid sodný, který je užitečný pro úpravu osmolality prostředků k dosažení požadované výsledné osmolality. Obzvláště výhodné osmolality pro parenterální podání popsáných prostředků jsou v rozmezí od asi 270 do asi 330 mOsm/kg. Optimální osmolalita pro prostředky k parenterálnímu podání, obzvláště injekčnímu, je přibližně 300 Osm/kg a lze jí dosáhnout použitím chloridu sodného v koncentracích od asi 6,5 do asi 7,5 mg/ml, přičemž obzvláště účinná je koncentrace chloridu sodného okolo 7,0 mg/ml.

D.

Výroba prostředků

Prostředky zde popsané mohou být vyrobeny ve vodě vhodně smísené se surfaktantem, jako jsou hydroxypropylcelulóza nebo polyoxyethylensorbitany. V mnoha případech bude výhodné zahrnout isotonizační činidla, například cukry nebo chlorid sodný, jak je popsáno výše. Prodloužená absorpce injektabilních prostředků může být navozena tím, že se v prostředcích použijí činidla oddalující absorpci, například monostearat hlinitý nebo želatina. Popsané prostředky nevyžadují vysoké hladiny dalších alkoholů k dosažení nebo udržení jejich antimikrobiálního účinku. Například prostředek s hladinou alkoholu vyšší než 55 % nebo vyšší než 75 % nebo dokonce vyšší než 90 % není nezbytný. Další činidla, která mohou být použita, zahrnují, lecitin, močovinu, ethylenoxid, propylenoxid, hydroxypropylcelulózu, methylcelulózu nebo polyethylenglykol, výčet tím však není omezen.

Vodné prostředky (inokula) jak jsou zde popsány mohou zahrnovat účinné množství požadovaného farmakologicky aktivního činidla rozpuštěného nebo dispergovaného ve farmaceuticky přijatelném vodném mediu. Takové prostředky jsou rovněž nazývány inokula. Použití farmaceuticky přijatelného nosičového media a činidel pro farmaceuticky aktivní látky je v oboru dobře známo. S výjimkou toho, když jakékoli obvyklé medium nebo činidlo je inkompatibilní s aktivní složkou, je její použití v terapeutických prostředcích zamýšleno. Doplnkové aktivní složky také mohou být zahrnuty do prostředků popsáných výše.

Proteoglykan, jako je erythropoetin, může být formulován do prostředku v neutrální formě nebo ve formě soli. Farmaceuticky přijatelné soli zahrnují adiční soli s kyselinou (vytvořené s volnými aminoskupinami proteinu) a soli, které se vytvoří s anorganickými kyselinami, jako je například, kyselina chlorovodíková nebo kyselina fosforečná, nebo s takovými organickými kyselinami, jako je kyselina octová, oxalová, vinná, mandlová apod. Soli vytvořené s volnými karboxylovými kyselinami mohou být také odvozeny od anorganických bází, jako jsou například hydroxid sodný, draselný, amonný, vápenatý nebo hydroxidy železa, a takových organických bází, jako je isopropylamin, trimethylamin, histidin, proakin apod.

Terapeutické prostředky podle předloženého vynálezu se výhodně podávají ve formě injeztabilních prostředků buď jako kapalně roztoky nebo suspenze, mohou být také připraveny tuhé formy vhodné k rozpuštění nebo suspendování v kapalině před injikováním. Alternativně prostředky podle předloženého vynálezu mohou být podávány jako inhalanty v aerosolové formě. V závislosti na potřebách formulátora, podávající osoby nebo léčeného subjektu mohou zde popsané prostředky mít v podstatě jakoukoli formu včetně kapaliny, suspenze, emulze, roztoku, oleje, směsi, krému, mazání, gelu, čípku, polotuhé formy, aerosolu, prachu, tablety nebo kapsle. Typický prostředek obsahuje farmaceuticky přijatelný nosič. Například prostředek může obsahovat 10 mg, 25 mg, 50 mg nebo až 100 mg lidského sérového albuminu na mililitr fyziologického roztoku pufovaného fosforečnanem.

Prostředky jak jsou zde popsány mohou být obsaženy ve skleničce, lahvi, tubě, stříkačce, inhalátoru

nebo jiné nádobě pro jediné nebo vícedávkové podání. Takové nádoby mohou být vyrobeny ze skla nebo polymerního materiálu, jako je například polypropylen, polyethylen nebo polyvinylchlorid. Výhodné nádoby mohou zahrnovat uzávěr nebo jiný uzavírací systém, jako je gumová zátka, která může být propíchnuta jehlou k odebrání jednotlivé dávky a poté znovu uzavřena po vyjmutí jehly. Všechny takové nádoby pro injikovatelné kapaliny, lyofilizované prostředky, rekonstituované lyofilizované prostředky nebo prášky k rekonstituci pro injekci známé v oboru nebo pro podání aerosolizovaných prostředků jsou zamýšleny k použití ve zde popsaných prostředcích a způsobech.

Příklady provedení vynálezu

Odborník v oboru zjistí, že může být připraveno mnoho prostředků obsahujících konzervans benzethoniumchlorid samotné nebo v synergické kombinaci s fenoxxyethanolem nebo v kombinaci s fenethylalkoholem. Následuje pouze jeden příklad takového prostředku. Tento příklad je zamýšlen pouze pro ilustraci a není zamýšlen k omezení rozsahu tohoto vynálezu.

Příklad 1

Účinný antihistaminický prostředek může být formulován následovně: účinné množství fexofenadinu, sorbitolu, glycerinu, sodné soli sacharinu, benzethoniumchloridu v koncentraci okolo 0,005 %, fenoxxyethanolu v množství 0,25 % a hydroxidu sodného k úpravě hodnoty pH.

Odkazy

02.04.02

US patent č. 4 806 524, Kawagachi a kol.,
US patent č. 5 503 827, Woog a kol.,
US patent č. 5 661 125, Stricklan a kol.,
Handbook of Farmaceutical Excipients, 2. vydání, 1994,
L.A. Trissel, "Handbook on Injectable Drugs." 8. vydání,
American Society of Hospital Farmacists, Inc., 1994,
Physicians' Desk Reference, 48. vydání, 1994,
Physicians' Desk Reference, 50. vydání, 1996,
Sandeep Nema, R.J. Washkuhn, a R.J. Brendel, "Excipients
and Their Use in Injectable Products," PDA Journal of
Farmaceutical Sciences & Techftology, 51(4), červenec-srpen
(1997).

1. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje farmakologicky aktivní složku a množství benzethoniumchloridu a množství fenoxxyethanolu, kde množství benzethoniumchloridu a fenoxxyethanolu jsou účinná k inhibici mikrobiálního růstu.
2. Prostředek podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že je dále definován tím, že obsahuje benzethoniumchlorid v koncentraci od asi 0,001 do asi 1,0 % a fenoxxyethanol v koncentraci od asi 0,01 do asi 2,0 %.
3. Prostředek podle nároku 1 nebo 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedená farmakologicky aktivní složka je kardiovaskulárním činidlem.
4. Prostředek podle nároku 3, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedeným kardiovaskulárním činidlem je diltiazem, digoxin, dopamin, digitalis, hydrochlorid prokainamidu, lidokaine, verapamil nebo levostatin.
5. Prostředek podle nároku 1 nebo 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedená farmakologicky aktivní složka je činidlem k léčení gastrointestinálního systému nebo jater.
6. Prostředek podle nároku 5, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedeným činidlem k léčení gastrointestinálního systému nebo jater je antacidum, digestivum nebo emetikum.
7. Prostředek podle nároku 5, v y z n a č u j í c í s e

t í m, že uvedeným činidlem k léčení gastrointestinálního systému nebo jater je lipáza, furosemid, morfin, skopolamin, ranitidin.

8. Prostředek podle nároku 1 nebo 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedená farmakologicky aktivní složka je topicky aktivním činidlem.

9. Prostředek podle nároku 8, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedeným topicky aktivním činidlem je bentonit, oxid zinečnatý, dimetikon nebo glycerin.

10. Prostředek podle nároku 1 nebo 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedeným farmakologicky aktivním činidlem je hematologické činidlo.

11. Prostředek podle nároku 10, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedeným hematologickým činidlem je heparin, streptokináza, urokináza, tkáňový aktivátor plasminogenu nebo kyselina acetylosalicylová.

12. Prostředek podle nároku 1 nebo 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedeným farmakologicky aktivním činidlem je antihistaminikum.

13. Prostředek podle nároku 12, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedeným antihistaminikem je theofylin, difenhydramin, hydroxyzin nebo fexofenedin.

14. Prostředek podle nároku 12, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedeným antihistaminikem je fexofenadin.

02.04.02

15. Prostředek podle nároku 14, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje okolo 0,005 % benzethoniumchloridu a okolo 0,25 % fenoxxyethanolu.

16. Prostředek podle nároku 1 nebo 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedená farmakologicky aktivní složka je antimikrobiální látkou.

17. Prostředek podle nároku 16, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedenou antimikrobiální látkou je penicilin, moxycilin, kanamycin, neomycin, erythromycin, tetracyklin, doxycyklin, norfloxacin nebo cyklosporin.

18. Prostředek podle nároků 1 nebo 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedeným farmakologicky aktivním činidlem jen antiepileptické nebo protizáchvatové činidlo.

19. Prostředek podle nároku 18, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedeným antiepileptickým nebo protizáchvatovým činidlem je fenytoin, dilantin nebo fenobarbital.

20. Prostředek podle nároků 1 nebo 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedeným farmakologicky aktivním činidlem je sedativum nebo hypnotikum.

21. Prostředek podle nároku 20, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedeným sedativem nebo hypnotikem je skopolomin, fexofenadin nebo metachalon.

22. Prostředek podle nároků 1 nebo 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedeným farmakologicky aktivním činidlem je diuretikum.

23. Prostředek podle nároku 22, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedeným diuretikem je furosemid, amilorid, aminofylin nebo theobromid.

24. Prostředek podle nárokus 1 nebo 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedená farmakologicky aktivní složka je psychofarmakologické činidlo.

25. Prostředek podle nároku 24, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedené psychofarmakologické činidlo je anti-psychotikem nebo antidepresivem.

26. Prostředek podle nároků 1 nebo 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedená farmakologicky aktivní složka je antimigrenózním činidlem.

27. Prostředek podle nároků 1 nebo 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedeným farmakologicky aktivním činidlem je hormon.

28. Prostředek podle nároků 1 nebo 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedeným farmakologicky aktivním činidlem je protein nebo peptid.

29. Prostředek podle nároků 1 nebo 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že dále obsahuje druhé aktivní činidlo.

30. Prostředek podle nároku 29, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedené druhé aktivní činidlo je kardiovaskulární činidlo, činidlo k léčení gastrointestinálních poruch, topicky aktivní činidlo, hematologické činidlo, antihistaminikum, antimikrobiální látka, antiepileptikum, protizáchvatové činidlo, sedativum, hypnotikum, diuretikum,

psychofarmakologické činidlo, antimigrenózní činidlo, hormon, protein nebo peptid.

31. Prostředky podle nároků 1 nebo 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedený prostředek je kapalina, suspenze, emulze, roztok, směs, krém, inhalant, aerosol, gel, mazání, čípek, prášek, tableta.

32. Prostředek podle nároků 1 nebo 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedený prostředek lze podat parenterálně, přes sliznici, topicky, čípkem, inhalací, orálně, do ucha, nebo do oka.

33. Farmaceutický nosičový prostředek pro použití jako nosič farmaceuticky aktivní složky, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedený nosič obsahuje množství benzethoniumchloridu a množství fenoxxyethanolu, kde množství benzethoniumchloridu a fenoxxyethanolu jsou účinná k inhibici mikrobiálního růstu v uvedeném prostředku.

34. Farmaceutický nosičový prostředek podle nároku 33, v y z n a č u j í c í s e t í m, že je dále definován obsahem benzethoniumchloridu v koncentraci od asi 0,001 do asi 1,0 % a fenoxxyethanolu v koncentraci od asi 0,01 do asi 2,0 %.

35. Farmaceutický nosičový prostředek podle nároku 33 nebo 34, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedená farmaceuticky aktivní složka je kardiovaskulárním činidlem, činidlem k léčení gastrointestinálních poruch, topicky aktivním činidlem, hematologickým činidlem, antihistaminikem, antimikrobiální látkou, antiepileptikem, protizáchvatovým činidlem, sedativem, hypnotikem, diuretikem, psychofarmakologickým činidlem, proti-

02.04.02

migrenózním činidlem, hormonem, proteinem nebo peptidem.

36. Sklenička pro zachycení vícečetných dávek farmakologicky aktivní složky, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedená sklenička obsahuje roztok obsahující uvedenou aktivní složku a množství benzethoniumchloridu a množství fenoxxyethanolu, kde množství benzethoniumchloridu a fenoxxyethanolu jsou účinná k inhibici mikrobiálního růstu v uvedeném prostředí.

37. Sklenička podle nároku 36, v y z n a č u j í c í s e t í m, že je dále definována obsahem benzethoniumchloridu v koncentraci od asi 0,001 do asi 1,0 % a fenoxxyethanolu v koncentraci od asi 0,01 do asi 2,0 %.

38. Sklenička podle nároku 36 nebo 37, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedenou farmakologicky aktivní složkou je kardiovaskulární činidlo, činidlo k léčení gastrointestinálních poruch, topicky aktivní činidlo, hematologické činidlo, antihistaminikum, antimikrobiální látka, antiepileptikum, protizáchvatové činidlo, sedativum, hypnotikum, diuretikum, psychofarmakologické činidlo, antimigrenózní činidlo, hormon, protein nebo peptid.

39. Farmaceutické balení k zahrnutí vícečetných dávek farmakologicky aktivní složky, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedená sklenička obsahuje roztok obsahující uvedenou aktivní složku obsahuje množství benzethoniumchloridu a množství fenoxxyethanolu, kde množství benzethoniumchloridu a fenoxxyethanolu jsou účinná k inhibici mikrobiálního růstu v uvedeném prostředí.

40. Farmaceutické balení podle nároku 39, v y z n a č u-

j í c í s e t í m, že je dále definováno obsahem benzethoniumchloridu v koncentraci od asi 0,001 do asi 1,0 % a fenoxxyethanolu v koncentraci od asi 0,01 do asi 2,0 %.

41. Farmaceutické balení odle nároku 39 nebo 40, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedenou farmakologicky aktivní složkou je kardiovaskulární činidlo, činidlo k léčení gastrointestinálních poruch, topicky aktivní činidlo, hematologické činidlo, antihistaminikum, antimikrobiální látka, antiepileptikum, protizáchvatové činidlo, sedativum, hypnotikum, diuretikum, psychofarmakologické činidlo, antimigrenózní činidlo, hormon, protein nebo peptid.

42. Způsob inhibice mikrobiálního růstu v roztoku obsahujícím farmakologicky aktivní složku, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedený způsob zahrnuje přidání benzethoniumchloridu a fenoxxyethanolu do uvedeného roztoku.

43. Způsob podle nároku 42, v y z n a č u j í c í s e t í m, že benzethoniumchlorid se přidá v koncentraci od asi 0,001 do asi 1,0% a fenoxxyethanol se přidá v koncentraci od asi 0,01 do asi 2,0 %.

44. Způsob podle nároku 42 nebo 43, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedenou farmakologicky aktivní složkou kardiovaskulární činidlo, činidlo k léčení gastrointestinálních poruch, topicky aktivní činidlo, hematologické činidlo, antihistaminikum, antimikrobiální látka, antiepileptikum, protizáchvatové činidlo, sedativum, hypnotikum, diuretikum, psychofarmakologické činidlo, antimigrenózní činidlo, hormon, protein nebo peptid.