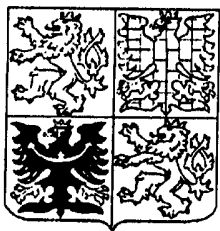


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

UŽITNÝ VZOR

(21) 4462-95

(22) 17.05.93

(47) 25.10.95

(43) 13.12.95

(11) 4032

(13) U

6(51)

A 61 K 31/315

(71) Štol Miroslav ing., Praha, CZ;

(54) Farmaceutická kompozice pro topickou zevní aplikaci

Farmaceutická kompozice pro topickou zevní aplikaci

Oblast techniky

Řešení se týká farmaceutické kompozice pro topickou zevní aplikaci.

Dosavadní stav techniky

Jedním z prvků nezbytných pro normální funkce živých buněk je zinek. Je součástí stovek enzymů, které se aktivně účastní na výstavbě a přeměně bílkovin, glycidů, lipidů i v různých dalších fyziologických pochodech. Nedostatek zinku pak způsobuje různé metabolické poruchy, v krajních případech i vážná onemocnění. Proto je určité množství zinku v organismu nezbytné pro zdraví.

Uvedené biologické funkce zinku velmi narušuje jemu příbuzný prvek kadmium, které zinek snadno vytěsňuje z jeho organických sloučenin, přičemž nemůže jeho funkce nahradit. Je proto velmi toxické. Naneštěstí se velké množství kadmia dostalo do životního prostředí neuváženými lidskými zásahy, především používáním severoafrických fosfátů k výrobě umělých hnojiv, barevných pigmentů a nátěrových hmot obsahujících kadmiovou žluť a v nemalé míře v podobě popílku vznikajícího při spalování uhlí. Tak se kadmium stále znovu dostává do živočišného i lidského potravního řetězce a stává se nebezpečným patogenem. Vyloučení kadmia ze životního prostředí je zatím v bezvýznamných prvopočátcích a proto nezbyvá než dodávat živým organismům zinek v malých dávkách, aby se udržel alespoň snesitelný rovnovážný stav mezi zinkem a jedovatým kadmiiem.

Obvykle se to provádí přidavkem sloučenin zinku do multivitaminových preparátů či kombinovaných minerálních směsí. Ale vstřebávání zinku ze zažívacího traktu je značně komplikovaný proces, při němž do krevního oběhu proniká část, jejíž hodnotu lze jen ztěží předem odhadnout.

Podstata technického řešení

Účinek farmaceutické kompozice pro topickou zevní aplikaci spočívá v tom, že je schopna dodat zvýšené množství zinku v místech, kde se kompozice vtírá do pokožky za účelem léčby nejen u některých kožních či revmatických onemocnění, ale i k doplňování nedostatku zinku v celém organismu. Potřebné množství zinku zde je dodáváno v malých a neškodných dávkách. Kompozice podle technického řešení obsahuje zinek v podobě solí mastných kyselin, výhodně nenasycených, které sami o sobě jsou důležitou složkou zdravé výživy jako je například kyselina olejová, undecylenová a jiné. Výhodou kompozice je, že se z ní zinek uvolňuje v malých dávkách, postupně podle potřeby, takže nehrozí nebezpečí otravy, které by mohlo nastat při požití stejných dávek snadno rozpustných sloučenin zinku perorálně.

Vstřebávání zinku přes bariéru neporušené pokožky je zde postupné a je umožněno vazbou na netoxické a naopak prospěšné mastné kyseliny, které se ve tkáních organismu dále odbourávají na neškodné metabolity, když splnily svou normální fyziologickou

funkci. Kompozice, která je jemnou disperzí zinečnatých solí mastných kyselin ve vodně alkoholickém prostředí, se může aplikovat přímo na zdravou nebo nemocnou plochu pokožky. Takto například zlepšuje stavy při lupence, ekzémech, akné, nebo při drobných poraněních (odřeninách) a lehčích popáleninách. Také u některých onemocnění pohybového ústrojí působí příznivě, jestliže byla aplikována na kůži nad bolestivými klouby, páteří a svalovými partiemi. Zde dochází ke zmírnění bolesti v klidu a zejména při pohybu. V některých případech kloubních onemocnění jako je počínající artritida nebo degenerativní arthrosa může mít rovněž pozitivní účinky, především v počátečním stádiu, pokud nejsou kloubní struktury příliš porušeny.

Pod pojem alkoholů v nahoře zmíněném "vodně alkoholickém" prostředí spadají kromě nižších, fyziologicky neškodných mono-, di- či polyfunkčních alifatických alkoholů jako je ethanol, isopropanol, propylenglykol, glycerol, manitol, sorbitol anebo pentaerythritol, též i neškodné polyalkylenglykoly, zejména polyethylenglykol či polypropylenglykol a jejich směsi.

Výsledné disperzní prostředí tedy sestává z rozpouštědla nebo rozpouštědel jedné a disperzního prostředí druhé komponenty, přičemž výsledná směs v podstatě nerozpouští zinečnatou sůl použité mastné kyseliny, anebo ji rozpouští jen nepatrnou měrou. Kromě uvedených složek může směs obsahovat i menší množství farmaceuticky přijatelného rozpouštědla jako je dimethylsulfoxid. Vzájemný poměr komponent kapalného prostředí se může v širokých mezích měnit, například i podle zamýšleného obsahu zinečnaté soli mastné kyseliny. Vhodný poměr pro použitou mastnou kyselinu a zamýšlený obsah dispergované soli v hotové kompozici lze pak snadno zjistit jednoduchým pokusem.

Výběr mastných kyselin k danému účelu je značný - s výhodou se použijí nenasycené nebo nasycené mastné kyseliny (C_4 až C_{22}) nebo jejich směsi. Jako příklady lze uvést kyseliny: máselnou, valerovou, isovalerovou, isoamylctovou, kapronovou, sorbovou, enanthovou, heptenovou, isoheptenovou, kaprylovou, pelargonovou, kaprinovou, decen-2-karbonovou, undekanovou, undecylenovou, laurovou, tridekanovou, myristovou, pentadekanovou, palmitovou, stearovou, olejovou, elaidovou, linolovou, linolenovou, arachidovou, eikosapentenovou, dokosahexenovou, a četné další.

Pro vlastní přípravu lze použít metody analogické jinak známým metodám získávání disperzí, například tak, že alkoholický roztok alkalické soli mastné kyseliny, tedy lithného, sodného či draselného mýdla, se postupně přidává do vodného nebo vodně alkoholického roztoku zinečnaté soli, například octanu nebo síranu, a to za intenzivního míchání. Tato metoda má výhodu, že mýdlo, přítomné po celou dobu reakce, usnadňuje tvorbu jemné disperze. Nevýhodou je ovšem přítomnost rozpuštěné balastní soli. Přítomnost solí lithia nemusí být vždy na závadu; v organismu zabraňuje vzniku nerozpustných solí kyseliny močové (urátů), které jsou vlastním pathogenem u dnových kloubních onemocnění.

Zvláště vhodná metoda přípravy tkví v tom, že se jemná suspenze zásaditého uhličitanu zinečnatého nechá reagovat za vhodných podmínek (zvýšená teplota, intenzivní míchání) s alkoholem.

lickým roztokem volné mastné kyseliny, která postupně vytěsňuje slabou a těkavou kyselinu uhličitou. Vznikne disperze zinečnaté soli použité mastné kyseliny, aniž přitom vznikne jakákoliv nežádoucí sůl jako vedlejší produkt.

Obě uvedené metody lze také kombinovat, například tak, že se menší množství alkalické soli mastné kyseliny přidá do hlavního podílu téže nebo jiné mastné kyseliny, rozpuštěné v nižším alifatickém alkoholu (C_2 nebo C_3); tato směs se intenzivně a postupně vmíchává do suspenze uhličitanu zinečnatého ve směsi polyfunkčního alifatického alkoholu a/nebo polyalkylenglykolu a vody, v níž bylo rozpuštěno určité množství zinečnaté soli - ekvivalentní obsahu alkalické soli mastné kyseliny. Použije-li se přitom lithná sůl mastné kyseliny, není rozpustná anorganická lithná sůl vznikající jako vedlejší produkt nežádoucím balastem, ale naopak, ta může mít příznivý účinek u dnových kloubních onemocnění.

Farmaceutická kompozice podle technického řešení obsahuje 15 % až 35 % hmotnostních zinečnaté soli nebo zinečnatých solí mastných kyselin (C_4 až C_{22}), výhodně nenasycených, jejichž molekula může obsahovat řetězec rovný nebo rozvětvený, a zbytek do 100 % tvoří fyziologicky neškodné kapalně disperzní prostředí.

V dalším je uvedeno několik příkladů, jak se dá kompozice podle technického řešení připravit. Těmito příklady nemá být pak rozsah provedení omezen. Uvedené objemové nebo hmotnostní poměry nejsou kritické.

Příklady technického řešení

Příklad 1

1 mol síranu zinečnatého (heptahydrátu) se rozpustí ve směsi 700 ml vody a 700 g polyethylenoglykolu (PEG 400) při 65 °C a do roztoku se postupně přidává za intenzivního míchání roztok 2 molů sodné soli kyseliny olejové ve 400 ml 96%ního etanolu. Po dvou hodinách je reakce ukončena a směs se za nepřerušovaného míchání nechá vychladnout. Disperze je pak připravena k adjustaci.

Příklad 2

Postup podle příkladu 1 se opakuje s tím rozdílem, že místo olejanu sodného se použijí 2 moly olejanu draselného a na místo polyethylenoglykolu (PEG 400) se vezme stejné množství lékopisného glycerolu. Obdrží se tak jemná disperze, u níž síran draselný (vedlejší produkt) je rozpuštěn v její kapalně fázi.

Příklad 3

1 mol jemně práškovitého uhličitanu zinečnatého farmaceutické kvality se za míchání suspenduje ve směsi 700 ml vody a 700 ml propylenglykolu při teplotě místnosti. Do suspenze se přidává postupně a za intenzivního míchání roztok 2 molů kyseliny olejové ve 400 ml isopropanolu. Suspenze se přitom zvolna mění,

při současném uvolňování oxidu uhličitého, v disperzi olejanu zinečnatého, přičemž kapalná fáze neobsahuje žádné nadbytečné soli. Reakční směs je možno též zahřívat na teploty vyšší, například v rozmezí 30 až 60 °C, čímž se reakce značně urychlí (únik CO₂).

Příklad 4

Postup podle příkladu 3 byl opakován s tím rozdílem, že 0,1 molu uhličitanu zinečnatého bylo nahrazeno 0,1 molu síranu zinečnatého, a zároveň, 0,2 molu volné kyseliny olejové byly nahrazeny 0,2 molu olejanu lithného. Časově byl postup rozvržen tak, že odděleně připravený roztok olejanu lithného se přidával po částech: asi z poloviny na začátku přidávání roztoku kyseliny olejové a zbytek až ke konci reakce, když už se přestal uvolňovat plyn/CO₂.

Příklad 5

Postupováno podle příkladu 3 s tím rozdílem, že kyselina olejová byla nahrazena stejným molárním množstvím kyseliny stearové. Je však možno použít i dalších mastných kyselin, které jsou uvedeny na str. 3 popisu technického řešení. Režim přidávání mastné kyseliny lze však upravit i různými jinými způsoby, hlavně v závislosti na reaktivitě volné mastné kyseliny a jemnosti mletí výchozího uhličitanu zinečnatého.

Průmyslová využitelnost

Farmaceutická kompozice pro topickou zevní aplikaci přináší nové možnosti; ke zlepšování či zmírňování některých patologických stavů, například při kožních onemocněních nebo bolestivých onemocněních pohybového ústrojí.

N Á R O K Y N A O C H R A N U

1. Farmaceutická kompozice pro topickou zevní aplikaci, vhodná jako podpůrný prostředek při léčení některých onemocnění kožního krytu nebo pohybového ústrojí, v y z n a č e n á t í m, že obsahuje 15 % až 35 % hmotn. zinečnaté soli nebo zinečnatých solí mastných kyselin, s výhodou nenasycených, jejichž počet uhlíkových atomů v molekule s řetězcem rovným nebo rozvětveným je v rozmezí 4 až 22, a zbytek do 100 % tvoří fyziologicky neškodné kapalně disperzní prostředí.
2. Farmaceutická kompozice podle nároku 1, v y z n a č e n á t í m, že kapalně disperzní prostředí se skládá z vody, fyziologicky nezávadného alifatického alkoholu či polyolu, jmenovitě ethanolu či isopropanolu, propylenglykolu, glycerolu, manitolu, sorbitolu či pentaerythritolu, a/nebo polyalkylenglykolu jmenovitě polyethylenglykolu či polypropylenglykolu.
3. Farmaceutická kompozice podle nároků 1 a 2, v y z n a č e n á t í m, že kapalně disperzní prostředí obsahuje až 25 objemových procent dimethylsulfoxidu.

Konec dokumentu
