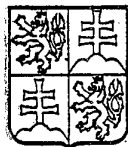


ČESKÁ
A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ
ÚŘAD PRO
VYNÁLEZY

(21) Číslo přihlášky: **6312-90**

(22) Přihlášeno: 17. 12. 90

(40) Zveřejněno: 15. 07. 92

(47) Uděleno: 28. 12. 92

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 17. 02. 93

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁵:

A 61 K 31/52

C 07 D 473/34

(73) Majitel patentu:

Léčiva, s. p., Praha, CS;

(72) Původce vynálezu:

Šimková Jana PhMr., Praha, CS;

Jursová Alena PhMr., Praha, CS;

Vltavský Zdeněk RNDr., Praha, CS;

Mairych Michal ing., Praha, CS;

(54) Název vynálezu:

Antivirální gel

(57) Anotace:

Řešení se týká nového antivirálního gelu pro léčbu zejména virových anebo plísňových onemocnění na bázi 9-(RS)-(2,3-dihydroxypropyl)adeninu, který obsahuje 0,5 až 2 % hmot. 9-(RS)-(2,3-dihydroxypropyl)adeninu, 0,5 až 2 % hmot. karboxyvinylpolymeru, dále 70 až 75 % hmot. glycerolu, přičemž zbytek do 100 % hmot. tvoří voda s přísadou konzervační látky, například methylesteru kyseliny p-hydroxybenzoové. Způsob přípravy antivirálního gelu spočívá v tom, že se v demineralizované převařené vodě a glycerolu disperguje karboxyvinylpolymer, konzervační látka a účinná látka 9-(RS)-(2,3-dihydroxypropyl)adenin.

Vynález se týká léčiva dermálních infekcí, zejména virových a/nebo plísňových, určeného pro externí aplikaci.

Je známo, že nověji se stále více vyskytují a šíří choroby způsobené různými viry a plísněmi a zároveň se množí i virové infekce pokožky, popřípadě i některých sliznic, často se projevující jako onemocnění herpetická, například herpes simplex, herpes facialis, herpes congenitalis a podobně.

Bylo vyvinuto a do klinické praxe zavedeno několik přípravků, které se od sebe liší účinnými složkami a různými způsoby aplikace. Z lokálních přípravků lze uvést například mast obsahující sodnou sůl kyseliny fosfonomravenčí nebo krém s obsahem acykloviru (Rote Liste 1985).

V ČSFR byla vyvinuta nová účinná látka 9-(RS)-(2,3-dihydroxypropyl)adenin, která je chráněna čs. autorským osvědčením č. 199 095 a 199 093, vhodná pro aplikaci zejména na virová a plísňová onemocnění. Tvoří bílou krystalickou substanci krystalizující z vody jako monohydrát o mol. hmot. 227,3 a z 80% vodného etanolu v bezvodé formě o mol. hmot. 209,3, přičemž obě tyto formy jsou z hlediska farmaceutické použitelnosti rovnocenné. Při klinickém hodnocení bylo konstatováno, že se dosahuje uspokojivého terapeutického efektu. Látka je účinná v rozmezí 0,5 až 2 % hmot. s výhodou v koncentraci okolo 1 % hmot. v aplikované lékové formě.

Léčivo bylo hodnoceno ve formě masti, pasty, emulze, zásypu, roztoku a gelu. Z hlediska terapeutického se jevila jako nejzajímavější forma gelu, vytvořeného na bázi karboxyvinylpolymeru neutralizovaného triaethanolaminem, do něhož byla vnesena účinná složka. Gel však nebyl stabilní, docházelo k rekrystalizaci účinné látky během 14 dnů, což je z hlediska průmyslové výroby nepoužitelné.

Uvedené nevýhody nemá gel obsahující účinnou složku R-(RS)-(2,3-dihydroxypropyl)adenin a karboxyvinylpolymer, jehož podstata spočívá v tom, že gel obsahuje 0,5 až 2 % hmot. 9-(RS)-(2,3-dihydroxypropyl)adeninu, 0,5 až 2 % hmot. karboxyvinylpolymeru, dále 70 až 75 % hmot. glycerolu, přičemž zbytek do 100 % hmot. tvoří voda s přísadou konzervační látky, například methylesteru kyseliny p-hydroxybenzoové.

Způsob přípravy gelu spočívá v tom, že se v demineralizované převařené vodě a polovičním množstvím glycerolu disperguje karboxyvinylpolymer, po zahřátí na 50 °C se přidá zbývající roztok glycerolu s konzervační látkou a účinnou látkou 9-(RS)-(2,3-dihydroxypropyl)adeninem zahřátý na 90 °C. Po intenzivní homogenizaci za vakua se ochladí na 25 °C.

Hodnota pH gelu se pohybuje v rozmezí 3,5 až 5,5.

Při hledání a sestavování vhodné receptury pro léčivo podle vynálezu se vycházelo z fyzikálně chemických vlastností uvažovaných složek, především z rozpustnosti účinné složky v různých fyziologicky přijatelných médiích (rozpouštědlech), dále z jejich působení na pokožku, z vlastností potenciálních gelotvorných

látek a samozřejmě i ze vzájemné kompatibility jednotlivých složek. Tak vznikla ojedinělá receptura gelu na bázi karboxyvinylpolymeru, s mimořádně vysokým obsahem glycerolu, ve které je bazicita účinné složky účelně neutralizovaná karboxyvinylpolymerem, takže není nutno do receptury léčiva podle vynálezu vnášet další součásti upravující pH konečného přípravku. Příznivým faktorem navíc je to, že i při poměrně nízké koncentraci účinné složky stačí ekvivalentní množství karboxyvinylpolymeru k vytvoření gelu s vyhovujícími vlastnostmi.

Složení podle vynálezu a způsob přípravy gelu zaručuje stabilitu přípravku. Účinná složka 9-(RS)-(2,3-dihydroxypropyl)-adenin je vázána ve struktuře gelu, což zabraňuje její krystalizaci.

Další výhodou tohoto gelu je, že se jeho pH blíží optimální hodnotě pH přípravku určeného k aplikaci na kůži, která je uváděna 5,5.

Studie fyzikálně-chemických vlastností gelu podle vynálezu prokázaly vhodnost konzistence, dobrou roztíratelnost a nestékanost po aplikaci na infikované místo pokožky nebo sliznice.

Byly také uskutečněny zkoušky stability léčiva podle vynálezu (ČSN 862 002, metodické pokyny č. 1/13, 1973), a to po dobu tří měsíců při teplotách 5,25 a 35 °C, při 25/30 °C, při relativní vlhkosti 95 % a při střídavých teplotách -20 °C/+25 °C. Výsledky byly plně vyhovující.

Léčivo podle vynálezu tvoří bezbarvý transparentní gel s příznivými reologickými vlastnostmi, dobře roztíratelný, který po aplikaci zvlhčuje a změkčuje pokožku a zároveň usnadňuje resorpci účinné složky. Léčivo je dobře snášeno i při delší aplikaci. Je indikováno zejména při herpetických onemocněních.

Všechny suroviny použité při výrobě léčiva podle vynálezu jsou známy a běžně používané ve farmaceutickém nebo kosmetickém průmyslu a jejich vlastnosti odpovídají požadavkům příslušných norem, respektive lékopisu. Také technologie je jednoduchá, realizovatelná bez mimořádných nároků na zařízení a energii, respektive obsluhu.

Pro ilustraci jsou dále uvedeny výsledky orientačního klinického hodnocení léčiva podle vynálezu. Úvodní epikutánní testy byly provedeny u 85 osob, negativní reakce nebyly zjištěny. Vlastní zkoušení proběhlé u 164 osob. Léčivo bylo aplikováno v prodromálním stádiu onemocnění 3x až 5x denně, podobu 5 dnů v těchto indikacích: herpes facialis (199 případů), herpes progeneritalis (20 případů), herpes glutealis (22 případů), ostatní herpetická onemocnění (3 případy). Léčebné výsledky byly velmi dobré.

V následujících příkladech provedení jsou uvedeny pro názornost receptury podle vynálezu, které možnosti složení ilustrují, ale nijak neomezují. Také je uveden způsob přípravy. Hmotnostní množství jednotlivých složek jsou uvedena v gramech.

Příklad 1

Složení: 9-(RS)-(2,3-dihydroxypropyl)adenin	1,00
karboxyvinylpolymer	1,00
glycerol	72,80
methylyparaben	0,20
voda demineralizovaná převařená	25,00

Příprava:

V předepsaném množství demineralizované převařené vody a v polovičním předepsaném množství glycerolu, umístěném v homogenizačním kotli, se disperguje karboxyvinylpolymer po dobu 1 h za vakua, potom se zahřeje na teplotu 50 °C. Ve sterilizačním kotli se zahřeje zbývajících množství glycerolu na teplotu 90 °C, přidá se methylyparaben a účinná složka, tj. 9-(RS)-(2,3-dihydroxypropyl)adenin, míchá se až do vzniku roztoku, který se přenesse do homogenizačního kotle. Zde se směs intenzivně míchá 15 min. za vakua. Vzniklý gel se za pomalého míchání ochladí na teplotu okolo 25 °C. Před plněním gelu do tub se provede mezioperační kontrola aktuální acidity přípravku, která v našem případě činila: 4,33. Obvyklé balení přípravku je tuba s obsahem 5 g gelu.

Přípravek byl podroben stabilitnímu testu při teplotách 5,25 a 35 °C, při 25/30 °C, při relativní vlhkosti 95 % a při střídavých teplotách -20 °C/+25 °C. Výsledky byly plně vyhovující.

Příklad 2

Složení: 9-(RS)-(2,3-dihydroxypropyl)adenin	1,50
karboxyvinylpolymer	1,50
glycerol	73,00
konzervans (směs kyseliny sorbové, esterů	
kyseliny p-hydroxybenzoové, komerční výrobek)	0,40
voda demineralizovaná převařená	23,60

Příprava:

V předepsaném množství demineralizované převařené vody a v polovičním předepsaném množství glycerolu, umístěném v homogenizačním kotli, se disperguje karboxyvinylpolymer po dobu 1 h za vakua, potom se zahřeje na teplotu 50 °C. Ve sterilizačním kotli se zahřeje zbývajících množství glycerolu na teplotu 90 °C, přidá se konzervans a účinná složka, tj. 9-(RS)-(2,3-dihydroxypropyl)adenin, míchá se až do vzniku roztoku, který se přenesse do homogenizačního kotle. Zde se směs intenzivně míchá 15 min. za vakua. Vzniklý gel se za pomalého míchání ochladí na teplotu okolo 25 °C. Před plněním gelu do tub se provede mezioperační kontrola aktuální acidity přípravku, která v našem případě činila: 4,72. Obvyklé balení přípravku je tuba s obsahem 5 g gelu.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Antivirální gel na bázi 9-(RS)-(2,3-dihydroxypropyl)adeninu určený pro externí aplikaci, vyznačující se tím, že obsahuje 0,5 až 2 % hmot. 9-(RS)-(2,3-dihydroxypropyl)-adenin, 0,5 až 2 % hmot. karboxyvinylpolymeru, dále 70 až 75 % hmot. glycerolu, přičemž zbytek do 100 % hmot. tvoří voda s přísadou konzervační látky, například methylesteru kyseliny p-hydroxybenzoové.
2. Způsob přípravy antivirálního gelu spočívá v tom, že se v demineralizované převařené vodě s polovičním množstvím glycerolu disperguje karboxyvinylpolymer, po zahřátí na 50 °C se přidá zbývající roztok glycerolu s konzervační a účinnou látkou 9-(RS)-(2,3-dihydroxypropyl)-adeninem zahřátý na 90 °C, po intenzivní homogenizaci za vakua se gel ochladí na 25 °C.

Konec dokumentu
