

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

290 637

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 1993 - 230

(22) Přihlášeno: 18.02.1993

(30) Právo přednosti:
20.02.1992 CA 1992/2061703

(40) Zveřejněno: 12.06.2002
(Věstník č. 6/2002)

(47) Uděleno: 10.07.2002

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 11.09.2002
(Věstník č. 9/2002)

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl.⁷:

A 61 K 47/36

A 61 K 47/22

A 61 P 29/00

(73) Majitel patentu:

HYAL PHARMACEUTICAL CORPORATION,
Toronto, CA;

(72) Původce vynálezu:

Falk Rudolf E., Toronto, CA;
Asculai Samuel S., Toronto, CA;
Klein Ehud S., Givat Savyon, CA;
Harper David W., Oakville, CA;
Hochman David, Thornhill, CA;
Purschke Don, Toronto, CA;

(74) Zástupce:

Čermák Karel JUDr., Národní 32, Praha 1, 11000;

(54) Název vynálezu:

Kombinační topické prostředky pro léčení bolesti

(57) Anotace:

Použití formy kyseliny hyaluronové zvolené z kyseliny hyaluronové a/nebo jejích solí nebo homologů pro výrobu kombinačních topických prostředků obsahujících léčivo pro léčení bolesti, kde množství formy kyseliny hyaluronové v prostředku je v rozmezí od 1 do 3 % hmotnostních, vztaženo na prostředek, a molekulová hmotnost formy kyseliny hyaluronové je nižší než 750 000 a vyšší než 150 000.

CZ 290637 B6

Kombinační topické prostředky pro léčení bolesti

Oblast techniky

5

Vynález se týká kombinačních topických prostředků pro léčení bolesti.

Dosavadní stav techniky

10

Kyselina hyaluronová je glykosaminoglykan, který se vyskytuje v přírodě. Její molekulová hmotnost může ležet od 50 000 dalton výše a tvoří vysoce viskózní roztoky. Pokud se týče skutečné molekulární hmotnosti kyseliny hyaluronové v přírodním biologickém kontextu, existuje zde značná neurčitost. Při měření molekulové hmotnosti kyseliny hyaluronové se získají různé hodnoty v závislosti na použité zkušební metodě, zdroji, z něhož byla získána a použité metodě izolace. Tato kyselina se vyskytuje v živočišné tkáni, například v míšním moku, okulární tekutině, synoviální tekutině, hřebínku kohouta, kůži a také v některých streptokokích. Kyselina hyaluronová byla získána v různé čistotě. Přípravek, který má údajně vysoký stupeň čistoty a údajně je zcela prostý vedlejších účinků, představuje nezápovědná forma popsána v patentu US 4 141 973. Tento přípravek má údajně molekulovou hmotnost přesahující 750 000, přednostně přesahující 1 200 000 a je navrhován pro terapeutické použití u různých artikulárních chorob. Přihlašovatel se domnívá, že kyselina hyaluronová, nárokováná v tomto patentu, je na trhu k dostání pod obchodním označením Healon.

Patent US 4 801 619 se týká kyseliny hyaluronové, která má molekulovou hmotnost přibližně 3×10^6 nebo vyšší a která má při intraartikulárním podání sklon snižovat obsah proteoglykanu téměř na normální úroveň. Podle tohoto patentu ukazuje tato skutečnost pozitivní vliv kyseliny hyaluronové na metabolismus proteoglykanu v kloubu. Podle tohoto patentu je možno ji použít jak při zánětlivých stavech, tak při degeneraci způsobené léčbou symptomatickými léčivými, jako jsou kortikosteroidní přípravky. Tvrdí se, že je jasné, že při dostatečně vysoké molekulové hmotnosti může kyselina hyaluronová vyrovnávat vedlejší účinky, které se mohou dostavovat při léčbě kortikosteroidy nebo jinými symptomatickými léčivými, při nichž vznikají podobné účinky. Při aplikaci kortikosteroidu, podle patentu, podstatně vzroste množství kyseliny hyaluronové v synoviální dutině. Přípravky na bázi kyseliny hyaluronové podle tohoto patentu mají údajně velmi pozitivní vliv na takové klinické symptomy, jako je bolestivost, otoky a kulhání.

Podle patentu se účinku podle vynálezu dosáhne při intraartikulárním podání (injekci) účinného množství hyaluronové kyseliny o střední molekulové hmotnosti přesahující 3×10^6 dalton, přednostně přesahující 4×10^6 (molekulová hmotnost obvykle nepřesahuje 7×10^6). Přednostní podávaná dávka hyaluronové kyseliny leží údajně v rozmezí od 5 do 80 mg. Množství roztoku (vodný roztok kyseliny nebo její soli) podávaného při každé aplikaci je obvykle nižší než 60 ml, například nižší než 20 ml. Pro podávání se účelně používá roztoku kyseliny ve vodě (o koncentraci nižší než 2 % hmotnostní, tlumeného na fyziologickou hodnotu pH), například ve formě vodorozpustné sodné soli. Přesné množství bude záviset na druhu léčeného kloubu.

45

V publikaci Merck Index se uvádí, že hyaluronová kyselina má molekulovou hmotnost v rozmezí od 50 000 do 8×10^6 , v závislosti na jejím zdroji, způsobu přípravy a způsobu stanovení. v této publikaci je hyaluronová kyselina označena za pomocnou chirurgickou látku (v oftalmologii).

V patentu US 4 808 576 se uvádí, že kyselina hyaluronová, což je dobře známá látka snižující důsledky poranění tkáně kloubů savců, jestliže se injekčně podá přímo do poraněné kloubní tkáně, je při aplikaci na místo, které je vzdáleno od poraněné tkáně, přírodními procesy probíhajícími u savců zanesena do takové poraněné tkáně. Podle tohoto patentu je tedy možno hyaluronovou kyselinu v jakékoliv terapeuticky vhodné formě podávat typickými vzdálenými cestami, jako intravenózním, intramuskulárním, subkutánním nebo topickým podáváním.

55

Tato skutečnost, jak se v patentu uvádí, činí využití hyaluronové kyseliny mnohem pohodlnějším a atraktivnějším. Tak například při léčbě arthritidy kloubů u koní a lidí pomocí kyseliny hyaluronové, není podle tohoto patentu již nutno používat obtížné intraartikulární injekce.

Patent US 4 725 585 se týká způsobu zvyšování nebo regulace obranyschopnosti savce proti nepřátelským vlivům tím, že se savci podá terapeuticky účinné množství hyaluronové kyseliny.

Ve sloupci I, řádek 43 až 46 tohoto patentu se uvádí, že vynález je založen na neočekávaném objevu, že podání hyaluronové kyseliny savcům se projevuje podstatným zvýšením této obranyschopnosti.

Jako hyaluronové kyseliny se podle tohoto patentu používá přípravku HEALON (obchodní označení firmy Pharmacia AB, Uppsala, Švédsko). Na tuto firmu byl také převeden patent US 141 973. Ve sloupci 4, řádek 19 tohoto patentu se uvádí, že vzhledem k obtížnosti léčby infekcí pacienta, byla pacientovi místo samotné hyaluronové kyseliny, podávané pro zvýšení obranyschopnosti pacienta, podána kyselina hyaluronová s antibiotikem. Na základě studia tohoto patentu je možno učinit závěr, že antibiotikum bylo podáváno v kombinaci s hyaluronovou kyselinou. Vzhledem k tomu, že hyaluronová kyselina byla podávána subkutánně a vzhledem k tomu, že měl pacient nemocné srdce dojde odborník v tomto oboru k závěru, že jakékoliv podávané antibiotikum bylo snad podáváno současně s podáváním kyseliny hyaluronové, ale rozhodně odděleně, pravděpodobně intravenózní cestou, nebo, méně pravděpodobně, intramuskulární cestou. Podle údajů uvedených v tomto patentu byla tedy hyaluronová kyselina podávána pro zabránění možnému vzniku infekcí (pro zvýšení obranyschopnosti) a nikoliv z žádného jiného důvodu.

V patentu US 4 636 524 jsou popsány zesíťované gely hyaluronové kyseliny, buď samotné, nebo smíšené s jinými hydrofilními polymery, které obsahují různé látky nebo kovalentně vázané nízkomolekulární látky a způsob jejich výroby. Uvádí se, že jsou tyto produkty užitečné při četných aplikacích, jako například v kosmetických přípravcích a v systémech pro dodávání léčiv.

V patentu se dále uvádí, že kyselina hyaluronová je díky svým vlastnostem biologicky tolerovatelného polymeru, v tom smyslu, že nezpůsobuje žádnou imunitní nebo jinou odpověď při podání do lidského těla, vhodná pro síťování na gely, kterých je možno používat při různých lékařských aplikacích. Zesíťovaných gelů, které jsou modifikovány jinými polymery nebo nízkomolekulárními látkami se údajně může používat jako systémů pro dodávání léčiv. Tak například autoři uvádějí, že heparin zavedený do gelu ze zesíťované hyaluronové kyseliny si podržuje svou antitrombogenickou účinnost.

Autoři rovněž uvádějí, že zesíťované gely na bázi hyaluronové kyseliny mohou zpomalovat uvolňování nízkomolekulárních látek, které v nich jsou dispergovány, ale které nejsou kovalentně vázány ke gelu makromolekulami matrice.

V patentu US 4 736 024 jsou popsána nová léčiva pro topické použití, která obsahují

i) farmakologicky účinnou látku nebo směs takových látek, které jsou buď účinné, nebo vhodné pro topické podávání a

ii) topické vehikulum, které obsahuje hyaluronovou kyselinu nebo molekulový fragment hyaluronové kyseliny nebo její soli s alkalickým kovem, kovem alkalických zemin, hořčíkem, hliníkem, amoniem nebo farmakologickou látku, popřípadě spolu s dalšími konvenčními excipienty pro farmaceutické přípravky určené pro topické použití.

Příhlašovatelé je také známa zveřejněná japonská patentová publikace 61000017 z 6. ledna 1986, v jejímž anglickém abstraktu se uvádí, že se tento japonský patentový dokument vztahuje

k použití hyaluronové kyseliny nebo zesíťované hyaluronové kyseliny nebo jejích solí, jakožto účinné přísady pro inhibici metastázy karcinomů.

V tomto abstraktu patentu je uveden předpis, podle něhož se 1,0 % hyaluronové kyseliny rozpustí v alkalickém vodném roztoku. Ke vzniklému roztoku se přednostně přidá více než 50 %, vztaženo na celý roztok, vodného roztoku organického rozpouštědla, například alkoholu, acetonu nebo dioxanu. Hodnota pH je přednostně v rozmezí od 12 do 14. Potom se ke směsi přidá vícefunkční epoxidová sloučenina a směs se nechá reagovat při 10 až 60, přednostně 20 až 40 °C po dobu 24 hodin. Stupeň zesíťování zesíťované hyaluronové kyseliny nebo její soli se reguluje změnou molárního poměru hyaluronové kyseliny nebo její soli k vícefunkční epoxidové sloučenině. Použitá hyaluronová kyselina má přednostně limitní viskozitní číslo 0,2 až 30 dl/g, což odpovídá molekulové hmotnosti 4000 až 2 000 000. Hyaluronové kyseliny se údajně používá v několika dávkovacích formách. Klinická dávka pro dospělého člověka je obvykle, v případě hyaluronové kyseliny, 25 mg až 5 g/den (p.o.) a v případě zesíťované hyaluronové kyseliny, 10 mg až 2,5 g/l (injekční roztok). v tomto abstraktu se tvrdí, že výhodou je, že hyaluronová kyselina nemá žádné vedlejší účinky, jak tomu bývá u protirakovinových léčiv a má analgetický účinek a účinek na regeneraci tkání.

V Evropské patentové přihlášce 0295092 se popisuje vehikulum spolu s fragmenty hyaluronové kyseliny, které se mají dodat do kůže tak, aby dosáhly dermální vrstvy kůže, za účelem povzbuzení vývinu cév pro stimulaci růstu vlasů a vyvolání nového růstu vlasů. Přednostními fragmenty hyaluronové kyseliny jsou polysacharidy obsahující 7 až 25 monosacharidových jednotek. v patentu se uvádí, že je zřejmé, že čím větší jsou fragmenty hyaluronové kyseliny, tím obtížněji se dodávají do dermální vrstvy kůže, pokud není v přípravku také přítomen prostředek zvyšující aktivitu těchto fragmentů.

Tato kombinace může tedy obsahovat prostředek zvyšující aktivitu fragmentů hyaluronové kyseliny, zejména za účelem zlepšení jejich penetrace kůží po topické aplikaci. Uvádí se, že některé látky zvyšující aktivitu fragmentů hyaluronové kyseliny působí také jako vehikula pro tyto fragmenty.

O některých látkách zvyšujících tuto aktivitu se také tvrdí, že mají schopnost stimulovat nebo zvyšovat růst vlasů. Jako látka zvyšující aktivitu fragmentů hyaluronové kyseliny je zde mj. uveden minoxidil. Jako stimulatory růstu vlasů v tomto případě údajně působí nejen fragmenty hyaluronové kyseliny, nýbrž i minoxidil a obě tyto látky jsou dodávány prostřednictvím vehikula.

V Evropské patentové přihlášce 0 179 442 se uvádí, že pokud se v podstatném množství tvoří volné radikály, hyaluronová kyselina se rozštěpí či degraduje před tím, než může vykazat požadovaný účinek.

V kanadském patentu 1 240 929 je popsána kombinace chondroitinsulfátu a hyaluronátu, která má chránit buněčné vrstvy lidí a zvířat a tkáně, které jsou vystaveny úrazu.

V Evropské patentové přihlášce 0208623 se uvádí, že hyaluronová kyselina zvyšuje aktivitu určitých proteáz. Také se zde uvádí použití hyaluronové kyseliny při léčbě chorob spojovacích tkání, včetně zhoubných nádorů a kardiovaskulárních chorob.

V Evropské patentové přihlášce 27 0317 se uvádí kombinace protivirového činidla, které nemá inhibiční účinek na buněčnou fúzi a/nebo inhibiční účinek na adsorpci virů a sloučeniny (například hyaluronové kyseliny), která tento účinek má, jakožto přípravek pro léčbu virových onemocnění.

V patentu US 4 840 941 je navrhováno použití účinného množství hyaluronové kyseliny, jakožto účinné látky, ve spojení s farmaceuticky vhodným nosičem, ředidlem nebo excipientem, pro potlačování retrovirů.

V patentu US 4 851 521 a Evropské patentové přihlášce 0 265 116 jsou popsány frakce hyaluronové kyseliny, způsoby jejich výroby a zesíťované estery hyaluronové kyseliny. v patentu US 4 851 521 jsou popsány estery hyaluronové kyseliny, které tvoří účinnou složku farmaceutických přípravků a vehikulum pro oftalmologická léčiva pro topické použití (viz sloupec 11, řádek 3) a které jsou obsaženy v čípcích, za účelem dosažení transkutánní absorpce, která je pro čípky typická.

Ve sloupci 13, řádek 5 až 31 tohoto patentu ze konkrétně uvádí:

„Vehikulární účinek esterů hyaluronové kyseliny se také vztahuje na připojená léčiva výše uvedeného typu, v nichž účinná látka nepůsobí pouze topicky nebo nasální nebo rektální absorpcí, jako je tomu například u nosních sprejů nebo přípravků pro inhalaci dodávaných do ústní dutiny nebo hltanu, nýbrž ji lze podávat i orální nebo parenterální cestou například intramuskulární, subkutánní nebo intravenózní cestou, poněvadž favorizuje absorpci léčiva v místě aplikace. Nová léčiva lze tedy aplikovat, kromě v oborech již uvedených, prakticky ve všech odvětvích medicíny, jako například v interním lékařství, například při patologii kardiovaskulárního systému, infekcích dýchacího systému, trávicího systému, systému ledvin, při chorobách endokrinní povahy, v onkologii, psychiatrii, atd. z hlediska jejich specifického účinku je také možno je klasifikovat a označovat jako anestetika, analgetika, protizánětlivá činidla, látky pro léčení ran, antimikrobiální činidla, adrenergické agonisty a antagonisty, cytostatika, antireumatika, antihypertenziva, diuretika, sexuální hormony, imunostimulátory a imunosupresanty, přičemž například jedno z těchto léčiv má již popsanou účinnost u terapeuticky účinných alkoholů, kterých se má použít jako esterifikační složky podle vynálezu, nebo u terapeuticky účinnýchází používaných pro převedení volných karboxylových skupin na skupiny solí.

Byly podniknuty rozsáhlé studie, za účelem zjištění defektu v imunitní funkci, který umožňuje vývoj nádorové buňky. Jerne a později Burnett postuloval, že hlavní úlohou imunitního systému je imunologická pohotovost pro ničení abnormálních buněk. Koncept pohotovosti, i když je poněkud zjednodušen, je stále přijímán jako základ pro vysvětlení důmyslného mechanismu imunologického rozpoznání a funkce, které jsou přítomny u vyšších druhů zvířat – savců.

Později bylo postulováno, že k nádorovému bujení dochází v důsledku místního nebo obecného potlačení imunity. Jak však zdůraznil Moller, pokud dojde k obecnému potlačení imunity, vyvinou se pouze určité typy neoplastických poruch, zejména poruchy lymfo-retikulárního systému. Toto pozorování je obecně správné a představuje velkou výzvu pro platnost teorie imunitní pohotovosti, pokud by nebylo možno prokázat, proč se mohou jednotlivé rakovinné buňky vyvinout a jednotlivě uniknout imunitnímu systému.

Roku 1974 bylo experimentálně prokázáno, že při neoplastické chorobě mohou existovat defekty ve funkci makrofágů.

Při počátečních experimentech bylo zjištěno, že součástí imunitního systému jsou supresorové buňky, které jsou typu T systému makrofágových buněk. Jejich přítomnost byla demonstrována v případě neoplasie, chronických bakteriálních infekcí, uzdravování z velkých úrazů a chronických fungálních infekcí.

Opakovaně se prokázalo na experimentálních zvířatech, že při neoplastické chorobě se mění funkce makrofágových buněk. Makrofágy ve zvířecím systému se zdají být „zablokované“, pokud se týče jejich funkce. Po odstranění ze situace „in vivo“, promytí fyziologickým roztokem a kultivaci se chovají normálně. Zjistilo se, že toto zablokování má vztah k nadměrné tvorbě prostaglandinu v neoplastické tkáni nebo samotném makrofágu. Podobně jsou zablokovány také buňky N.K. (Natural Killers – přírodní zabíječi) o nichž se tvrdí, že jsou primitivními a nezralými makrofágy, které se mohou podílet na obraně proti rakovině.

V základním výzkumu, prováděném ve druhé polovině 70. let a na počátku 80. let tohoto století, existovaly značné nejasnosti, pokud se týče úlohy imunoterapie při léčbě rakoviny. Předpokládalo se, že je důležité aktivovat makrofágy (operace „hýping“). z výsledků zkoumání, které získali Romans a Falk u peritoneálních makrofágů, získaných od pacientů s neoplastickou chorobou, jednoznačně vyplývá, že tyto makrofágy již jsou aktivovány a přesto koexistují s rakovinnými buňkami, aniž by způsobily jejich destrukci.

V nedávné době několik nezávislých výzkumníků ukázalo, že špatná funkce makrofágů nebo uvažovaného bloku je zapříčiněna nadměrnou tvorbou prostaglandinu a že ve tkáňové kultuře je možno tuto situaci změnit pomocí kortikosteroidů, ASA a nesteroidních protizánětlivých léčiv, například indomethacinu a naproxenu (Naprosyn®). i zde se opakovaně prokázalo, že ve zvířecích nádorech mohou tyto látky měnit odpověď neoplastických buněk a že různé kombinace těchto látek s činidly povzbuzujícími imunitu mohou poskytnout velmi důvěryhodný úspěch při eliminaci experimentálních nádorů. Lála a jeho spolupracovníci kombinovali léčbu indomethacinem s léčbou interleukinem 2 a ukázali, že pomocí této kombinace je možno vyléčit experimentální neoplastický nádor.

S používáním všech těchto látek v klinické praxi humánní terapie jsou však stále problémy. Všechny nesteroidní protizánětlivá činidla (NSAID) jsou značně toxická v gastrointestinální oblasti, neurologické oblasti i jinde. Základem současného přístupu tedy je, že za obecných podmínek, při použití dostatečných množství těchto látek pro léčbu humánních chorob, budou tato léčiva pronikat do jakékoliv patologické tkáně a terapeuticky zde měnit místní produkci prostaglandinu. Existují sice intravenózní přípravky na bázi indomethacinu (a nyní také jiných činidel), ale používání těchto léčiv samotných způsobuje velmi nepříznivé vedlejší účinky u humánních pacientů. Do těla pacienta je proto možno zavádět jen nedostatečná množství těchto látek, než aby bylo možno dosáhnout větší odpovědi neoplastického nádoru.

Většina důkazů, které jsou v současné době k dispozici, ukazuje, a je tedy možno postulovat, že základem neoplastického vývoje a základem pro únik počátečních buněk mechanismu imunitní pohotovosti je tvorba prostaglandinu. Postačí prověřit pouze jednu mutaci pro změnu rozsahu syntézy prostaglandinu, produkovaného buňkami, když se stanou buňkami maligními, pro zajištění mechanismu odblokování počáteční buňky, například makrofágu, při jakékoliv imunologické reakci. Je proto důležité vyvinout kombinaci nesteroidních protizánětlivých látek pro klinické použití, za účelem zajištění výrazného zlepšení odpovědi neoplastických chorob a jiných chorob, jejichž patogeneze je založena na nadměrné syntéze prostaglandinu, například arthritid a různých jiných zánětlivých chorob tzv. spojovací tkáně a/nebo autoagresivních chorob.

Viz též:

1. Modulation of Immunity in Cancer Patients by Prosta-glandin Antagonists, Immunity to Cancer II, Alan R. Liss, Inc.; a
2. Goodwin, J.S., (1981) Prostaglandin E and Cancer Growth Potential for Immunotherapy with Prostaglandin Synthesis Inhibitors, Augmentive Agents in Cancer Therapy, Raven Press, New York.

V patentu US 4 711 780 jsou popsány farmaceutické přípravky obsahující vitamin C, sůl zinku a aminokyselinu s obsahem síry, pro léčbu povrchu epithelu a regeneraci epithelu. Při aplikacích v reprodukčním traktu se může přidávat hyaluronová kyselina, aby se zabránilo průniku toxinů do krevního systému.

V patentu US 4 937 254 (Ethicon) jsou popsány kombinace hyaluronové kyseliny a jejích solí s nesteroidními protizánětlivými činidly pro prevenci srůstů po chirurgickém zákroku.

Aby bylo možno se vyhnout vedlejším účinkům, jako je toxicita v gastrointestinální, neurologické a jiných oblastech, mělo by být používání nesteroidních protizánětlivých léčiv (NSAID) pokud možno omezeno na oblast, kam má být dodáno a vyloučeno z ostatních oblastí, které léčbu nevyžadují. v případě, že by bylo možno dopravit užitečné množství nesteroidního protizánětlivého léčiva nebo jakýchkoliv jiných léčiv na potřebné místo, aniž by se zanesla podstatná množství těchto léčiv z léčených míst jinam a že by tedy bylo možno dlouhodobě akumulovat léčivo na místě léčby, našla by různá léčiva, například nesteroidní protizánětlivá léčiva mnohé další užitečné místní aplikace. Vzhledem k tomu, že stavy, které přicházejí v úvahu například pro aplikaci NSAID jsou obvykle spojeny s bolestí, bylo by vhodné, aby navrhované prostředky řešily i tento problém.

Podstata vynálezu

Nyní byly vyvinuty nové směsi (kombinace a přípravky), které se při topické aplikaci na kůži a/nebo exponovanou tkáň humánního pacienta rychle transportují v dávkových množstvích perkutánně (intrakutánně) na místo, kde je léčby zapotřebí (patologické místo a/nebo místo, kde došlo k úrazu) při nejlepším zaměření na epidermis a na tomto místě zůstávají akumulovány po dlouhou dobu. Tyto látky se potom odstraňují lymfou a tím se dostávají v dávkových množstvích do lymfatických cest, kde se jich může využít k léčbě chorob. Tyto směsi především také léčí bolest.

Směsi (kombinace a přípravky) podle vynálezu v sobě kombinují nebo zahrnují několik účinných netoxických dávkových množství, z nichž každé zahrnuje účinné netoxické dávkové množství léčiva, například léčiva inhibujícího syntézu prostaglandinu, například nesteroidního protizánětlivého léčiva a účinné netoxické dávkové množství určité formy hyaluronové kyseliny (přednostně hyaluronové kyseliny nebo její soli), za účelem transportu tohoto léčiva na patologické místo a/nebo místo úrazu. Vhodné dávkové množství přípravku je možno vyjmout ze zásobníku (například z tuby nebo kelímku) a podat (například nanést).

Předmětem tohoto vynálezu je použití formy kyseliny hyaluronové zvolené z kyseliny hyaluronové a/nebo jejích solí nebo homologů pro výrobu kombinačních topických prostředků obsahujících léčivo pro léčení bolesti, kde množství formy kyseliny hyaluronové v prostředku je v rozmezí od 1 do 3 % hmotnostních, vztaženo na prostředek, a molekulová hmotnost formy kyseliny hyaluronové je nižší než 750 000 a vyšší než 150 000.

Ve výhodném provedení vynálezu je formou kyseliny hyaluronové hyaluronát sodný.

V dalším výhodném provedení vynálezu prostředek také obsahuje nesteroidní protizánětlivé léčivo. Nesteroidním protizánětlivým léčivem je s výhodou sodná sůl diklofenaku nebo je toto léčivo zvoleno z indomethacinu, naproxenu, (+/-) tromethaminové soli ketorolaku, ibuprofenu, piroxikamu, derivátů propionové kyseliny, kyseliny acetylsalicylové a flunixinu.

V nejvýhodnějším provedení vynálezu je formou kyseliny hyaluronové je hyaluronát sodný, koncentrace hyaluronátu sodného je 2,5 % hmotnostního, vztaženo na prostředek, a prostředek také obsahuje sodnou sůl diklofenaku v množství 3 % hmotnostních, vztaženo na prostředek.

Tyto přípravky je možno topicky aplikovat při léčbě bolesti, která může doprovázet i jiné choroby, jako choroby a stavy kůže a/nebo exponované tkáně na místě úrazu a/nebo patologickém místě, jako je Carcinoma basocellulare (bazaliom), prekancerózní, často se opakující aktinické keratózové léze, fungální léze, „jaterní skvrny“ a podobné léze (které se z hlavní části nacházejí v epidermis), nádory šupinatých buněk, metastázy rakoviny prsu na kůži, primární a metastatické melanomy na kůži, maligní jevy a nádory kůže, genitální kondylom (Condyloma accuminatum), cervikální rakovina, HPV (humánní papilloma virus), včetně cervikálního HPV, psoriasis (jak penízkovitého typu, tak nehtových lůžek) a kuří oka na

chodidlech. Výsledky léčení za použití vhodných dávkových množství těchto přípravků byly v některých případech velmi dramatické; úspěšně byly léčeny a vyléčeny i obtížné případy.

Podávání dávkových množství přípravku podle vynálezu je systemicky nezávislé (v krvi nelze zjistit hladinu léčiva, například nesteroidního protizánětlivého léčiva), látky rychle pronikají do kůže a na místo poranění a/nebo patologické místo, což je způsobeno účinkem účinného dávkového množství určité formy hyaluronové kyseliny na transport (usnadnění nebo vyvolání transportu) léčiva (například nesteroidního protizánětlivého léčiva) zejména do epidermis, kde se tento přípravek, kombinace či směs akumuluje a zůstává po dlouhou dobu. Tyto látky se potom odstraňují lymfou a tím se dostávají v dávkových množstvích do lymfatických cest, kde se jich může využít k léčbě chorob.

V této souvislosti se pod pojmem účinné dávkové množství určité formy hyaluronové kyseliny například rozumí množství převyšující řádově asi 5 mg/cm kůže nebo exponované tkáně, na níž má být dávkové množství přípravku aplikováno.

Účinné dávkové množství výše uvedené formy hyaluronové kyseliny pro usnadnění nebo vyvolání transportu léčiva do kůže a/nebo do exponované tkáně překračuje hodnotu přibližně v rozmezí od 5 do 10 mg, vztaženo na 1 cm² ošetřené kůže a/nebo exponované plochy tkáně, která je zasažena chorobou nebo na níž se vyskytuje chorobný stav (například bazaliom). Ošetřování dávkovým množstvím přípravku se provádí nanášením a vtíráním. Konkrétně použité dávkové množství bude záviset na povrchové ploše kůže a/nebo exponované tkáně, zasažené chorobou. Tak například jestliže je chorobou zasažena plocha přibližně 0,5 cm², používá se více než asi 2,5 mg výše uvedené formy hyaluronové kyseliny, která se nanáší nebo vtírá. Podobně, jestliže je zasažena plocha 2 cm², bude se používat výše uvedené formy hyaluronové kyseliny přednostně v množství převyšujícím přibližně 10 až 20 mg. Toto množství se bude aplikovat ve formě použitého přípravku, kompozice či směsi.

Pro transport léčiva do kůže a/nebo exponované tkáně se přednostně používá výše uvedené formy hyaluronové kyseliny (například hyaluronové kyseliny nebo její soli) o molekulové hmotnosti nižší než asi 750 000 (například od asi 150 000 do asi 225 000). Pro penetraci do kůže a/nebo exponované tkáně se sice může použít i hyaluronové kyseliny a jejich forem, které mají vyšší molekulovou hmotnost, pokud je však molekulová hmotnost zvolené hyaluronové kyseliny pro toto použití příliš vysoká, dává se přednost jejímu předběžnému zpracování v autoklávu, při němž se hyaluronová kyselina rozštěpí na fragmenty o nižší molekulové hmotnosti nebo, je-li to dosažitelné, zředí, aby se usnadnilo její podávání a zajistilo, že nebude koagulovat na kůži nebo v kůži. Jestliže se použije výše uvedené formy hyaluronové kyseliny s vysokou molekulovou hmotností, její koncentrace v přípravku se také může snížit (například až na hodnotu nižší než asi 3 %), v závislosti na skutečné hodnotě molekulové hmotnosti.

Blokování syntézy prostaglandinu transportovaným léčivem (například nesteroidním protizánětlivým léčivem) odblokuje makrofágy a umožňuje jim čelit pacientově lézi (například bazaliomu), za účelem destrukce této léze nebo chorobného stavu. Léčba dávkovým množstvím přípravku (směsi, kompozice a/nebo kombinace) podle vynálezu eliminuje takový chorobný stav, aniž by došlo k jeho opakování a to i v tom případě, že se tato léze mnohokrát opakovala po neúspěšné léčbě podle dosavadního stavu techniky.

Může se používat i jiných nesteroidních protizánětlivých léčiv, jako jsou jiné deriváty propionové kyseliny, ibuprofen, kyselina acetylsalicylová, piroxikam a flunixin.

Jestliže se dávkové množství přípravku (směsi, kompozice a/nebo kombinace) podle vynálezu po určitou dobu (například po dobu dvou až čtyř týdnů, 3× denně) aplikuje na místo, kde se vyskytuje choroba nebo chorobný stav, například bazaliom, tento bazaliom se úplně rozpustí a zmizí.

Vyráběný topický prostředek může mít formu farmaceutického přípravku, z něhož lze odebírat dávková množství pro aplikaci na kůži a/nebo exponovanou tkáň. Tento farmaceutický přípravek, který má aplikační formu vhodnou pro humánní pacienty, obsahuje větší počet dávkových množství léčiva a/nebo terapeutického činidla, vhodného pro léčbu choroby nebo chorobného stavu u humánních pacientů a větší počet dávkových množství hyaluronové kyseliny a/nebo jejích solí a/nebo homologů, analogů, derivátů, komplexů, esterů, fragmentů a/nebo podjednotek, přičemž při odběru dávkových množství tohoto farmaceutického přípravku představuje množství léčiva a/nebo terapeutického přípravku účinné netoxické dávkové množství tohoto léčiva pro léčbu choroby nebo chorobného stavu v kůži a/nebo exponované tkáni humánního pacienta a množství výše uvedené formy hyaluronové kyseliny představuje množství, které je účinné pro intradermální (perkutánní, interkutánní, intrakutánní) transport (usnadnění nebo vyvolání transportu) léčiva a/nebo terapeutického činidla do kůže (přednostně do epidermis a dermis) a/nebo do exponované tkáně humánního pacienta, na patologické místo a/nebo místo úrazu.

V tomto účinném množství výše uvedené formy hyaluronové kyseliny má hyaluronová kyselina takovou molekulovou hmotnost a koncentraci, aby došlo k úspěšnému zajištění transportu léčiva a/nebo terapeutického činidla na místo úrazu a/nebo patologické místo v kůži a/nebo exponované tkáni. v této souvislosti se výše uvedené formy hyaluronové kyseliny používá přednostně v dávkovém množství převyšujícím 5 mg/cm^2 , přičemž její molekulová hmotnost je nižší než asi 750 000 (podle jednoho provedení vynálezu přibližně asi 150 000 až asi 225 000). Při některých provedeních se používá její koncentrace v rozmezí od asi 1 do 3 %, přednostně od asi 2 do asi 3 % hmotnostních. Pokud se používá hyaluronové kyseliny o vyšší molekulové hmotnosti, přednostně se štěpí a/nebo ředí na nižší koncentraci, aby se usnadnil nebo vyvolal transport léčiva a/nebo terapeutického činidla.

Podle dalšího provedení může být vyráběný topický prostředek proveden jako farmaceutický přípravek (například gel nebo krém), z něhož lze odebírat dávková množství a nanášet je na kůži, za účelem léčby choroby nebo chorobného stavu humánních pacientů, například chorob uvedených výše, přičemž tento farmaceutický přípravek obsahuje

1) léčivo a/nebo terapeutické činidlo, které se hodí pro léčbu chorob nebo chorobných stavů kůže a/nebo exponované tkáně u humánních pacientů, například léčivo inhibující syntézu prostaglandinu (například nesteroidní protizánětlivé léčivo); a

2) kyselinu hyaluronovou a/nebo její soli a/nebo homology, analogy, deriváty, komplexy, estery, fragmenty a podjednotky,

ve formě, která se hodí pro podávání na kůži a/nebo exponovanou tkáň člověka. Účinné netoxické dávkové množství obsahující složky 1) a 2), které se odebere z tohoto farmaceutického přípravku a podá pacientovi,

i) je po podání k dispozici v kůži a/nebo exponované tkáni, za účelem léčby choroby nebo chorobného stavu u humánních pacientů, poněvadž dojde k jeho penetraci z ošetřeného místa na místo úrazu a/nebo patologické místo a

ii) obsahuje účinné netoxické dávkové množství složky 2) pro účinný transport (usnadnění nebo vyvolání transportu) složky 1) ihned po perkutánním podání do kůže (přednostně epidermis) na místo, kde má docházet k léčbě, například na místo úrazu a/nebo patologické místo, přičemž zde zůstává složka 1) dlouhodobě akumulována a odvádí se odtud prostřednictvím lymfatického systému.

Podle dalšího provedení může být vyráběný topický prostředek proveden jako farmaceutický přípravek obsahující

1) léčivo a/nebo terapeutické činidlo, které například inhibuje syntézu prostaglandinu, v terapeuticky účinném množství pro léčbu choroby nebo chorobného stavu kůže a/nebo exponované tkáně a

- 5 2) hyaluronovou kyselinu a/nebo její soli a/nebo homology, analogy, deriváty, komplexy, estery, fragmenty a podjednotky,

příčemž

- 10 a) tento přípravek je v dávkovači formě (například ve formě gelu nebo krému), která se hodí pro podávání na kůži a/nebo exponovanou tkáň; a

b) množství tohoto přípravku a jeho forma jsou takové, že

- 15 i) složka 1) je přítomna v účinném dávkovém množství pro léčbu této choroby nebo chorobného stavu prostřednictvím penetrace na místo kůže a/nebo exponované tkáně, kde má docházet k léčbě, například bazaliom nebo jinou lézi a

- 20 ii) složka 2) je ihned k dispozici pro účinný transport (usnadnění nebo vyvolání transportu) složky 1) na místo úrazu a/nebo patologické místo, přičemž zde zůstává složka 1) dlouhodobě akumulována, a přičemž tato složka 2) je v účinném netoxickém dávkovém množství pro transport (usnadnění nebo vyvolání transportu) složky 1) po perkutánním podání do kůže nebo exponované tkáně na místo úrazu a/nebo patologické místo. Použitá forma hyaluronové kyseliny v přípravku zahrnuje hyaluronovou kyselinu a/nebo její soli. Účinné množství výše uvedené
25 formy hyaluronové kyseliny převyšuje hodnotu 5 až 10 mg/cm² kůže a/nebo exponované tkáně, na níž se aplikuje.

Použití podle vynálezu se může realizovat jako použití

- 30 1) léčiva a/nebo terapeutického činidla, které například inhibuje syntézu prostaglandinu a

2) hyaluronové kyseliny a/nebo její soli a/nebo homologu, analogu, derivátu, komplexu, esteru, fragmentu a podjednotky

- 35 při výrobě farmaceutického přípravku pro léčbu chorob nebo chorobných stavů spojených s bolestí (například chorob a chorobných stavů uvedených výše) kůže a/nebo exponované tkáně, přičemž každé dávkové množství odebraného přípravku obsahuje

- 40 1) terapeuticky účinné množství tohoto léčiva a/nebo terapeutického činidla a

- 2) terapeuticky účinné množství hyaluronové kyseliny a/nebo její soli a/nebo homologu, analogu, derivátu, komplexu, esteru, fragmentu a podjednotky, přičemž tento farmaceutický prostředek je charakteristický tím, že v případě každého dávkového množství, které je z něho odebráno, je množství složky 2) ihned k dispozici pro transport složky 1) perkutánní cestou na
45 místo úrazu a/nebo patologické místo, například do epidermis, kde zůstává přípravek akumulován po dlouhou dobu na místě kůže nebo exponované tkáně, kde má docházet k léčbě a složka 2) je přítomna v účinném netoxickém množství pro transport (usnadnění nebo vyvolání transportu složky 1) do kůže nebo exponované tkáně (například epidermis). Přednostně je složkou 2) hyaluronová kyselina a/nebo její sůl a dávkové množství složky 2) v odebraném
50 množství přípravku, které se nanáší na kůži nebo exponovanou tkáň, na níž je dávkové množství aplikováno.

- 55 Farmaceutický přípravek podle vynálezu obvykle obsahuje farmaceuticky vhodné excipienty, zajišťující vznik lékové formy, která se snadno podává na kůži a/nebo exponovanou tkáň, za účelem transportu do epidermis. Tak například se může vhodné dávkové množství gelu vytlačit

z tuby ve formě pásky gelu o délce „X“ cm, přičemž nadávkované množství ve formě této pásky obsahuje účinné netoxické dávkové množství léčiva a výše uvedené formy hyaluronové kyseliny. Nebo se může dávkové množství krému zabaleného v kelímku odebrat z tohoto kelímku odměrovacím zařízením nebo „nebo „dvěma prsty““ (množství se může odměřovat například lžicí, obsahující předem změřený objem a prsty se může nastavit potřebný objem na příklad odebráním krému na poloviční délku prstů). Každé zvolené dávkové množství bude obsahovat účinné množství léčiva (například nesteroidního protizánětlivého léčiva) a účinné množství výše uvedené formy hyaluronové kyseliny (například samotné hyaluronové kyseliny nebo její soli). Tímto způsobem může pacient vytlačit z tuby nebo nástrojem či prsty odebrat z kelímku vhodné množství přípravku, které pak může nanést a vtřít do kůže a/nebo exponované tkáně, za účelem transportu léčiva do epidermis.

Při léčbě se může používat prostředku například tak, že se dávkové množství tohoto přípravku, směsi nebo kombinace několikrát denně (například 3× denně) aplikuje po určitou dobu (například 2 až 4 týdnů) pro odstranění této choroby, chorobného stavu nebo léze. Každé aplikované množství bude mít velikost závislou na velikosti léze nebo stupni onemocnění kůže nebo exponované tkáně. Vhodné dávkové množství může být například 5 až 10 mg výše uvedené doby hyaluronové kyseliny na 1 cm² povrchové plochy kůže nebo exponované plochy tkáně.

Jeden z takových přípravků může obsahovat 3 % (hmotnostní) diklofenaku ve 2,5% (hmotnostně) gelovém přípravku na bázi hyaluronové kyseliny (hyaluronát sodný o molekulové hmotnosti 661 600), přičemž jako excipienty jsou přítomny glycerol (5 %), benzylalkohol (3 %) (který působí zčásti jako přísada usnadňující rozpouštění a jako konzervační prostředek) a sterilní vodu (zbytek). Výsledný přípravek je umístěn v 50g tubě (obsahující větší počet dávkových množství). Vnější průměr otvoru tuby, kterým se gelový přípravek z tuby vytlačuje je 8 mm a vnitřní průměr tohoto otvoru je 4 mm. Jestliže se tedy z této tuby vytlačí páska o délce 2 až 3 cm, obsahuje vytlačené množství 5 až 7,5 mg hyaluronové kyseliny, což je množství vhodné pro aplikaci na kůži nebo exponovanou tkáň o ploše povrchu 1 až 1,5 cm². V tomto množství je také obsaženo účinné množství diklofenaku. Z tuby se sice může vytlačit větší množství přípravku, při aplikaci podstatně vyšších dávkových množství na kůži a/nebo exponovanou tkáň však může dojít k saturaci kůže nebo exponované tkáně a tedy epidermis. (Potom již přípravek nemá k dispozici žádný další prostor mezi buňkami, do něhož by mohl proniknout, a proto se dalšími aplikacemi ve stejnou dobu nedosáhne žádného přídavného užitku.) Pokud se má také dosáhnout úlevy od bolesti může být zapotřebí aplikovat přídavná dávková množství přípravku, například nad asi 10 mg hyaluronové kyseliny na 1 cm² povrchové plochy kůže nebo exponované tkáně, přičemž toto množství hyaluronové kyseliny se podává ve formě stejného farmaceutického přípravku.

Další z takových přípravků může obsahovat 3 % (hmotnostní) diklofenaku ve 2,5% (hmotnostně) gelovém přípravku na bázi hyaluronové kyseliny (hyaluronát sodný o molekulové hmotnosti 679 000), (také v tubě), přičemž jako excipienty jsou přítomny benzylalkohol (1 %) (který působí zčásti jako konzervační prostředek), methoxypolyethylenglykol 350 (20 % hmotnostních) (látka usnadňující rozpouštění) a sterilní vodu (zbytek).

Za předpokladu, že jsou výše uvedené přípravky, kombinace a směsi navrhovány tak, aby obsahovaly dostatečná množství výše uvedené podoby hyaluronové kyseliny (například hyaluronátu sodného) v dávkových množstvích aplikovaných na kůži a/nebo exponovanou tkáň, za účelem usnadnění nebo vyvolání perkutánního (intrakutánního) transportu léčiva, například léčiva inhibujícího syntézu prostaglandinu, přednostně nesteroidního protizánětlivého léčiva (například diklofenaku), za účelem blokování syntézy prostaglandinu, mohou mít jakoukoliv vhodnou formu, například formu 1% lotionu hyaluronové kyseliny s nesteroidními protizánětlivými látkami nebo formu krému nebo gelu nebo jakoukoliv jinou formu.

Podle dalšího provedení mohou být vyráběné topické prostředky provedeny jako zásobníky (například tuby a kelímky) obsahující přípravek, který zahrnuje větší počet dávkových množství léčiva a výše uvedené formy hyaluronové kyseliny, přičemž každé dávkové množství obsahuje

- účinné netoxické dávkové množství léčiva a účinné netoxické dávkové množství výše uvedené podoby hyaluronové kyseliny (přednostně hyaluronátu sodného o molekulové hmotnosti nižší než asi 750 000), za účelem transportu léčiva do kůže a/nebo exponované tkáně. Některá provedení jsou vybavena prostředkem, který usnadňuje oddělování účinného dávkového množství přípravku ze zásobníku pro použití při aplikaci na kůži nebo exponovanou tkáň na místě úrazu a/nebo patologickém místě, kde má být choroba a/nebo chorobný stav léčen. Takovým prostředkem může například být otvor v tubě, kterým se reguluje množství přípravku z tuby vytlačeného.
- 10 Kromě toho, poněvadž není nutno brát příliš velký ohled na toxicitu nebo vedlejší účinky vyplývající z použití například nesteroidních protizánětlivých činidel, pokud se těchto činidel podle vynálezu používá v kombinaci s hyaluronovou kyselinou, mohou se nesteroidní protizánětlivá činidla kombinovat podle potřeby (po případné solubilizaci ve vhodném rozpouštědle) s vhodnou formou hyaluronové kyseliny.
- 15 Stejného množství stejné formy hyaluronové kyseliny se také může používat pro perkutánní (interkutánní) dodávání jiných léčiv než NSAID na kůži nebo exponovanou tkáň aplikací a vstřikem účinného netoxického dávkového množství přípravku či směsi, který obsahuje účinné netoxické množství tohoto léčiva a účinné netoxické množství výše uvedené podoby hyaluronové kyseliny, která slouží pro perkutánní transport léčiva kůží nebo exponovanou tkání do epidermis, kde se dávkové množství tohoto přípravku akumuluje a zůstává zde prodlouženou dobu před tím, než se odtud hyaluronová kyselina odvede lymfatickými cestami. V tomto provedení vynálezu se jako léčiva může použít novantrou (protirakovinového léčiva), přičemž pomocí způsobu podle vynálezu se tato účinná látka podává na nádor nebo maligní jev v kůži. Dávkové množství přípravku může v tomto případě obsahovat 10 mg novantrou a vhodnou podobu hyaluronové kyseliny v množství nad asi 5 mg hyaluronátu sodného na 1 cm² kůže nebo exponované tkáně (asi 2,5% přípravek), za účelem perkutánního transportu novantrou.
- 20 Podle názoru původců tohoto vynálezu hyaluronová kyselina a/nebo její soli a/nebo homology, analogy, deriváty, komplexy, estery, fragmenty a/nebo podjednotky hyaluronové kyseliny usnadňují nebo vyvolávají transport léčiva, například léčiva blokujícího syntézu prostaglandinu (přednostně nesteroidního protizánětlivého léčiva), na místo na němž syntéza prostaglandinu probíhá a kde tedy dochází k jejímu zablokování. Přitom dochází k odstraňování bolesti, kterou pacient pociťuje v svazcích povrchových nervů na místě úrazu a/nebo patologickém místě na nebo v exponované tkáni a/nebo kůži.
- 25 Podáváním prostředků vyráběných podle vynálezu se tedy sleduje zejména také odstraňování bolestivosti kůže a/nebo exponované tkáně postižené například chorobou nebo chorobným stavem (například chorobami popsanými výše). Vhodný přípravek pro odstraňování bolestivosti může být proveden tak, že z něho lze odebírat a aplikovat (vtírat) dávková množství. Účinné množství přípravku se nanáší (vtírá) na kůži a/nebo exponovanou tkáň. Výše uvedený přípravek obsahuje větší počet dávkových množství, z nichž každé obsahuje účinné netoxické dávkové množství nesteroidního protizánětlivého léčiva a účinné netoxické dávkové množství hyaluronové kyseliny a/nebo její soli a/nebo homologů, analogů, derivátů, komplexů, esterů, fragmentů a/nebo podjednotek hyaluronové kyseliny (přednostně hyaluronové kyseliny a/nebo jejích soli), například v množství překračujícím 10 až 20 mg na 1 cm² kůže nebo exponované tkáně, na níž se aplikace provádí, za účelem perkutánního transportu nesteroidního protizánětlivého léčiva působením výše uvedené podoby hyaluronové kyseliny do epidermis na místo v sousedství svazku Pacciniových nervů (svazky povrchových nervů v místě nervových zakončení), za účelem odstranění bolestivosti.
- 30 Jako příklad, který ilustruje usnadnění dodávky nebo transportu chemikálie na požadované místo u člověka, je možno uvést injekční podání ethylalkoholu přímo do nádoru, po němž následuje sonografické (ultrazvukové) vyhodnocení. V případě, že se ethanol podává samotný, nedojde k jeho dispergaci v nádoru. Když je ethanol podáván do nádoru umístěn v hyaluronové kyselině

a/nebo její soli, jako nosiči, sonografické vyhodnocení nádoru ukazuje, že došlo k dispergaci ethanolu v nádoru.

Podle názoru původců lze účinek hyaluronové kyseliny vysvětlit usnadněním nebo vyvoláním transportu nebo dodávky léčiva. Účinky vynálezu se však dostavují bez ohledu na platnost této pracovní hypotézy, ať již hyaluronová kyselina a nebo její soli a/nebo homology, analogy, deriváty, komplexy, fragmenty a podjednotky hyaluronové kyseliny působí jakkoliv.

Zkombinováním hyaluronové kyseliny a jejích solí nebo jiných forem s léčivy, například léčivy, která inhibují syntézu prostaglandinu, jako jsou nesteroidní protizánětlivá léčiva, se mění rozdělení těchto léčiv a jejich účinek v kůži a/nebo exponované tkáni, zejména epidermis vzniklé kombinace, směsi či kompozice se stávají systemicky nezávislými) a dosahuje se neobvyklého zacílení na málo prokrvovanou kůži a/nebo patologickou tkáň v kůži (sídlo úrazu a/nebo patologického jevu). Aplikace se může provádět podle potřeby, přičemž množství použitého přípravku závisí na stavu kůže nebo exponované tkáni.

Jelikož lze do přípravku, směsi či kombinace podle vynálezu zahrnout velké množství rozpuštěného indomethacinu, může se indomethacin převést do roztoku za použití N-methylglukaminu při stupni zředění 5 mg/1 ml N-methylglukaminu (NMG). Vzniklá látka se potom nechá projít filtrem (Milipore, 22 µm), čímž dojde k její sterilizaci. Tato látka je v kombinaci s hyaluronovou kyselinou při 16ti násobném překročení terapeutické dávky u zvířat netoxická, a proto byla považována za vhodnou pro použití u humánních pacientů. Indocid[®], rozpuštěný v NMG, je tedy například možno podávat s hyaluronovou kyselinou topicky, v různých dávkách, za účelem perkutánní penetrace. Roztok indomethacinu a NMG se například může smíchat s hyaluronovou kyselinou „LifeCore[®]“ v dávkových množstvích, která jsou uvedena výše. Tak vzniká vhodná směs, kterou lze bezpečně podávat.

Když se nesteroidní protizánětlivé léčivo, například indomethacin (rozpuštěný v N-methylglukaminu) nebo jiné nesteroidní protizánětlivé léčivo topicky aplikuje v účinném dávkovém množství, ve formě přípravku či směsi, který rovněž obsahuje účinné dávkové množství vhodné formy hyaluronové kyseliny, nedochází ke vzniku větších toxických vedlejších účinků, jako jsou poruchy gastrointestinálního systému, neurologické poruchy, deprese, atd., i když se v případě potřeby použije zvýšených dávek indomethacinu. (Tato skutečnost může být zčásti důsledkem odstraňování hyaluronové kyseliny z místa působení prostřednictvím lymfatického systému.) Kromě toho je za použití kombinace léčiva, například nesteroidního protizánětlivého léčiva (jako je například diklofenak) s hyaluronovou kyselinou pozorovaná odpověď dramatická, což jasně ukazuje, že se tato kombinace zaměřila na místo, kde se vyskytuje patologický jev nebo které je sídlem úrazu nebo patologické tkáně. Kromě toho, pacienti užívající přípravky, směsi či kombinace na bázi léčiva (například nesteroidního protizánětlivého léčiva) a hyaluronové kyseliny (hyaluronátu sodného) (například kombinace diklofenak nebo indomethacin – kyselina hyaluronová) ihned po podání pocítují silnou úlevu od bolesti.

Původci tohoto vynálezu se proto domnívají, že při použití nesteroidního protizánětlivého léčiva, například v kombinaci s hyaluronovou kyselinou (hyaluronátem sodným) dochází k odblokování makrofágu (a N.K.buněk – Natural Killer Cells – přírodní zabíječské buňky, o nichž se předpokládá, že jsou nezralými makrofágy) tím, že se zabrání enzymatické produkci prostaglandinu, který blokuje funkci makrofágu (a N.K. buněk). Hyaluronová kyselina (a její soli a jiné formy) nejen zvyšují účinnost léčiva (nesteroidního protizánětlivého léčiva), nýbrž také snižují jakékoliv vedlejší účinky a toxicitu, které jsou spojeny s použitím inhibitorů syntézy prostaglandinu. Jestliže se účinné dávkové množství takového přípravku, směsi či kombinace, obsahujícího účinné dávkové množství léčiva, například nesteroidního protizánětlivého léčiva (jako je například diklofenak) a účinné dávkové množství například hyaluronové kyseliny nebo její sodné soli, aplikuje například na nádorovou lézi (například bazaliom) nebo jiný chorobný stav (například aktinickou keratózovou lézi) po určitou dobu (například 3 × denně po dobu 2 až 4 týdnů) karcinomy a léze zmizí.

Původci se rovněž domnívají, že když se kombinace, směs či přípravek podle vynálezu aplikuje na místo choroby nebo chorobného stavu (například bazaliomu nebo aktinické keratózy), hyaluronová kyselina pronikne mezi buňky (do stratům corneum a epidermis až dermis, v závislosti na použitém množství), do oblasti úrazu a/nebo patologického jevu, v němž není dosud přítomna, přičemž transportuje, unáší, natahuje, vtahuje nebo jiným způsobem dopravuje s sebou nesteroidní protizánětlivé léčivo na místa syntézy prostaglandinu, kde v důsledku toho dochází k inhibici této syntézy. Jelikož je nesteroidní protizánětlivé léčivo potom umístěno v sousedství Pacciniova nervového svazku (povrchové svazky nervů u nervových zakončení), dochází k úlevě od bolesti. Makrofágy (které byly předtím zablokované) jsou odblokovány a likvidují chorobu nebo chorobný stav, například bazaliom, aktinické keratózové léze nebo jiné choroby či léze. Kromě toho, účinné netoxické dávkové množství tohoto přípravku, kombinace či směsi, které obsahuje účinné dávkové množství určité formy hyaluronové kyseliny a účinné dávkové množství nesteroidního protizánětlivého činidla, při průniku stratům corneum do epidermis a dermis (pokud je přítomno dostatečné množství uvedené formy hyaluronové kyseliny) proniká do kůže, v níž se akumuluje a delší dobu setrvává na místě úrazu nebo patologického jevu. Poté, co kombinace nesteroidního protizánětlivého léčiva a hyaluronové kyseliny bezprostředně vykáže svůj účinek na místě úrazu a/nebo patologického jevu (například způsobí úlevu od bolesti a působí na bazaliom, aktinické keratózy nebo jiné choroby, chorobné stavy nebo léze), pokračuje její akumulace na místě, kde je léčby zapotřebí a nakonec se odvádí prostřednictvím lymfatického systému.

Přípravky, směsi či kombinace podle tohoto vynálezu tedy při aplikaci rychle pronikají stratům corneum do epidermis (až do dermis), přičemž hyaluronová kyselina dopravuje nesteroidní protizánětlivé léčivo na místo úrazu a/nebo patologického jevu, kde dochází k akumulaci a prodlouženému setrvání aplikovaných léčivých látek.

Po 15 minutách od aplikace jednoho z přípravků podle vynálezu pronikne do kůže (zejména do epidermis) přibližně trojnásobné množství tohoto přípravku, ve srovnání s přípravkem či kombinací, která neobsahuje hyaluronovou kyselinu nebo účinné dávkové množství hyaluronové kyseliny, ale která obsahuje stejné léčivo. Kromě toho, u přípravku podle vynálezu dochází k akumulaci a delšímu setrvání léčiva a hyaluronové kyseliny na místě, kde je zapotřebí léčby.

Je tedy možno ve formě přípravku podávat účinné dávkové množství vhodné formy hyaluronové kyseliny (přednostně hyaluronátu sodného) a účinné netoxické dávkové množství léčiva na místo úrazu nebo patologického jevu na/v kůži a/nebo exponované tkáni (například epidermis tak, že se účinné netoxické dávkové množství tohoto přípravku obsahujícího účinné netoxické dávkové množství léčiva (například nesteroidního protizánětlivého léčiva) a účinné netoxické dávkové množství určité formy hyaluronové kyseliny (například hyaluronátu sodného) aplikuje na kůži nebo exponovanou tkáň, přičemž uvedené formy hyaluronové kyseliny dopravují léčivo perkutánně na místo úrazu a/nebo patologického jevu, kde se přípravek akumuluje a setrvává prodlouženou dobu, čímž dochází k zachování léčiva na místě úrazu a/nebo patologického jevu (například v epidermis) za účelem léčby chorobného stavu nebo choroby a snížení bolesti.

Za použití přípravků vyrobených podle vynálezu dochází k rychlému perkutánnímu transportu přípravku do kůže a/nebo exponované tkáně a k jeho akumulaci a setrvání po delší dobu na místě, kde má například dojít k blokování syntézy prostaglandinu. Zároveň je také regulováno uvolňování léčiva z kůže nebo exponované tkáně do lymfatického systému, k léčení chorob tedy může docházet prostřednictvím lymfatického systému, zejména, když tam má sídlo léčená choroba.

Po aplikaci na kůži a/nebo exponovanou tkáň se dávkové množství léčiva přenesse nejprve do kůže a/nebo exponované tkáně, potom do oblasti patologického jevu a/nebo úrazu a nakonec do lymfatického systému, přičemž toto dávkové množství je v podstatě systemicky nezávislé, v tom

smyslu, že jeho podstatný podíl nevstupuje do krevního systému, dříve než dojde k jeho uvolnění (přechodu) do lymfatického systému. Přednostně se například používá vhodné formy hyaluronové kyseliny v množství asi od 5 do asi 10 mg/cm² kůže nebo exponované tkáně, přičemž její molekulová hmotnost má být nižší než asi 750 000.

5

Při porovnání penetrace a retence jednoho z přípravků (směsí či kombinací) podle vynálezu s kontrolním Voltarol Emulgelem po aplikaci na kůži byly zjištěny tyto výsledky:

Přípravek podle vynálezu

10

1% diklofenak v 3,0% v gelu kyseliny hyaluronové 50 g/tuba

EPDICL01

15 vářka XPB 044 množství 1500 ml

Látka	Dodavatel	Vářka	Množství	Obsah
sterilní voda	Baxter	AW45F1	1397 ml	–
glycerol	Life	1043	45 g (36 ml)	3 %
benzylalkohol	Caledon	02517	22,5 g (22 ml)	1,5 %
kapalný vosk DICDD	Brooks	191–175	45 g	3 %
diklofenak – sodná sůl	Prosintex	9113003	15 g	1 %
hyaluronát sodný o mol. hmot. 661 600	Skymart	HG–1103	45 g	3 %

Postup

20

- Sestaví se míchací zařízení za použití třílitrové nerezové kádinky.
- Přidá se voda, glycerol, benzylalkohol a kapalný vosk DICDD a směs se promíchá a 10 minut mísí.
- Přidá se sodná sůl diklofenaku a směs se 30 minut míchá, aby se sůl rozpustila.
- Přidá se hyaluronát sodný a směs se 90 minut míchá.

25

Plnění

Směsí se naplní 50ml deformovatelná tuba, jejíž vnitřní povrch je olakován fenolformaldehydovou pryskyřicí a vnější povrch je opatřen povlakem bílého emailu obvyklého složení. Tuba se uzavře bílým šroubovacím uzávěrem z polypropylenu s propichovacím hrotem.

30

	Gely	Šarže č.
(B)	Voltarol Emulgel	060400 10 93
(C)	1% diklofenakový gel	XPBO49 (kontrolní)

Kontrolní přípravek

35

1% diklofenak v gelu Carbopol, 50 g/kelímek

vářka XPB 049

množství 100 ml

Látka	Dodavatel	Várka	Množství	Obsah
sterilní voda	Baxter	AW45N5	93 ml	–
glycerol	BDH	2579	3 g	3 %
benzylalkohol	BDH	23797	1,5 g	1,5 %
kapalný vosk DICDD	Brooks	L-1424	3 g	3 %
diklofenak – sodná sůl	Prosintex	9113003	1 g	1 %
Carbopol 934	A & Chemicals	910304	1 g	1 %

Postup

- 5 – Sestaví se míchací zařízení za použití 400ml nerezové kádinky.
- Přidá se voda, glycerin, benzylalkohol a kapalný vosk DICDD a směs se promíchá a 10 minut míší.
- Přidá se sodná sůl diklofenaku a směs se 20 minut míchá, aby se sůl rozpustila.
- Velmi pomalu se přidá Carbopol 934, přičemž se dbá na to, aby nevznikly hrudky

10

Kyveta	Vzorek	Množství aplikovaného gelu
A	060400 10 93	192
B	060400 10 93	192
C	EPDICL01*	192
D	EPDICLO1*	192
E	XPB049	192
F	XPB0049	192

*přípravek podle vynálezu

Typ kůže

- 15 Pro jeden vzorek z každé dávky se použije jednoho kousku kůže (žena, 37 let, kuřačka, kůže z prsu). Pro druhý vzorek z každé dávky se použije druhého kousku kůže (žádné další podrobnosti nejsou známy). Kůže byla uložena v hlubokozmrazeném stavu (při teplotě pod 20 °C) a byla zahřátá na teplotu místnosti teprve bezprostředně před pokusem. Pro tento pokus bylo použito celé tloušťky kůže.

20 Experimentální podmínky

Připraví se permeační kyvety s kůží, v nichž je plocha exponované kůže 9,6 cm². Pod kůží se za konstantního míchání udržuje receptorová tekutina, která je tvořena 135 ml směsí ethanolu a fosfátovým pufrům tlumeného roztoku chloridu sodného (25 : 75, objemově).

25

Každá kyveta se nechá dospět do teplotní rovnováhy jednohodinovou teplotou při 37 °C a potom se na povrch kůže rovnoměrně rozetře gel v koncentraci 20 mg/cm² (viz výše uvedená tabulka). Kyveta se udržuje při 37 °C, přičemž teplota vzduchu nad kůží je 35 °C.

- 30 Experiment se zastaví 24 hodin po aplikaci gelu a odejme se část receptorové kapaliny. Kůže se vyjme z kyvety a případný zbývající gel na jejím povrchu se pečlivě otre suchým papírovým ručníkem a potom papírovým ručníkem navlhčeným vodou. Potom se kůže skalpelem rozřízne na tenkou vrchní vrstvu a tlustší spodní vrstvu.

- 35 Rozdělení kůže na sekce se provádí z toho důvodu, aby se získaly vrstvy kůže, které přibližně odpovídají epidermis a dermis. Každá sekce kůže se zváží a extrahuje se z ní zbytkový diklofenak pomocí 10 ml čerstvé receptorové tekutiny, za použití homogenizátoru Ultra Turrax. Homogenáty se odstředí a část vzniklého supernatantu se oddělí.

V receptorové tekutině a extraktech kůže z každé kyvety se stanovuje diklofenak za použití kalibrované vysoce účinné kapalinové chromatografie na reversní fázi (HPLC).

Výsledky

5

Rozdělení diklofenaku 24 hodin po aplikaci gelu s diklofenakem

Vzorek	Receptor μg	Vrchní část kůže			Spodní část kůže		
		Hmotnost kůže (g)	μg	μg/g	Hmotnost kůže (g)	μg	μg/g
(Voltarol Emugel)							
060400 10 93	447	0,1363	101	742	1,2449	217	174
060400 10 93	764	0,2445	141	577	1,2351	202	164
střední hodnota	606			660			169
(přípravek podle vynálezu)							
EPDICL01	247	0,1535	133	867	1,4663	148	101
EPDICL01	292	0,1647	145	879	1,0022	86	86
střední hodnota	269			873			93
(kontrolní)							
XPB049	184	0,1275	35	272	1,1324	58	51
XPB049	147	0,2068	82	396	1,0893	68	63
střední hodnota	165			334			57

Na základě výše uvedených výsledků a obr. 1', 2' a 3' je zřejmé, že hyaluronát sodný unáší diklofenak do kůže až na úroveň epidermis (viz obr. 1') rychleji, než přípravek Voltarol Emugel nebo kontrolní přípravek na bázi diklofenaku, který neobsahuje hyaluronovou kyselinu, akumuluje jej na tomto místě a zachovává po delší dobu. Ostatní přípravky umožňují nesteroidnímu protizánětlivému léčivu, diklofenaku, projít spodní částí kůže (dermis) rychleji, takže dojde k jejímu rychlejšímu odstranění z epidermis a dermis. Navíc, v epidermis a dermis je za použití přípravku podle vynálezu více účinné látky i po 12 hodinách.

Je také zřejmé, že přípravky podle vynálezu potom přecházejí do lymfatického systému a nikoliv do krevního systému. Topické přípravky podle dosavadního stavu techniky měly vždy snahu „protlačit“ přípravek přes kůži do krve, aby mohlo dojít k léčbě choroby nebo chorobného stavu v této oblasti (tj. systemický účinek).

Přípravek, směs nebo kombinace podle tohoto vynálezu (a její dávková množství) rychle pronikají na místě ošetření vrchní částí kůže do epidermis, kde jsou umístěny Pacciniovy svazky nervů, přičemž nesteroidní protizánětlivé léčivo a použitá forma hyaluronové kyseliny se akumuluje a zachovávají na potřebném místě delší dobu (například pro léčbu bazaliomu).

Kromě toho, nesteroidní protizánětlivá léčiva se zachovávají v oblasti, která má být léčena působením vhodné formy hyaluronové kyseliny. Tím dochází ke vzniku překážky pro syntézu prostaglandinu, tj. k inhibici této syntézy, což má za následek uvolnění zachycovací účinnosti makrofágu, která vede k eliminaci nádoru a léze. Navíc dochází k rychlé úlevě od bolesti (analgetickému účinku), v závislosti na množství použitého nesteroidního protizánětlivého léčiva a použité formě hyaluronové kyseliny, zejména v tom případě, že podané dávkové množství obsahuje více než asi 10 mg vhodné formy hyaluronové kyseliny (přednostně hyaluronové kyseliny nebo její soli) na 1 cm² povrchové plochy. v bezprostřední oblasti léčby nelze naměřit

žádnou hladinu nesteroidního protizánětlivého léčiva v krvi. Je tedy zřejmé, že přípravek podle vynálezu odchází lymfatickým systémem. Původci předpokládají, že z lymfatického systému přechází hyaluronová kyselina do krevního systému. Nesteroidní protizánětlivá léčiva a zvolená forma hyaluronové kyseliny tedy na místě léčení zůstává déle než 12 až 24 hodin, což představuje značné prodloužení doby setrvání.

V průběhu léčby (která se například provádí tak, že se podávají účinná netoxická dávková množství přípravku obsahující například účinné netoxické množství nesteroidního protizánětlivého léčiva a účinné netoxické dávkové množství hyaluronátu sodného, 3 × denně, po dobu 2 až 4 týdnů) dochází k transportu nesteroidního protizánětlivého léčiva do epidermis, kde dochází k inhibici syntézy prostaglandinu, čímž se makrofágům umožňuje zachycovat nádorové buňky a ničit je. Konečným výsledkem je úspěšná léčba choroby nebo chorobného stavu na místě úrazu a/nebo patologického jevu v kůži nebo exponované tkáni, jako je Carcinoma basocellulare (bazaliom), prekancerózní, často se opakující aktinické keratózové léze, fungální léze, „jaterní skvrny“ a podobné léze (které se z hlavní části nacházejí v epidermis), nádory šupinatých buněk, metastázy rakoviny prsu na kůži, primární a metastatické melanomy na kůži, maligní jevy a nádory kůže, genitální kondylom (Condyloma accuminatum), cervikální rakovina, HPV (humánní papilloma virus), včetně cervikálního HPV, psoriasis (jak penízkovitého typu, tak nehtových lůžek), kuří oka na chodidlech, a dále též vypadávání vlasů u těhotných žen). Při této léčbě dojde k úplnému vymizení choroby nebo chorobného stavu, bez toho, že by bylo nutno se uchýlit k chirurgickému zásahu.

Jeden z přípravků, který byl úspěšně použit má povahu gelového přípravku obsahujícího 3 % diklofenaku ve 2,5% hyaluronátu sodném. Přípravek má toto složení:

Přípravek I (3000 ml)

Látka	Dodavatel	Várka	Množství	Obsah (%)
glycerol	Life	1043	150 g (119 ml)	5
benzylalkohol	Caledon	02517	90 g (86 ml)	3
diklofenaksodná sůl	Prosintex	9113003	90 g	3
hyaluronát sodný (m.h. 661,660)	Skymark	HG1003	75 g	2,5
sterilní voda zbytek	Baxter	AW4455	2795 ml	

Postup

- Sestaví se míchací zařízení za použití 4litrové nerezové kádinky.
- Přidá se voda, glycerol a benzylalkohol a směs se 10 minut míší.
- Přidá se sodná sůl diklofenaku a směs se 30 minut míchá.
- Přidá se hyaluronát sodný a směs se míší po dobu 90 minut.
- Zpočátku se směs míchá při vysokém kroutícím momentu, ale tak, aby nedocházelo ke stříkání. Se zvyšující se viskozitou gelu se kroutící moment snižuje.

Vyrobený gel se zabalí do tuby nebo kelímku nebo jiného vhodného zásobníku. Identifikace vhodného dávkového množství a způsobu jeho odběru ze zásobníku se může provést tím, že se k zásobníku připojí návod, který obsahuje například tyto pokyny: „Vytlač pásku o délce x cm z tuby“, „Naplň lžičku nebo špachtli, která je přiložena k obalu“ apod. (přičemž lžička nebo špachtle obsahuje předem určené dávkové množství. Dále mohou následovat pokyny tohoto typu: „Nanes a vetři přípravek na místo úrazu a/nebo patologického jevu!“ Přitom bude označené množství přípravku zvoleno tak, aby připadalo více než asi 5 mg hyaluronátu sodného na 1 cm² kůže nebo exponované tkáně, na niž se dávkové množství aplikuje. Množství sodné soli diklofenaku se stanovuje stejným způsobem (s ohledem na dávkové množství, kterého se má dosáhnout).

Dalším takovým přípravek je přípravek 2:

Látka	Dodavatel	Várka	Množství	Obsah (%)
methoxypolyethylenglykol	Sigma	34F-0266	300 g	20
benzylalkohol	BDH	237977	15 g	1
diklofenaksodná sůl	Prosintex	9123012	45 g	3
hyaluronát sodný (m.h. 679 000)	Skymark	HG 1004	37,5 g	2,5
sterilní voda zbytek	Baxter	AW45R6	1200 ml	

5 Postup

- Sestaví se míchací zařízení za použití 3litrové kádinky z nerezové oceli.
- Přidá se voda, methoxypolyethylenglykol 350 a benzylalkohol a směs se mísí 20minutovým mícháním.
- 10 – Přidá se sodná sůl diklofenaku a směs se míchá po dobu 30 minut, až do rozpuštění soli.
- Pomalu se přidá hyaluronát sodný a směs se míchá, nejprve při vysoké rychlosti, ale zabraňuje se jejímu stříkání.
- Potom se směs míchá nižší rychlostí po dobu 90 minut, přičemž nižší rychlost snižuje tvorbu vzduchových bublin.
- 15 – Výsledný čirý průhledný vizkozni gel se naplní do vhodného zásobníku. k zásobníku se připojí pokyny pro podávání a pokud je to účelné, také odměřovací zařízení pro zajištění předem stanoveného dávkového množství.

Jako další přípravek lze uvést přípravek 3:

20

Přípravek 3

3% diklofenak ve 2,5% gelu kyseliny hyaluronové

25

Látka	Dodavatel	Várka	Množství	Obsah (%)
sterilní voda	Baxter	AW45K6	1200 ml	–
methoxypolyethylen	Sigma	34F-0266	300G (273 ml)	20 %
glykol 350 benzylalkohol	BDH	23797	15G (14 ml)	1 %
diklofenaksodná sůl	Prosintex	9123012	45 g	3 %
hyaluronát sodný m.h. 679 000	Skymart	HG 1004	37,5 g	2,5 %

Postup

- 30 – Sestaví se míchací zařízení za použití 3litrové kádinky z nerezové oceli.
- Přidá se voda, methoxypolyethylenglykol 350 a benzylalkohol a směs se mísí 20minutovým mícháním.
- Přidá se sodná sůl diklofenaku a směs se míchá po dobu 30 minut, až do rozpuštění soli.
- Pomalu se přidá hyaluronát sodný a směs se míchá, nejprve při vysoké rychlosti, ale
- 35 zabraňuje se jejímu stříkání.
- Potom se směs míchá nižší rychlostí po dobu 90 minut, přičemž nižší rychlost snižuje tvorbu vzduchových bublin.
- Výsledný čirý průhledný vizkozni gel se naplní do vhodného zásobníku. k zásobníku se připojí pokyny pro podávání a pokud je to účelné, také odměřovací zařízení pro zajištění
- 40 předem stanoveného dávkového množství.

Jako další přípravek lze uvést přípravek 4:

Přípravek 4

5% ibuprofen v 3,0% gelu kyseliny hyaluronové, 50 ml/kelímek

5

Látka	Dodavatel	Várka	Množství	Obsah (%)
sterilní voda	Baxter	AW45R6	196 ml	–
meglumin	Falk	15684	11 g	5,5 %
ibuprofen	BDH	19/241	10 g	5 %
benzylalkohol	BDH	23797	2 g	1 %
glycerol	BDH	2579	2 g	1 %
hyaluronát sodný m.h. 661 600	Skymart	HG 1003	6 g	3 %

Postup

- Sestaví se míchací zařízení za použití 300ml kádinky z nerezové oceli,
- 10 – Přidá se sterilní voda a meglumin a směs se míchá 10 minut.
- Přidá se ibuprofen a směs se míchá 15 minut.
- Přidá se benzylalkohol a potom glycerol a směs se míchá 15 minut.
- Nakonec se pomalu přidá hyaluronát sodný a zpočátku se směs míchá při vysokém krouticím momentu, ale brání se jejímu stříkání.
- 15 – Když gel zhoustne, míchá se nízkou rychlostí po dobu 90 minut.

Přípravek 5

20 2% Piroxikam ve 2,5% gelu kyseliny hyaluronové

Látka	Dodavatel	Várka	Množství	Obsah (%)
sterilní voda	Baxter	AW45R6	200 ml	–
meglumin	Falk	15684	8 g	4 %
piroxikam	AMSA	1-010	4 g	2 %
hyaluronát sodný m.h. 661 600	Skymart	HG 1003	5 g	2,5 %

Postup

- 25 – Sestaví se míchací zařízení za použití 300ml kádinky z nerezové oceli.
- Přidá se 200 ml sterilní vody.
- Přidá se 8 g megluminu, který se rozpustí.
- Velmi pomalu se přidají 4 g piroxikamu a směs se 20 minut míchá.
- Pomalu se přidá 5 g hyaluronátu sodného a směs se míchá vysokou rychlostí.
- 30 – Směs se 90 minut míchá pomalejší rychlostí.

Poznámka:

Získá se čirý nažloutlý průhledný gel.

35

Přípravek 6

5% ibuprofenový krém 50 ml/kelímek

40

Látka	Dodavatel	Várka	Množství	Obsah (%)
olejová fáze				
kapalný vosk DICDD	Brooks	L-1424	450 g	15 g
Brookswax C	Brooks	P-490	480 g	16 %
glycerol	BDH	109109/2578	150 g (119 ml)	5 %
vodná fáze				
sterilní voda	Baxter	AW45F1	1950 ml	–
meglumin	Falk	15684	150 g	5 %
ibuprofen	BKH	19/241	150 g	5 %
hyaluronát sodný (m.h. 200 000)	Skymart	001	45 g	1,5 %
konzervační prostředek				
Suttocide A	Sutton	SH-107	9 g	0,3 %

Postup

- 5 A – Všechny složky olejové fáze A se přidají do 4litrové kádinky z nerezové oceli, roztaví se při 55 °C a když je připravena vodná fáze B, zahřeje se vzniklá směs na 75 °C.
- B – Do 3litrové kádinky z nerezové oceli se přidá 1950 ml vody, sestaví se míchací zařízení, přidá se meglumin a směs se 10 minut míchá, až do jeho rozpuštění.
- 10 – Pomalu se přidá ibuprofen a směs se 20 minut míchá, až do jeho rozpuštění.
- Velmi pomalu se přidá hyaluronát sodný a směs se 1 hodinu míchá, aby se rozpustil.
- Nakonec se směs zahřívá při 75 °C za míchání, celkem po dobu 30 minut.
- 15 Fáze B se pomalu nalije do fáze A, přičemž obě fáze mají teplotu 75 °C . Potom se
- odstaví zdroj tepla a směs se míchá po dobu 1 hodiny, za silného víření.
- Když teplota klesne na 45 °C , přidá se konzervační látka Suttocide A.
- Pokračuje se v míchání nižší rychlostí, až do poklesu teploty na 35 °C.
- 20 – Při 35 °C se míchadlo vyjme a přípravek se nalije do 50ml kelímků.

Přípravek 7

1% diklofenak v 3% gelu kyseliny hyaluronové, 50 ml/kelímek, množství 3000 ml

25

Látka	Dodavatel	Várka	Množství	Obsah (%)
sterilní voda	Baxter	AW45R6	2796 ml	–
glycerol	BDH	2579	50 g (71 ml)	3 %
benzylalkohol	BDH	23797	45 g (43 ml)	1,5 %
kapalný vosk DICDD	Brooks	191-175	90 g	3 %
diklofenaksodná sůl	Prosintex	9113003	30 g	1 %
hyaluronát sodný m.h. 679 000	Skymout	HG 1004	90 g	3 %

Postup

- Sestaví se míchací zařízení za použití 4litrové nerezové kádinky.
- Přidá se voda, glycerol, benzylalkohol a kapalný vosk DICDD a směs se promíchá a 10 minut důkladně mísí.
- 30 – Přidá se sodná sůl diklofenaku a směs se 30 minut míchá, aby se sůl rozpustila.
- Pomalu se přidá hyaluronát sodný, přičemž v průběhu jeho přidávání se směs zpočátku míchá při vysokém kroutícím momentu.
- Po dokončení přidavku se směs nižší rychlostí míchá po dobu 90 minut.
- 35 – Získá se bílý neprůhledný viskózní gel.

Přípravek 8

1% diklofenak v 3% gelu kyseliny hyaluronové, 50 ml/tuba

Látka	Dodavatel	Várka	Množství	Obsah (%)
sterilní voda	Baxter	AW45F1	1397 ml	–
glycerol	Life	1043	45 g (36 ml)	3 %
benzylalkohol	Caledon	02517	22,5 g (22 ml)	1,5 %
kapalný vosk DICDD	Brooks	191–175	45 g	3 %
diklofenaksodná sůl	Prosintex	9113003	15 g	1 %
hyaluronát sodný m.h. 661 600	Skymart	HG 1003	45 g	3 %

5

Postup

- Sestaví se míchací zařízení za použití 3litrové nerezové kádinky.
- Přidá se voda, glycerol, benzylalkohol a kapalný vosk DICDD a směs se 10 minut míší.
- 10 – Přidá se sodná sůl diklofenaku a směs se 30 minut míchá, aby se sůl rozpustila.
- Přidá se hyaluronát sodný a směs se 30 minut míchá, až do jeho rozpuštění.

Přípravek 9

15

Hyanalgese krém (L)

50 ml/tuba

20 množství 3000 ml

Látka	Dodavatel	Várka	Množství	Obsah (%)
A. Olejová fáze				
kapalný vosk DICDD	Brooks/Amisol		450 g	15,0
wosk Brookswax D	Brooks/Amisol		480 g	16,0
glycerol	Amisol		150 g	5,0
B. Vodná fáze				
sterilní voda	Baxter	AW4YA8	1950 ml	–
meglumin	Falk		150 g	5,0
hyaluronát sodný m.h. 207 000	Skymart	P01	45	1,5
ibuprofen	BDH		150 g	5,0
Suttocide A	Sutton		9,0 g	0,3

Postup

- 25 A – Všechny složky olejové fáze A se přidají do 4litrové kádinky z nerezové oceli, roztaví se při 55 °C a když je připravena vodná fáze B, zahřeje se vzniklá směs na 75 °C.
- B – Do jiné 4litrové kádinky z nerezové oceli se přidá 1950 ml vody.
- 30 – Sestaví se míchací zařízení a přidá se meglumin.
- Směs se míchá s vysokým kroutícím momentem, až do rozpuštění megluminu a potom se k ní přidá ibuprofen.
- Když se ibuprofen rozpustí, pomalu se přidá hyaluronát sodný.
- Směs se za chladu míchá po dobu 1 hodiny, aby se všechny složky rozpustily.
- 35 – Nakonec se směs zahřívá při 75 °C za míchání, celkem po dobu 30 minut.

Vmíchání fáze B do fáze A:

- Fáze B se pomalu nalije do fáze A za míchání, přičemž obě fáze mají teplotu 75 °C.
- Ihned se odstaví zdroj tepla (plotýnka) a směs se promíchá.
- Směs se za silného víření míchá po dobu 1 hodiny.
- Když teplota klesne na 45 °C , přidá se konzervační látka Suttocide A.
- Pokračuje se v míchání, až do poklesu teploty na 35 °C (asi 1 hodinu).
- Při 35 °C se míchadlo vyjme a přípravek se nalije do 50ml tub.
- Do každé tuby se nalije 50 g krému.

Přípravek 10

1 % Banaminu ve 2,5% gelu kyseliny hyaluronové

(L) XPB 041 množství 3000 ml

Látka	Dodavatel	Várka	Množství	Obsah (%)
sterilní voda	Baxter	AW4SA2	2400 ml	–
hyaluronát sodný m.h. 661 600	Skymart	HE 1003	75 g	2,5
*Banamin, 100ml lahvička	Scheing	O CNXB13	300 ml	1
Banamin, 100ml lahvička	Scheing	O CNXB12	300 ml	1

(50 mg/ml) 600 = 30 000 mg

= 30 gramů flunixinu v 600 ml

*Banamin obsahuje flunixin meglumin (50 mg flunixinu v ml) nebo 83 mg flunixin megluminu

Postup

- Sestaví se míchací zařízení za použití 4litrové kádinky z nerezové oceli.
- Přidá se voda, směs se míchá za silného víření a potom se pomalu přidá hyaluronát sodný.
- Ihned nato se přidá banamin a v míchání směsi se pokračuje po dobu 4 hodin.

Jedna forma hyaluronové kyseliny a/nebo její soli (například sodné soli), homologu, analogu, derivátu, komplexu, esteru, fragmentu a podjednotky kyseliny hyaluronové, přednostně hyaluronové kyseliny samotné a její soli, která se hodí pro použití podle vynálezu, je tvořena frakcí dodávanou firmou Hyal Pharmaceuticals Ltd. Jedna taková frakce je obsažená v 15ml lahvičce obsahující hyaluronát sodný 20 mg/ml (300 mg/lahvička – várka 2F3). Frakce hyaluronátu sodného je tvořena 2% roztokem látky o střední molekulové hmotnosti přibližně 225 000. Tato frakce také obsahuje vodu q.s., která je trojnásobně predestilovaná a sterilní, v souladu s požadavky lékopisu U.S.P. pro injekční přípravky. Lahvičky s hyaluronovou kyselinou a/nebo její soli mohou být zhotoveny z borosilikátového skla typu 1 a uzavřeny butylkaučukovou zátkou, která nereaguje s obsahem lahvičky.

Frakce hyaluronové kyseliny a/nebo její soli (například sodné soli), homologu, analogu, derivátu, komplexu, esteru, fragmentu a podjednotky kyseliny hyaluronové, přednostně hyaluronové kyseliny samotné a její soli, může obsahovat hyaluronovou kyselinu a/nebo její sůl s následujícími vlastnostmi:

Přečištěná, v podstatě apyrogenní frakce hyaluronové kyseliny, získané z přírodního zdroje, která má alespoň jednu z vlastností zvolených z dále uvedeného souboru (a přednostně všechny tyto vlastnosti):

- (i) molekulovou hmotnost v rozmezí od 150 000 do 225 000;
- (ii) obsah sulfatovaných mukopolysacharidů nižší než asi 1,25 % hmotnostního, vztaženo na celkovou hmotnost;
- 5 (iii) obsah proteinu nižší než asi 0,6 % hmotnostního, vztaženo na celkovou hmotnost;
- (iv) obsah železa nižší než asi 150 ppm, vztaženo na celkovou hmotnost;
- 10 (v) obsah olova nižší než asi 15 ppm, vztaženo na celkovou hmotnost;
- (vi) obsah glukosaminu nižší než 0,0025 %;
- (vii) obsah glukuronové kyseliny nižší než 0,025 %;
- 15 (viii) obsah N-acetylglukosaminu nižší než 0,025 %;
- (ix) obsah aminokyselin nižší než 0,0025 %;
- 20 (x) UV-extinkční koeficient při 257 nm nižší než asi 0,275;
- (xi) UV-extinkční koeficient při 280 nm nižší než asi 0,25; a
- (xii) hodnotu pH v rozmezí od 7,3 do 7,9.
- 25 Hyaluronová kyselina je přednostně smíchána s vodou a použita frakce hyaluronové kyseliny má střední molekulovou hmotnost v rozmezí od 150 000 do 225 000. Frakce hyaluronové kyseliny s výhodou vyhovuje alespoň jedné vlastnosti zvolené z následujícího souboru (a přednostně všem těmito vlastnostem):
- 30 (i) obsah sulfatovaných mukopolysacharidů nižší než asi 1 % hmotnostní, vztaženo na celkovou hmotnost;
- (ii) obsah proteinu nižší než asi 0,4 % hmotnostního, vztaženo na celkovou hmotnost;
- 35 (iii) obsah železa nižší než asi 100 ppm, vztaženo na celkovou hmotnost;
- (iv) obsah olova nižší než asi 10 ppm, vztaženo na celkovou hmotnost;
- 40 (v) obsah glukosaminu nižší než 0,00166 %;
- (vi) obsah glukuronové kyseliny nižší než 0,0166 %;
- (vii) obsah N-acetylglukosaminu nižší než 0,0166 %;
- 45 (viii) obsah aminokyselin nižší než 0,00166 %;
- (ix) UV-extinkční koeficient při 257 nm nižší než asi 0,23;
- 50 (x) UV-extinkční koeficient při 280 nm nižší než asi 0,19; a
- (xi) hodnotu pH v rozmezí od 7,5 do 7,7.

55 Původci také navrhuji používat hyaluronátu sodného, který vyrábí a dodává firma LifeCore® Biomedical, Inc., který má následující vlastnosti:

Vlastnost	Popis
vzhled	bílé až krémovitě zbarvené částice
zápach	žádný zápach není zjištěn
viskozitní střední molekulová hmotnost	< 750 000 dalton
UV/Vis 190–820 nm	shodný s referenčním vzorkem
optická hustota (OD), 260 nm	< 0,25 jednotky OD
citlivost na hyaluronidasu	pozitivní odpověď
IČ	shodný s referenčním vzorkem
pH, 10 mg/g roztok	6,2 až 7,8
voda	maximálně 8 %
protein	< 0,3 µg/mg NaHy
acetát	< 10,0 µg/mg NaHy

těžké kovy, maximální obsah (ppm)

	As	Cd	Cr	Co	Cu	Fe	Pb	Hg	Ni
5	2,0	5,0	5,0	10,0	10,0	25,0	10,0	10,0	5,0

mikrobiální biologické znečištění
endotoxin

není pozorováno
< 0,07 EU/mg NaHy

zkoušení biologické bezpečnosti

úspěšně projde zkouškou toxicity v oku králíka

Další forma hyaluronátu sodného je na trhu k dostání pod označením Hyaluronan HA-M5070 (výrobek firmy Skymart Enterprises, Inc.) a má následující vlastnosti:

10

Zkouška vlastností:

Výsledky:

15	várka č.	HG1004
	pH	6,12
	kondroitinsulfát	nezjištěn
	protein	0,05 %
	těžké kovy	ne více než 20 ppm
20	arsen	ne více 2 ppm
	ztráta sušením	2,07 %
	zbytek po zapálení	16,69 %
	limitní viskozitní číslo	12,75 dl/g (XW: 679 000)
	dusík	3,14 %
25	stanovení	104,1 %
	mikrobiologické číslo	80/g
	E.coli	negativní
	plísňe a kvasinky	ne více než 50/g

Může se použít i jiných forem hyaluronové kyseliny a/nebo jejích solí a homologů, derivátů, komplexů, esterů, fragmentů a podjednotek hyaluronové kyseliny od jiných dodavatelů, například forem popsaných v dosavadním stavu techniky, za předpokladu že zvolená forma hyaluronové kyseliny je schopna transportovat léčivo.

5

Odkazy na potenciálně vhodnou hyaluronovou kyselinu, její zdroje, způsoby její výroby a její izolaci jsou uvedeny v následujících literárních citacích:

10

V patentu US 4 141 973 jsou popsány frakce hyaluronové kyseliny (včetně jejích sodných solí, které mají

15

„a) průměrnou molekulovou hmotnost vyšší než asi 750 000, přednostně vyšší než asi 1 200 000, tj. limitní viskozitní číslo vyšší než asi 1400 cm³/g a přednostně vyšší než asi 2000 cm³/g;

20

b) obsah proteinu nižší než 0,5 % hmotnostního;

c) absorpenci ultrafialového světla 1% roztoku hyaluronátu sodného nižší než 3,0 při vlnové délce 257 nm a nižší než 2,0 při vlnové délce 280 nm;

25

d) kinematickou viskozitu 1% roztoku hyaluronátu sodného ve fyziologickém pufru vyšší než asi 10⁻³ m²/s přednostně vyšší než 10⁻² m²/s;

e) molární optickou otáčivost 0,1 až 0,2% roztoku hyaluronátu sodného ve fyziologickém pufru nižší než -11×10^3 deg-cm²/mol (disacharid), měřeno při 220 nm;

30

f) když se 1 ml 1% roztoku tohoto hyaluronátu sodného rozpuštěného ve fyziologickém roztoku implantuje do sklivce oka opice (Owl monkey), přičemž se jím nahradí přibližně 1/2 přítomného kapalného sklivce, nedojde k žádné podstatné celulární infiltraci Camera vitrea bulbi a Camera oculi anterior, žádným zábleskům v Humor aquosus, žádnému zákalu nebo zábleskům ve sklivci a žádným patologickým změnám rohovky, čočky, duhovky, sítnice a choroidea;

35

přičemž tato hyaluronová kyselina je dále

g) sterilní a prostá pyrogenů a h) neantigenní.“

40

Kandanský patent 1 205 031 (který cituje US patent 4 141 973, jako dosavadní stav techniky) se týká frakcí hyaluronové kyseliny o střední molekulové hmotnosti od 50 000 do 100 000; od 250 000 do 350 000 a od 500 000 do 730 000, přičemž jsou zde diskutovány způsoby jejich výroby.

45

Za účelem stanovení hladiny v krvi u pacientů užívajících přípravky podle tohoto vynálezu, byla provedena studie farmakokinetických profilů dvou topických diklofenakových přípravků po jejich opakovaném dávkování.

50

Jedním z těchto produktů byl produkt Voltarol Emulgel, který na trh ve Velké Británii uvádí firma Geigy. Druhým přípravkem byl diklofenakový přípravek v hyaluronové kyselině.

Experiment byl otevřený, s opakovaným dávkováním a křížovým srovnáváním, přičemž bylo použito statisticky vyváženého bloku šesti zdravých dobrovolníků.

Studie zahrnovala podávání přípravku ve dvou dvoutýdenních periodách s meziperiodou, přičemž každá perioda trvala 14 dnů. Zkušební přípravky byly aplikovány po dobu prvních 6 dnů

každé periody a sedmý den byl dnem studijním, během kterého byla provedena finální aplikace a odebrány krevní vzorky.

Přibližné trvání studie, včetně předběžného a dodatečného vyhodnocování byla 6 týdnů.

5

Dávkování

Přípravek: diklofenak (3,0 %) s 2,5% hyaluronovou kyselinou

Dávka: přibližně 2 g, 3 x denně

10

Cesta: topická

Přípravek: (W1) Voltarol Emulgel, diethylamoniová sůl diklofenaku, 1,16 g vodného gelu (Geigy)

Dávka: přibližně 2 g, 3× denně Cesta: topická (W1)

15

Podávání vhodným pacientům

Subjektům byly podávány výše uvedené zkoušené přípravky topicky na lýtko v dávce přibližně 2 g/aplikace, 3× denně, po dobu 6 po sobě následujících dnů. Každý přípravek byl po aplikaci vmasírován. Velikost 2g dávky byla u každého subjektu nastavena na základě srovnání se silikonovým přípravkem, který byl každému pacientovi dán.

20

Sedmého dne byl krém aplikován jen jednou, stejným způsobem, jako při dřívějších aplikacích, pod dozorem personálu klinické výzkumné jednotky.

25

Po periodě vymývání v délce jednoho týdne byl postup opakován s druhým zkoušeným přípravkem.

Bylo dosaženo těchto výsledků:

30

(H = přípravek s hyaluronovou kyselinou, v = Voltarol Emulgel)

Období 1

35 Všechny koncentrace v mg.ml⁻¹

Subjekt	doba (h)							
	0	0,25	0,5	1	2	3	4	5
H-1	10,3	7,1	6,4	ND	ND	5,4	6,5	5,1
H-2	ND	5,1	ND	5,1	ND	ND	ND	ND
ND	ND	ND	5,5	5,2	ND	ND	ND	ND
ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	8,4	ND

Období 1 – pokračování

Subjekt	doba (h)			
	6	8	10	12
H-1	ND	ND	ND	ND
H-2	ND	5,1	ND	ND
ND	ND	ND	ND	V-3
ND	ND	ND	ND	H-4
ND	ND	ND	ND	V-5
ND	ND	ND	ND	V-6

ND = nezjištěno ($> 5,0 \text{ ng.ml}^{-1}$)

5 Období II

Všechny koncentrace v mg.ml^{-1}

Subjekt	doba (h)							
	0	0,25	0,5	1	2	3	4	5
V-1	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
V-2	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
H-3	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
V-4	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
H-5	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
H-6	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

10 Období II – pokračování

Subjekt	doba (h)			
	6	8	10	12
V-1	ND	ND	ND	ND
V-2	ND	ND	ND	ND
H-3	ND	ND	ND	ND
V-4	ND	ND	ND	ND
H-5	ND	ND	ND	ND
H-6	ND	ND	ND	ND

ND = nezjištěno ($> 5,0 \text{ ng.ml}^{-1}$)

- 15 Byly provedeny jiné zkoušky pro stanovení hladiny v krvi, při nichž se porovnával Proflex (přípravek obsahující ibuprofen) a následující přípravek obsahující hyaluronovou kyselinu a ibuprofen.

Hyalalgesse krém (L) X BP 022

20

Látka	Dodavatel	50 ml/tuba		
		množství 3000 ml		
		Várka	Množství	Obsah (%)
A. Olejová fáze				
kapalný vosk DICDD	Brooks/Amisol		450 g	15,0
vosk Brookswax D	Brooks/Amisol		480 g	16,0
glycerol	Amisol		150 g	5,0
B. Vodná fáze				
sterilní voda	Baxter	AW4YA8	1950 ml	–
meglumín	Falk		150 g	5,0
hyaluronát sodný (m.h. 270 000)	Skymart	P01	45 g	1,5
ibuprofen	BDH		150 g	5,0
Suttocide A	Sutton		9,0 g	0,3

Dosáhlo se těchto výsledků

(A) PROFLEX

Subjekt číslo	Doba od podání (h)								
	PD	0	0,25	0,5	1	2	3	4	5
1	ND	0,41	0,37	0,37	0,32	0,30	0,27	0,27	0,24
2	ND	0,12	0,12	0,08	0,11	0,12	0,12	0,07	0,08
3	ND	0,09	0,08	0,07	ND	ND	ND	ND	ND
4	ND	0,12	0,14	0,16	0,11	0,11	0,25	0,24	0,17
5	ND	0,14	0,19	0,19	0,15	0,16	0,16	0,14	0,12
6	ND	0,11	0,09	0,09	0,06	0,07	0,05	0,05	0,05
střed									
	0,00	0,17	0,17	0,16	0,13	0,13	0,14	0,13	0,11
s.o.	0,00	0,12	0,10	0,11	0,10	0,10	0,10	0,10	0,08

pokračování

5

Subjekt číslo	Doba od podání (h)			
	6	8	10	12
1	0,37	0,31	0,31	0,16
2	0,09	0,08	ND	0,06
3	ND	ND	ND	ND
4	0,13	0,16	0,11	0,13
5	0,11	0,13	0,10	0,07
6	ND	ND	ND	ND
střed				
	0,12	0,11	0,09	0,07
s.o.	0,13	0,11	0,12	0,06

s.o. = směrodatná odchylka

(B) Hyaluronová kyselina a ibuprofen

10

Subjekt číslo	Doba od podání (h)								
	PD	0	0,25	0,5	1	2	3	4	5
1	ND	0,11	0,11	0,12	0,08	0,08	0,09	0,11	0,12
2	ND	0,22	0,21	0,26	0,17	0,24	0,24	0,25	0,23
3	ND	0,17	0,10	0,12	0,09	0,08	0,07	0,06	ND
4	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
5	ND	0,17	0,16	0,16	0,12	0,09	0,10	0,11	0,10
6	ND	0,07	0,07	0,09	ND	ND	ND	ND	ND
střed									
	0,00	0,12	0,11	0,13	0,08	0,08	0,08	0,09	0,08
s.o.	0,00	0,08	0,07	0,08	0,06	0,08	0,08	0,09	0,09

Pokračování

Subjekt číslo	Doba od podání (h)			
	6	8	10	12
1	0,08	0,11	0,16	0,14
2	0,19	0,19	0,20	0,14
3	0,06	0,26	0,09	0,05
4	ND	ND	ND	ND
5	0,09	0,10	0,07	ND
6	ND	ND	ND	ND
střed	0,07	0,11	0,09	0,06
s.o.	0,07	0,10	0,08	0,07

s. o. = směrodatná odchylka

5 ND nestanoveneno < 0,05 µg/ml

Výše uvedené výsledky jasně ukazují, že hladina v krvi je podstatně nižší, když se pro podávání nesteroidního protizánětlivého léčiva použije hyaluronové kyseliny.

10 Předběžná zpráva

Zkouška byla provedena za použití gelového přípravku (číslo 109), obsahujícího 3 % diklofenaku ve 2,5% hyaluronové kyselině, popsaného výše a přípravku obsahujícího 3 % sodné soli diklofenaku, ale žádnou formu hyaluronové kyseliny (číslo 112). Zkouška byla prováděna se 60 pacienty, kterým byly statistickou metodou přiděleny přípravky číslo 109 nebo 112. Zkouška dosud nebyla ukončena, ale protokol byl ukončen již u 31 pacientů. Pacienti měly následující diagnózy:

- 4 reumatoidní artritida kolene
- 20 8 myofasciální spouštěcí body v oblasti M. trapezius
- 12 periartropathia kolene bez efuze
- 7 periartropathia kolenního kloubu s efuzí

31 pacientů bylo ve věku 22 až 75 let (27 žen a 4 muži). Všichni pacienti byli hospitalizováni. Pacienti vstupující do zkoušky byli důkladně vyšetřeni a byl zjištěn typ extraartikulárního nebo artikulárního rheumatismu.

V den 1 byla stanovena základní hodnota bolestivosti na 10cm vizuální analogové stupnici (VAS). Měření bolestivosti bylo prováděno kvantitativním stanovením citlivosti vůči bolesti za použití měřidla, kterým lze zjistit toleranci na tlak (pressure tolerance meter – PTM). Do kůže v oblasti maximální bolestivosti byl vmasírován zkoušený gel (přibližně 2 g). Gel byl aplikován 3× denně.

Po ranní aplikaci v době 0,5; 1; 1,5 a 2 hodin byla prováděna měření citlivosti vůči bolesti a výsledky byly zaznamenány.

Ve stejném postupu bylo pokračováno v den 2, 3 a 4. Měření (VAS a PTM) ostroty bolesti byla prováděna v den 1, 2 a 4.

Před zahájením studie a po jejím ukončení v den 4 provedl lékař celkové vyšetření, vyšetření otoku, měkkosti a omezení pohyblivosti.

Vzhledem k tomu, že ve studii se ještě pokračuje, není statistické vyhodnocení dosud k dispozici. Další podrobnosti jsou uvedeny v tabulce 1.

5 Tabulka 1

Reakce	Přípravek 109, n = 16	Přípravek odstranění 112, n = 15
dobré odstranění bolesti	13	8
středně dobré odstranění bolesti	2	2
bolest nebyla odstraněna	1	5

10 Z dat uvedených v této tabulce je možno učinit závěr, že pacientům, kterým byl podán přípravek 109, se dařilo lépe, poněvadž se u nich dostavil časnější a déle trvající analgetický účinek (až do 4 hodin), než pacientům, kterým byl podán přípravek 112, zejména pacientům s myofaciálními spouštěcími body a periathropathia kolenního kloubu bez efuze. U pacientů léčených přípravkem 109, ani u pacientů léčených přípravkem 112, nedošlo k žádnému účinku na otok, pokud byl otok přítomen. Systemické vedlejší účinky nebyly pozorovány. Jeden pacient, kterému byl podáván přípravek 112 měl zčervenatou kůži na místě aplikace.

15 Během zkoušky a 1 týden před ní nebylo pacientům umožněno podávání systémových nesteroidních protizánětlivých léčiv, kortikosteroidů a jiných analgetik.

20 Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech provedení. Tyto příklady mají výhradně ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezuje.

Příklady provedení vynálezu

25

Příklad 1

30 Pacient, mužského pohlaví, vykazoval četné léze (bazaliomy), včetně jednoho na čele, který představoval kombinaci velkého „zrohovatělého epithelu“ a určitého stupně ulcerace. Po průběžné léčbě přípravkem 1 (několikrát denně, po dobu několika týdnů, přičemž dávkové množství přípravku bylo vytlačováno ve formě pásky z tuby) vykazoval léze epithelizaci bez hemorhagických oblastí a iniciovaných oblastí (jako tomu bylo v minulosti bez léčení přípravkem podle vynálezu). Také „zrohovatělý epithel“ a vředy na čele ustoupily. Pacient vykázal naprostou úspěšnou odpověď na přípravek. Všechny bazaliomové léze zcela vymizely.

35

Nedošlo k žádnému opakování.

Příklad 2

40 Šedesátiletý tenisový hráč měl nemocný loket a na předloktí v blízkosti nemocného lokte vykazoval bazaliom. Pacient vyzkoušel přípravek 1, za účelem odstranění bolesti v tenisovém lokti. (Dr. Falk neléčil tohoto pacienta v této době na nic jiného než na tenisový loket, poněvadž nevěděl o tom, že pacient má v blízkosti lokte bazaliom. z toho důvodu nabídl pacientovi tento přípravek pouze pro úlevu bolesti v lokti a dal mu pokyn v tom smyslu, že má vymáčknout pásku přípravku, nanést ji na nemocný loket a vetřít). Přípravek se však „rozšířil“ až na pacientův bazaliom. Pacient měl v úmyslu nechat si odstranit bazaliom chirurgicky od jiného lékaře, ale

45 když ho navštívil, bazaliom mizel (v důsledku rozšíření přípravku 1). Byla vyžádána konzultace s dr. Falkem a léčbu převzal dr. Falk, při níž byl další dva týdny přímo aplikován přípravek 1 na

lézi 3× denně, po dobu 2 dalších týdnů. Po dvou týdnech bazaliom zmizel a nedošlo k žádnému opakování.

5 Příklad 3

Muž, ve věku od 45 do 50 let trpěl prudkým bazaliomem na levém spánku. Lékaři doporučili jeho chirurgické odstranění. Tento chirurgický zákrok by však byl riskantní, vzhledem k blízkosti léze k obličejovým nervům.

10

Pacient vyhledal dr. Falka, který mu předepsal přípravek 2 a určil, že má být tento přípravek aplikován v dávkovém množství 3× denně.

15 Po 14 dnech ustoupila léze ze 75 %. Chirurgický zásah byl odložen a v léčbě bylo pokračováno. V aplikaci dávkových množství přípravku 2 bylo pokračováno po dobu dalších 2 týdnů. Na konci dvoutýdenní periody léze úplně ustoupila a zmizela, takže žádný chirurgický zákrok nebyl nutný. Nedošlo k žádnému opakovanému výskytu.

20 Příklad 4

Muž, ve věku mírně nad 40 let, trpěl opakovanými aktinickými keratózovými lézemi na pravém spánku. Dřívější pokusy o jejich odstranění jinými lékaři zahrnovaly ošetření kapalným dusíkem (2×), aniž by došlo ke konečnému vyhojení. Léze se stále opakovaly. Pacient byl odkázán na dr. Falka, který tuto lézi léčil přípravkem 1, přičemž aplikoval dávková množství tohoto přípravku 25 3× denně po dobu 7 dnů. Po 7 dnech léze zcela vymizela a později nedošlo k jejímu opakovanému výskytu.

30 Příklad 5

Pacient, muž trpící kyfózou, si stěžoval na stálou bolest v zádech. Orální podávání analgetik a vtírání přípravků do zad nemělo velký účinek na úlevu od bolesti v zádech. Když mu bylo podáno nesteroidní protizánětlivé léčivo v hyaluronové kyselině (hyaluronátu sodném) přímo na 35 záda, bolest se zmírnila a posléze zmizela.

Pokud byl pacientovi podáván indomethacin (rozpuštěný v N-methylglukaminu) a naproxen (rozpuštěný v hyaluronové kyselině), dostavily se u pacienta určité vedlejší účinky. Za použití přípravku Toradol® [(+/-)-forma tromethaminové soli ketorolaku, což je inhibitor biosyntézy 40 prostaglandinu a analgetické a protizánětlivé léčivo] bolest zad se zmírnila a na určitou dobu zmizela bez jakýchkoliv vedlejších účinků. Přípravky byly na místa zad postižená bolestí aplikovány v hojné míře.

45 Příklad 6

Pacient, muž, trpící bazaliomem, byl nejprve léčen onkologem, který se pokusil chirurgicky odstranit lézi (neúspěšně) a potom ozařoval lézi (opět bez úspěchu). Potom pacient navštívil dr. Falka, který aplikoval přípravek podle vynálezu (diklofenak s hyaluronátem sodným a excipienty). Aplikace byla prováděna 3× denně po dobu asi 1 měsíce a léze zmizela. V průběhu 50 posledních dvou týdnů se vyvinul v určitém rozsahu excoriatio anterior a v menším rozsahu excoriatio superior, ale tyto jevy vymizely po aplikaci samotné kyseliny hyaluronové.

55 Tento výsledek ukazuje, že přípravků podle vynálezu je možno úspěšně použít i v případě předchozí neúspěšné léčby (chirurgická léčba a ozařování).

Příklad 7

- 5 Jinému pacientovi, který trpěl psoriasis, bylo topicky aplikováno léčivo (methorexate) v hyaluronové kyselině. Přípravek byl absorbován a psoriasis ustoupila.

Příklad 8

- 10 Pacientce s kožními metastázami (dermis) ve formě fibrózní jizvy a metastatickou rakovinou ve formě muskulo–skeletálních metastáz v hrudníku, byl topicky aplikován přípravek podle vynálezu obsahující diklofenak (Voltaren) v hyaluronové kyselině (hyaluronátu sodném). Její bolest se dramaticky snížila a kožní a kostní metastázy se postupně zlepšily.

- 15 Hodnocení topického přípravku obsahujícího 3 % diklofenaku – kyseliny ve 2,5% gelu na bázi hyaluronové kyseliny, jako základu

- 20 Praktický lékař zkoušel účinnost topického přípravku obsahujícího 3 % diklofenaku – kyseliny ve 2,5% gelu na bázi hyaluronové kyseliny, jako základu při akutních úrazech. Zkoušení bylo prováděno po dobu nejvýše 3 dnů. Všichni pacienti byli ve věkovém spektru od 18 do 65 let. Při ošetření byla praktikována normální kritéria pro vyloučení nevhodných pacientů, tj. těhotenství, alergie na aspirin nebo nesteroidní protizánětlivá léčiva a otevřený žaludeční nebo dvanáctníkový vřed.

- 25 Z celkem 30 případů byl získán následující přehledný dojem:

- 1) Topické podávání přípravku obsahujícího hyaluronát sodný a diklofenak se projevuje zřejmým analgetickým účinkem, jehož začátek se rychle dostaví do jedné hodiny; tento úkaz nebyl obvykle pozorován u jiných používaných nesteroidních protizánětlivých léčiv.

- 30 2) Ze strany pacientů byl gel přijímán velmi kladně, jakožto forma léčiva, která je logická, snadno se nanáší, nevznikají při ní žádné místní ani systemické vedlejší účinky, rychle se absorbuje a nešpiní šatstvo.

- 35 3) Protizánětlivý účinek byl ekvivalentní odhadovanému účinku (podle zkušenosti s podobnými úrazy) orálně podávaných nesteroidních protizánětlivých léčiv, přičemž zde však nehrozilo nebezpečí vedlejších účinků.

- 40 Souhrnně lze konstatovat, že ve srovnání s jinými topickými přípravky na bázi nesteroidních protizánětlivých léčiv byl analgetický účinek zkoušených přípravků výrazný, protizánětlivý účinek byl stejný jako u orálních nesteroidních protizánětlivých léčiv a ze strany pacientů byla zkoušeným přípravkům dávana přednost před jakýmkoliv jinými topickými léčivy na bázi diklofenaku nebo piroxikamu, které praktický lékař hodnotil.

- 45 Podle základního předpokladu o vzájemné nahraditelnosti topických nesteroidních protizánětlivých léčiv a topických steroidů použil praktický lékař první skupiny léčiv při léčbě kontaktní dermatitis, štípnutí hmyzem a zčervenání kůže působením UV záření, vždy s velmi kladným účinkem, přičemž ve všech těchto případech bylo použito dvojnásobných slepých pokusů.

50

Chronické případy – hodnocení

2,5% kyselina hyaluronová s 3 % diklofenaku – kyseliny (HD)

- 55 Pacient, iniciály jména: LA

Pohlaví: muž

Datum narození: 11. 4. 1956

Diagnóza: Hyperaesthesia

5 Komentář: Těžké potíže po rozsáhlém chirurgickém zásahu dorsální páteře spojené s vložením tyčí roku 1989. I styk s oděvem způsobuje podstatné potíže. Pacient byl zpočátku léčen MLA, pouze s přechodným anestetickým výsledkem. Po třech dnech léčby diklofenakem – kyselinou v kyselině hyaluronové byl zaznamenán podstatný pokles přecitlivělosti, který pokračoval přinejmenším 4 týdny za pokračující aplikace gelu.

10 Výsledek léčby: pozitivní (příklad ne zcela prokázaného periferního účinku na supersensitizaci nervových zakončení).

Pacient, iniciály jména: KB

Pohlaví: žena

Datum narození: 8. 6. 1958

15 Diagnóza: Chronická chondromalacie, pravděpodobně už od roku 1976

Komentář: Nejprve byla zahájena léčba pravého kolene, které bylo v horším stavu a výsledek byl překvapující. Poté byla zahájena léčba levého kolene, které nebylo tak bolestivé. I v tomto případě byla odpověď pozitivní. V tomto případě fungovalo při počáteční léčbě druhé koleno jako kontrolní.

20 Výsledek léčby: pozitivní

Pacient, iniciály jména: DB

Pohlaví: žena

Datum narození: –

25 Diagnóza: Chronická neurogenní bolest v kotníku s připojenou dysaesthesií.

Komentář: Pacient zpočátku pociťoval určité zlepšení, které však nepokračovalo, přestože počáteční výsledky byly zcela pozitivní, na základě porovnání s odpovědí na placebo.

Výsledek léčby: negativní

30 Pacient, iniciály jména: DC

Pohlaví: žena

Datum narození: 7. 11. 1951

Diagnóza: Chronická bolest zad způsobená (neprokázané) syndromem facet nebo spouštěcími body, skutečná diagnóza nejistá.

35 Komentář:

Výsledek léčby: negativní

Pacient, iniciály jména: CC

Pohlaví: –

40 Datum narození: 18. 1. 1925

Diagnóza: Chronická capsulitis pravého boku a pravého kolene Komentář: Jistý účinek na koleno, kde je krátká vzdálenost mezi místem aplikace a cílovým místem. Účinek na bok není zřejmý.

Výsledek léčby: pozitivní

45

Pacient, iniciály jména: AG

Pohlaví: žena

Datum narození: 7. 11. 1958

Diagnóza: Myositis v rhomboidových svalech po úrazu v motorovém vozidle.

50 Komentář: Zpočátku omylem podáváno placebo, přičemž se dostavil pouze okrajový nebo minimální účinek, pokud bylo možno nějaký účinek vůbec prokázat. Přípravek byl sledován jako účinný, chorobný stav však nebyl vyléčen, poněvadž vyžadoval léčbu spouštěcího bodu.

Výsledek léčby: pozitivní

- Pacient, iniciály jména: CH
 Pohlaví: žena
 Datum narození: 22. 8. 1961
 Diagnóza: Chronická relapsující tendonitis pravého lokte.
 5 Komentář: Žádný významný účinek, tento účinek nemá ani agresivní terapie, zahrnující injekční podávání kortizonu.
 Výsledek léčby: negativní
- Pacient, iniciály jména: SH
 10 Pohlaví: žena
 Datum narození: 16. 7. 1955
 Diagnóza: Tendonitis a myositis
 Komentář: Potlačení tendonitis za použití přípravku. Opět pracuje.
 Výsledek léčby: pozitivní
- Pacient, iniciály jména: DM
 Pohlaví: muž
 Datum narození: 17. 6. 1947
 Diagnóza: Neuronitis
 20 Komentář: Pacient trpěl velmi neobvyklou bolestí v levé části rozkroku po poranění nervů. Za použití přípravku byl zaznamenán pokles bolestivosti v době podávání léčiva. Došlo ke změně hyperaesthesie, přestože bolest, která může být jen přeludem, je stále přítomna.
 Výsledek léčby: nelze jednoznačně určit
- Pacient, iniciály jména: PJ
 Pohlaví: –
 Datum narození: 15. 6. 1945
 Diagnóza: Capsulitis pravého zápěstí
 Komentář: Symptomy se zlepšily o 50 % za použití diklofenakové kyseliny v hyaluronové
 30 kyselině, ale po přerušení léčby se bolest znovu objevila. Přesná etiologie je nejistá.
 Výsledek léčby: nelze jednoznačně určit.
- Pacient, iniciály jména: DJ
 Pohlaví: žena
 35 Datum narození: –
 Diagnóza: Dorsální myositis
 Komentář: Účinek gelu je stejný jako účinek „Tygří masti“, ale méně vedlejších účinků. Symptomy potlačeny během podávání léčiva. Přesná diagnóza, pokud se týče příčiny myositis, je nejistá.
 40 Výsledek léčby: pozitivní
- Pacient, iniciály jména: DK
 Pohlaví: žena
 Datum narození: 27. 8. 1938
 45 Diagnóza: Prudká capsulitis levého ramene Komentář: Pacientka trpěla capsulitis levého ramene po mnoho let a byla léčena s pouze přechodnou úlevou injekcemi kortizonu. Při topické aplikaci piroxikamu se dosáhlo jen slabé úlevy. Po zahájení topické léčby diklofenakovou kyselinou byla zaznamenána úleva od bolesti za 20 minut, která trvala dalších 4 až 6 hodin (viz dopis z 11. března 1992). V současné době užívá HD pravidelně a zjistila, že je tato kombinace
 50 užitečná i v jiných oblastech chronické bolesti. Pacientka je prezidentem Americké asociace pro chronickou bolest (North American Chronic Pain Association), dobře se vyzná v léčivech a placebech, atd. má dva implantáty D.C.S.
 Výsledek léčby: pozitivní (výjimečně nadějný případ)

- Pacient, iniciály jména: JL
 Pohlaví: muž
 Datum narození: 10.12. 1945
 Diagnóza: Chronická myositis, která je sekundární vzhledem k pravděpodobnému syndromu facet.
 Komentář: Nebyla zaznamenána žádná změna bolestivosti v případě mnoha druhů agresivní léčby.
 Výsledek léčby: negativní
- Pacient, iniciály jména: RMC
 Pohlaví: žena
 Datum narození: 13. 6. 1957
 Diagnóza: Neuronitis po facet rhizotomii, jejímž výsledkem je bolest v zádech.
 Komentář: Jedná se o obtížný případ, se značným překrýváním. Pacientka pocítila určitou úlevu po aplikaci HD (odhaduje ji na 30 až 40 %). Zajímavé je, že poklesla hyperanaesthesia.
 Výsledek léčby: nelze jednoznačně určit
- Pacient, iniciály jména: RM
 Pohlaví: žena
 Datum narození: 20. 8. 1952
 Diagnóza: Chronická capsulitis
 Komentář: Při aplikaci HD se dosáhlo podstatného zlepšení z hlediska bolestivosti. Po přerušení léčby se bolest znovu objevila. Bylo nutno intraartikulárně podávat kortison.
 Výsledek léčby: pozitivní
- Pacient, iniciály jména: GM
 Pohlaví: žena
 Datum narození: –
 Diagnóza: Subakutní tendonitis pravého kotníku
 Komentář: Rychlé vymizení bolesti do 1 dne a návrat funkčnosti kotníku.
 Výsledek léčby: pozitivní
- Pacient, iniciály jména: PM
 Pohlaví: žena
 Datum narození: 20. 9. 1946
 Diagnóza: Akutní či chronická osteoarthritis prvního metatarsálního falyngéálního kloubu
 Komentář: Rychlý analgetický účinek s rychlým usazením
 Výsledek léčby: pozitivní
- Pacient, iniciály jména: DN
 Pohlaví: žena
 Datum narození: 10. 3. 1944
 Diagnóza: Chronická fasciitis chodidla
 Komentář: Vynikající odpověď na aplikaci HD s okluzí. Předtím nebyla pozorována žádná odpověď na orální podávání nesteroidních protizánětlivých léčiv a fyzioterapii. Ne zcela prokázaný pozitivní výsledek, v důsledku krátké vzdálenosti od cílového místa ve vaskulární tkáni.
 Výsledek léčby: pozitivní
- Pacient, iniciály jména: BP
 Pohlaví: žena
 Datum narození: 4. 3. 1920
 Diagnóza: Prudká chronická arthritida kolene, pacientka nemůže orálně užívat nesteroidní protizánětlivá léčiva.
 Komentář: Zpočátku bylo léčeno jedno koleno s tak dobrým výsledkem, že byla potom léčba přenesena i na druhé koleno (viz dopis). Došlo nejen ke snížení bolestivosti, ale i k výraznému

snížení otoku kolene. Podstatná úleva v bolesti a zvýšení pohyblivosti, které je důsledkem snížené bolestivosti a možná zmenšení otoku. Zajímavé je, že pacientka má několik povrchových křečových žil s vyvinutou thrombophlebitis okolo pravého kolene. Náhodně ošetřená plocha je mnohem méně červená a je měkčí než plocha zasažená thrombophlebitis pod touto oblastí.

- 5 Výsledek léčby: pozitivní (vedlejší účinky, spočívající v nezáměrném zlepšení v oblasti zasažené thrombophlebitis pod místem léčby.

Pacient, iniciály jména: SP

Pohlaví: muž

- 10 Datum narození: 6. 11. 1948

Diagnóza: Idiopathická difúzní capsulitis rukou

Komentář: Pacient prodělal podobné epizody se špatnou odpovědí na četné druhy léčby, včetně léčby nesteroidními protizánětlivými léčivy p.o.

Výsledek léčby: nelze jednoznačně určit

15

Pacient, iniciály jména: WS

Pohlaví: –

Datum narození: 4. 6. 1945

Diagnóza: Chronická neuronitis způsobená poraněním laterálního kutánního nervu ve stehnu

- 20 Komentář: Pacient prodělal četné druhy léčby, včetně dvou pokusů o chirurgický zásah – bez účinku. Došlo ke snížení hyperaesthesie, ale bolestivost se nezměnila

Výsledek léčby: nelze jednoznačně určit

Pacient, iniciály jména: MS

- 25 Pohlaví: žena

Datum narození: 4. 6. 1928

Diagnóza: Chronická capsulitis

Komentář: U pacienty nebyla zaznamenána žádná odpověď na četné druhy léčby. Za použití přípravku podle vynálezu došlo k dobrému odstranění základní bolesti zad, při určitých pohybech

- 30 však akutní bolesti přetrvávají

Výsledek léčby: pozitivní

Pacient, iniciály jména: IS

Pohlaví: žena

- 35 Datum narození: 15. 1. 1948

Diagnóza: Chronická capsulitis

Komentář: Pacientka nevykázala žádnou odezvu na četné léčebné postupy, jako je orální a topická léčba nesteroidními protizánětlivými léčivy. Za použití HD došlo ke stejné úlevě od bolesti jako při jiných terapiích. Tato úleva však trvala pouze po dobu podávání léčiva. Pacientka

- 40 zvažuje chirurgické řešení.

Výsledek léčby: pozitivní

Pacient, iniciály jména: GS

Pohlaví: žena

- 45 Datum narození: 26. 3. 1947

Diagnóza: Chronická tendo-sinovitis

Komentář: Orální podávání diklofenakové kyseliny bylo přerušeno v důsledku gastritis a předchozím žaludečním vředům. Kontrolní podávání HD mělo stejný nebo lepší účinek než orální užívání nesteroidních protizánětlivých léčiv.

- 50 Výsledek léčby: pozitivní

Pacient, iniciály jména: VK

Pohlaví: žena

Datum narození: 1. 1. 1939

- 55 Diagnóza: Chronická tendonitis

Komentář: Dobrá úleva od bolesti a měkkost, dokud je užívána kombinace HD. Po přerušení užívání gelu se však symptomy vrátily. Další léčba byla prováděna intramuskulárními steroidy.
Výsledek léčby: pozitivní pro odstranění bolesti, negativní pro odstranění choroby.

- 5 Pacient, iniciály jména: GH
Pohlaví: muž
Datum narození: 3.11. 1921
Diagnóza: Akutní po chronické osteoarthritis levé ruky. Komentář: s ohledem na věk a všeobecný zdravotní stav je ideální topická aplikace léčiva. Pacient již dříve užíval topicky piroxikam při léčbě capsulitis levého ramenního kloubu.
10 Výsledek léčby: pozitivní (pacient oceňuje zlepšenou absorpci ve srovnání s topicky dávkovaným piroxikamem).
- Pacient, iniciály jména: JA
15 Pohlaví: muž
Datum narození: 6. 2. 1958
Diagnóza: Těžká poúrazová a po chirurgické osteoarthritis levé nohy, v níž jsou uloženy spony. Špatná odpověď na orálně podávaná nesteroidní protizánětlivá léčiva, jejíž součástí je také podráždění žaludku.
20 Komentář: Bylo dosaženo dobrého povrchového analgetického účinku, zájemna tam, kde spony dráždily podkožní tkáň. Slabý účinek na hlubší ostrou osteoartritickou bolest kolene. Tato bolest byla velmi prudká a vyžadovala podávání narkotik.
Výsledek léčby: pozitivní
- 25 Pacient, iniciály jména: IM
Pohlaví: muž
Datum narození: 30. 11. 1951
Diagnóza: Chronická povrchová myositis
Komentář: Prudký rhomboidní zánět na pravé straně, který byl léčen podáváním HD. Došlo
30 k jasnému zlepšení, pokud se týče bolestivosti a měkkosti.
Výsledek léčby: pozitivní
- Pacient, iniciály jména: TK
Pohlaví: žena
35 Datum narození: 23. 4. 1970
Diagnóza: Akutní po chronické capsulitis díky sportovnímu úrazu pravé ruky.
Komentář: Vynikající rychlá analgetická odpověď, po níž následovala protizánětlivá odpověď u mladé ženy, která nemohla orálně užívat nesteroidní protizánětlivá léčiva, díky prodělané gastritidě.
40 Výsledek léčby: pozitivní
- Pacient, iniciály jména: AD
Pohlaví: žena
Datum narození: 3. 1. 1949
45 Diagnóza: Chronická difuzní bolest, pravděpodobně způsobená myositis
Komentář: Špatná odpověď na HD. Pacientka prodělala intenzivní vyšetření a četné konzultace a terapie, nicméně diagnóza její bolesti je stále nejasná a nebyla nalezena vhodná léčba.
Výsledek léčby: negativní
- 50 Pacient, iniciály jména: NH
Pohlaví: žena
Datum narození: 25. 3. 1925
Diagnóza: Subakutní capsulitis pravého kolene

Komentář: Výborná analgetická a protizánětlivá odezva v průběhu několika dnů. Pozoruhodné klinické zlepšení. S ohledem na všeobecný zdravotní stav pacientky a její zvýšený krevní tlak, není vhodné orální podávání nesteroidních protizánětlivých léčiv.

Výsledek léčby: pozitivní

5

Pacient, iniciály jména: MD

Pohlaví: –

Datum narození: 18. 4. 1934

Diagnóza: Subakutní rheumatoidní arthrititis

10 Komentář: Nebylo dosaženo žádné odpovědi na orálně podávané nesteroidní protizánětlivé látky, které navíc způsobovaly gastritidu. Byla vyzkoušena topická aplikace piroxikamu s negativním účinkem. Také odpověď na HD je negativní.

Výsledek léčby: negativní

15 Pacient, iniciály jména: MW

Pohlaví: žena

Datum narození: 7. 5. 1946

Diagnóza: Heberdenovy uzlíky, bolestivé, oteklé, způsobující obtíže při pohybu.

20 Komentář Velmi pomalý: pozitivní výsledek. Zpočátku došlo ke zlepšení bolestivosti a zmenšení otoku. Etiologie tohoto stavu je neznámá, zčásti je genetického původu. Bylo by zajímavé léčit i další prsty s případným termografickým potvrzením.

Výsledek léčby: pozitivní

Pacient, iniciály jména: LP

25 Pohlaví: žena

Datum narození: 20. 7. 1923

Diagnóza: Akutní po subakutní osteoarthritis rukou s Heberdenovými uzlíky.

30 Komentář: Pacientka byla zpočátku léčena léčivem Idarac, přičemž došlo ke špatné celkové odpovědi. Došlo sice k určitému zlepšení generalizované arthrititis rukou, ale nikoliv Hebergenových uzlíků. Díky vzplanutí gastritické bolesti bylo nutno podávání Idarac přerušit. Bylo zahájeno podávání HD, přičemž bylo dosaženo velmi příznivých výsledků v poklesu měkkosti uzlíků a usazení arthrititis. Zajímavé je, že po přerušení léčby po jednom měsíci nedošlo k novému vzplanutí.

Výsledek léčby: pozitivní

35

Pacient, iniciály jména: JG

Pohlaví: žena

Datum narození: 24. 11. 1950

40 Diagnóza: Postfacetální rhizotomie, hyperanesthesie s výraznými bolestmi a hepyraanesthesií mezi lopatkami.

Komentář: U pacientky se nedostavila žádná odpověď na orálně podávaná nesteroidní protizánětlivá léčiva a EMLA. Po aplikaci HD se podstatně zlepšila povrchová bolest ale účinek na bolest ve větší hloubce nebyl zaznamenán. Hlubší bolest je pravděpodobně způsobena sekci facetového nervu a nelze ji ovlivnit topickým podáváním léčiva. Došlo k velmi

45

pravděpodobnému snížení citlivosti kůže.

Výsledek léčby: nelze jednoznačně určit

Pacient, iniciály jména: SW

Pohlaví: žena

50 Datum narození: 10. 9. 1939

Diagnóza: Bolestivost kolene, díky chondromalacii

Komentář: V minulosti byla pacientka rozčarována výsledkem orálního podávání nesteroidních protizánětlivých léčiv. Její nechutí, užívat toto léčivo v takovém množství, aby se vytvořila jeho dostatečná hladina v séru, vyplývá také z precitlivělosti. Při aplikaci přípravku podle vynálezu

55

bylo dosaženo dobrého analgetického a protizánětlivého účinku, nicméně po přerušení léčby

bolest znovu vzplanula. Za účelem snížení bolestivosti byla pacientka vyšetřována z hlediska arthroskopické chirurgie.

Výsledek léčby: pozitivní (účinnost se projevila pouze v době užívání, stav lze vyléčit pouze chirurgicky).

5

*2 typy odpovědi na bolest pouze v jedné

1. Zajímavé je, že v celé sérii nebyl ani jeden případ lokálních vedlejších účinků a jak bylo možno očekávat na základě dřívějších studií, v žádném případě nebyl také zjištěn obecný nebo systemický účinek. Od té doby, co byla zpracována tato zpráva se na stejném pracovišti vyskytl jeden slabý případ folliculitis, který reagoval na přerušení léčby. Bude dále zkoumáno.

10

2. Mnozí pacienti spatřovali výhodu gelu také v tom, že u nich došlo ke zlepšení struktury a měkkosti kůže, stěžovali si však, že jim ušpinil oděv.

15

3. V jednom případě topické thromboplebitis, kde zanícená céva křížovala plochu ošetření, se stav cévy v oblasti ošetření zlepšil, zatímco část cévy mimo oblast ošetření zůstala stejná. Tato situace je opět podobná jako při užívání orálních nesteroidních protizánětlivých léčiv ***.

20

Přehled obrázků na výkrese

Na obr. 1 až 6 jsou uvedeny fotografie pacientů trpících bazaliomem.

25

Na obr. 7 jsou uvedeny fotografie myši s kožními nádory, které jim byly indukovány na zadních nohou.

Na obr. 8 jsou graficky zpracovány výsledky intratumorové injekční studie, při níž bylo kyseliny hyaluronové použito jako nosiče pro protirakovinovou látku 5-fluoracil.

30

Na obr. 9 jsou graficky zpracovány výsledky intravenózní injekční studie, při níž bylo kyseliny hyaluronové použito jako nosiče pro protirakovinovou látku 5-fluoracil.

Na obr. 1' je graficky znázorněna časová závislost obsahu diklofenaku ve vrchní části kůže.

35

Na obr. 2' je graficky znázorněna časová závislost obsahu diklofenaku ve spodní části kůže.

Na obr. 3' je graficky znázorněna časová závislost obsahu diklofenaku v receptorovém roztoku.

40

Pacienti, jejichž fotografie jsou na obr. 1 až 6 byli léčeni kombinacemi nesteroidních protizánětlivých léčiv a hyaluronové kyseliny (včetně hyaluronátu sodného), tj. pomocí přípravku podle vynálezu (3 % diklofenaku ve 2,5% gelové bázi tvořené hyaluronátem sodným). Každý ze 6 souborů obrázků představuje fotografie jiné osoby a zahrnuje stručnou legendu vysvětlující jednotlivé případy. Myšim byly nádory indukovány na kůži zadních nohou (obr. 7) a na toto patologické místo jim byla aplikována dávková množství (2 ml) novatronu (10 mg na dávkové množství), ve formě přípravku Mitoxantrone® a 2,5% hyaluronát sodný. Přípravek byl vetřen do kůže. Velikost nádoru se zmenšila, což jasně ilustruje, že došlo k percutánnímu transportu léčiva působením hyaluronové kyseliny.

45

50 Následují další poznámky, které se vztahují k jednotlivým pacientům.

Pokud se týče pacienta R.W. (viz obr. 5) je možné si na obr. 5a a 5c všimnout, že pacient trpěl bazaliomem na zádech (obr. 5c) a spánku (obr. 5a). Vzhledem k věku pacienta (86 let), pacient nebyl schopen dosáhnout na bazaliom na svých zádech při aplikaci léčiva. V důsledku toho bazaliom na obr. 5c zůstal neošetřen a rostl (viz obr. 5d). Naproti tomu část znázorněná na

55

obr. 5a) na spánku pacienta byla ošetřována aplikací přípravku podle vynálezu a dosažené výsledky na spánku a čele pacienta odráží obr. 5b, tj. karcinom mizí. Posloužil tedy samotný způsob aplikace pacientem také jako kontrolní pokus.

- 5 Pokud se týče pacienta R. F. (viz obr. 4), jsou na obr 4a a 4c šipkami označeny dvě oblasti bazaliomu vyžadující léčení. Výsledky, kterých bylo dosaženo léčbou pomocí přípravku podle vynálezu, jsou znázorněny na obr. 4b a 4d.

- 10 Pokud se týče pacienta H.A. (muž, viz obr. 3) jsou na obr. 3a šipkami označeny dvě oblasti bazaliomu, které vyžadují léčení, jejichž zvětšeniny jsou znázorněny na obr. 3c a 3e. Po léčbě kombinací nesteroidního protizánětlivého léčiva a gelu hyaluronové kyseliny (3× denně v období od 26. ledna do 16. března 1992) byl zaznamenán ústup bazaliomu, jak je zřejmé z obr. 3b, 3d a 3f.

- 15 Totéž platí o pacientu M.F. (muž, viz obr. 2), kde je počáteční stav zřejmý z obr. 2a a odpověď je zřejmá z obr. 2b.

- 20 Pokud se týče pacienta W.D. (muž, viz obr. 1), léze v horní části obr. 1a (označená horní šipkou) po léčení přípravkem podle vynálezu zmizela (viz obr 1b) a dvě spodní léze z obr. 1a také mizí (viz obr. 1b).

- 25 Pokud se týče pacienta D. (žena, viz obr. 6), léze byla neléčena po dlouhou dobu a postupně zachvátila celé oko. Chirurgický zákrok nebylo možno provést bez ohrožení oka. Při dlouhodobé aplikaci přípravku podle vynálezu se velikost bazaliomu stále zmenšovala.

- Pokud se týče obr. 7, jsou zde ukázány myši, jimž byly vyvolány kožní nádory na zadní končetině. Počáteční stav je zřejmý z obr. 7a. Po kontinuální aplikaci dávkových množství přípravku podle vynálezu, vtíráním tohoto přípravku do oholené kůže, došlo ke zmenšení nádorů.

- 30 Také byl studován účinek hyaluronové kyseliny, jakožto nosiče protirakovinové látky 5-fluoracilu (5-FU).

Intratumorová injekční studie

- 35 B. Experimentální model (2)

1. Metoda a látky

- 40 a. Zvíře: Krysa Fisher 344, samec, 200 až 250 g

- b. Modelový nádor

Fisherův karcinom močového měchýře (2mm životaschopný fragment nádoru byl trokarem transplantován subkutánně do pravé části).

- 45 c. Léčba byla zahájena při velikosti nádoru asi 1,5 cm (2 týdny po implantaci).

1. Tato léčiva byla podávána intratumorovou injekcí (pravá část).

- 50 Současně byla stejným způsobem podána injekce do normální kůže (levá část).

Skupina A: H-5-FU 5 mg/kg + fyziologický solný roztok/0,3 ml (i.t.)

Skupina B: H-5-FU 5 mg/kg + HA 15 mg/kg/0,3 ml (s.c.)

55

3H-FU, buď s, nebo bez HA, se injekčně podá v jedné dávce (0,3 ml) do středové části nádoru (na pravé straně) pomocí injekční jehly č. 30. Současně se injekčně podá tatáž látka podobným způsobem do normální kůže (na levé straně).

- 5 V různých intervalech (1 hodina, 6 hodin) se odebírají vzorky nádorové a normální tkáně, za účelem spočítání zbytkové radioaktivity.

2. Výsledky

- 10 Výsledky jsou znázorněny na obr. 8, jakožto střední hodnoty + směrodatná odchylka.

3. Závěry

- 15 1. Ve skupině 5-FU-HA byla radioaktivita akumulována a dlouhodobě zachována v nádorové tkáni, zatímco v normální tkáni došlo k jejímu rychlému vymizení (kůže).

2. Ve skupině 5-FU radioaktivita ihned zmizela z nádoru i normální tkáně difúzí, převážně krevními kapilárami. 5-FU může volně přecházet mezi intersticiálním prostorem a krevními kapilárami.

- 20 Účinek hyaluronové kyseliny, jakožto nosiče léčiva při chemoterapii rakoviny, zaměřené na určitý cíl

A. Experimentální model (1) Intravenózní injekce

25

1. Metoda a látky

- a. Zvíře: Krysa Fisher 344, samec, 200 až 250 g
- 30 b. Modelový nádor
- Fisherův karcinom močového měchýře (2mm životaschopný fragment nádoru byl trokarem transplantován subkutánně do pravé části.
- 35 c. Léčba byla zahájena při velikosti nádoru asi 1,5 cm (2 týdny po implantaci), hmotnost nádoru: $1,0 \pm 0,3$ g. Léčivo bylo podáváno intravenózně (penilní vénou).

Skupina A: 5-FU 20 mg/kg (3H-5FU30 μ Ci) + fyz. solný roztok

40 B: 5-FU 20 mg/kg (3H-5FU30 μ Ci) + HA 15 mg/kg

C: 5-FU 20 mg/kg (3H-5FU30 μ Ci) + HA 15 mg/kg + (3H-HA30 μ Ci).

2. Odběr vzorků

- 45 a. Akumulace ADR, 5-FU v nádorové tkáni a játrech

- (1) Nádor byl chirurgicky odstraněn (a krev byla odebírána) po *předem určené době od podání léčiva. Byla stanovena hmotnost nádoru (a krev byla odstředěna, aby se získal vzorek plazmy).

- 50 *15 min, 60 min, 3 h, 4 h po podání léčiva Játra byla současně vyjmuta pro spočítání radioaktivity.

- (2) Úroveň radioaktivity v nádorové tkáni byla spočítána pomocí kapalného scintilačního počítáče

3. Závěry

Radioaktivita v nádorové tkáni a v játrech

5

			nádor	játra
15 min	3H-5FU	(n = 6)	2810±165	18680±625
	3H-5FU+HA	(n = 6)	352±190	23593±1460
	3H-5FU+3H-HA	(n = 4)	4087±681	32060±2145
60 min	3H-5FU	(n = 3)	1751±149	5451±841
	3H-5FU+HA	(n = 4)	2599±489	8265±1849
3 h	3H-5FU	(n = 6)	1493±227	2230±449
	3H-5FU+HA	(n = 6)	2512±449	2897±340
	3H-5FU+3H-HA	(n = 4)	3606±929	6977±1633
5 h	3H-FU	(n = 3)	853±129	1129±70
	3H-5FU+HA	(n = 3)	1981±479	1754±248
	3H-5FU+3H-HA	(n = 3)	2168±163	3018±325

střed ± standardní odchylka HA: 15 mg/kg (30μCi/kg)
 5-FU: 20 mg/kg (30μCi/kg)

10 Výsledky radioaktivity v nádorové tkáni jsou také zřejmé z obr. 9.

1. Radioaktivita v nádorové tkáni ve skupině 5-FU + HA je vyšší, než ve skupině 5-FU. Existuje zde signifikantní rozdíl ($p > 0,05$, ANOVA). Mezi hodnotou ve skupině s HA a bez HA po 3 hodinách od injekčního podání. Vysoká intratumorová koncentrace byla u skupiny 5-FU+HA dlouhodobě zachována. (Tato retence byla potvrzena intratumorovou injekční studií.)

2. Tyto výsledky ukazují, že HA může zvyšovat příjem 5-FU v nádorové tkáni. Tento jev je důsledkem rozdělení HA (v nádorové tkáni se může HA ztratit z extracelulární matrice) a vaskulární nejednotnosti nádorové tkáně (hyperpermeabilita nádorových cév pro makromolekulami léčivo, kyselinu hyaluronovou).

Výše uvedený popis má pouze ilustrativní charakter a rozsah vynálezu je vymezen pouze následujícími nároky.

25

PATENTOVÉ NÁROKY

30

1. Použití formy kyseliny hyaluronové zvolené z kyseliny hyaluronové a/nebo jejích solí nebo homologů pro výrobu kombinačních topických prostředků obsahujících léčivo pro léčení bolesti, kde množství formy kyseliny hyaluronové v prostředku je v rozmezí od 1 do 3 % hmotnostních, vztaheno na prostředek, a molekulová hmotnost formy kyseliny hyaluronové je nižší než 750 000 a vyšší než 150 000.

35

2. Použití podle nároku 1, kde formou kyseliny hyaluronové je hyaluronát sodný.

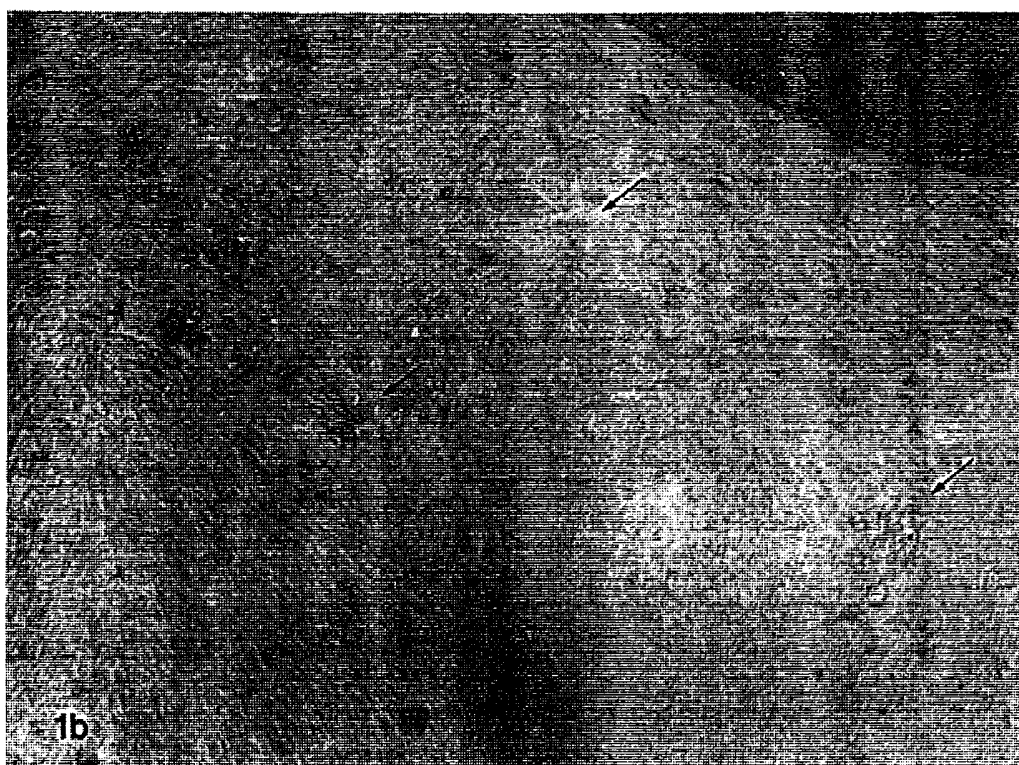
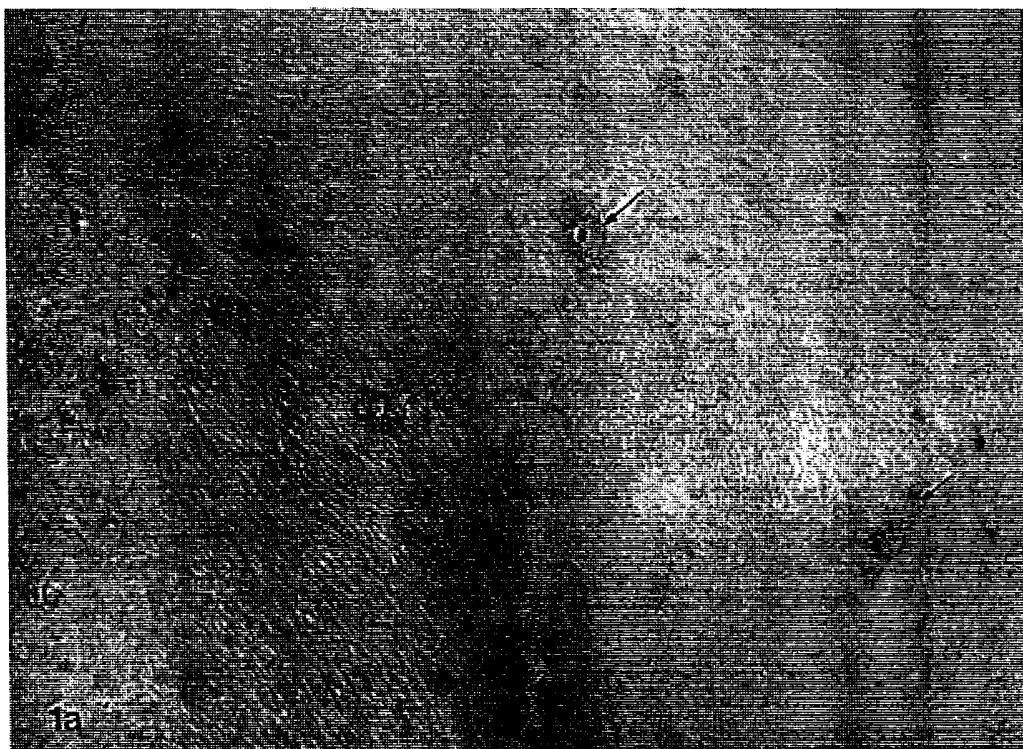
40

3. Použití podle nároku 1 nebo 2, kde prostředek také obsahuje nesteroidní protizánětlivé léčivo.

4. Použití podle nároku 3, kde nesteroidním protizánětlivým léčivem je sodná sůl diklofenaku.
5. Použití podle nároku 3, kde nesteroidní protizánětlivé léčivo je zvoleno z indomethacinu, naproxenu, (+/-) tromethaminové soli ketorolaku, ibuprofenu, piroxikamu, derivátů propionové kyseliny, kyseliny acetylsalicylové a flunixinu.
6. Použití podle nároku 1, kde formou kyseliny hyaluronové je hyaluronát sodný, koncentrace hyaluronátu sodného je 2,5 % hmotnostního, vztaženo na prostředek, a prostředek také obsahuje sodnou sůl diklofenaku v množství 3 % hmotnostních, vztaženo na prostředek.

12 výkresů

15



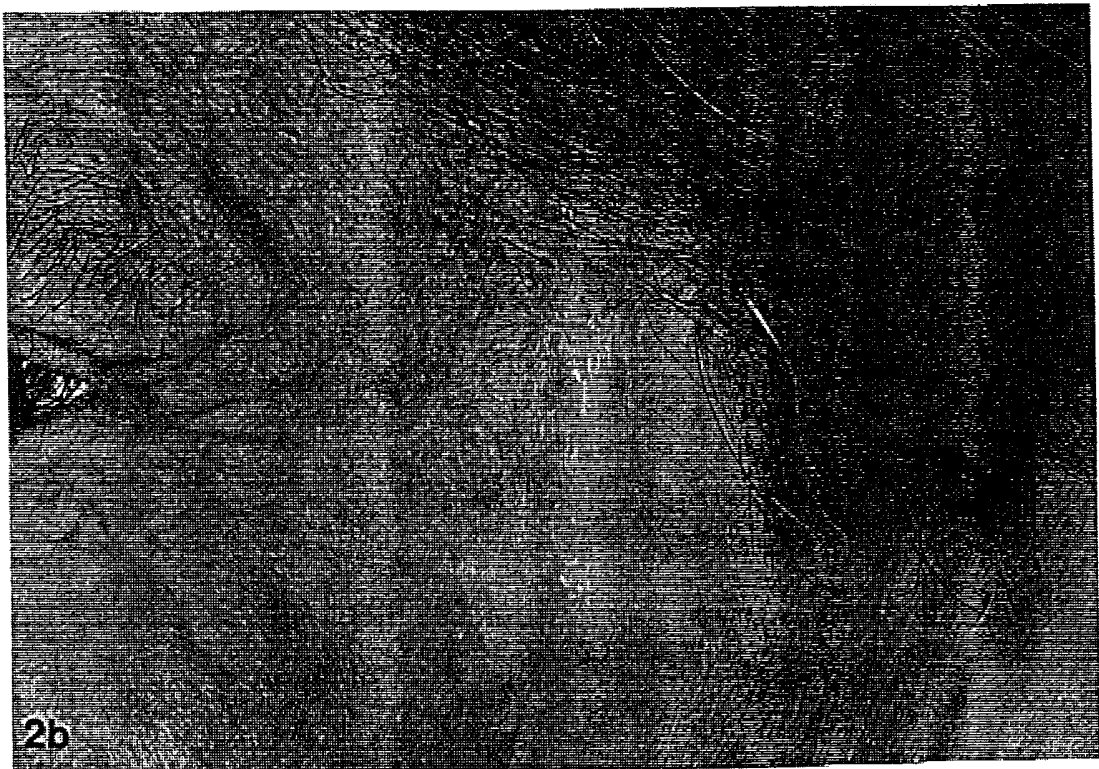
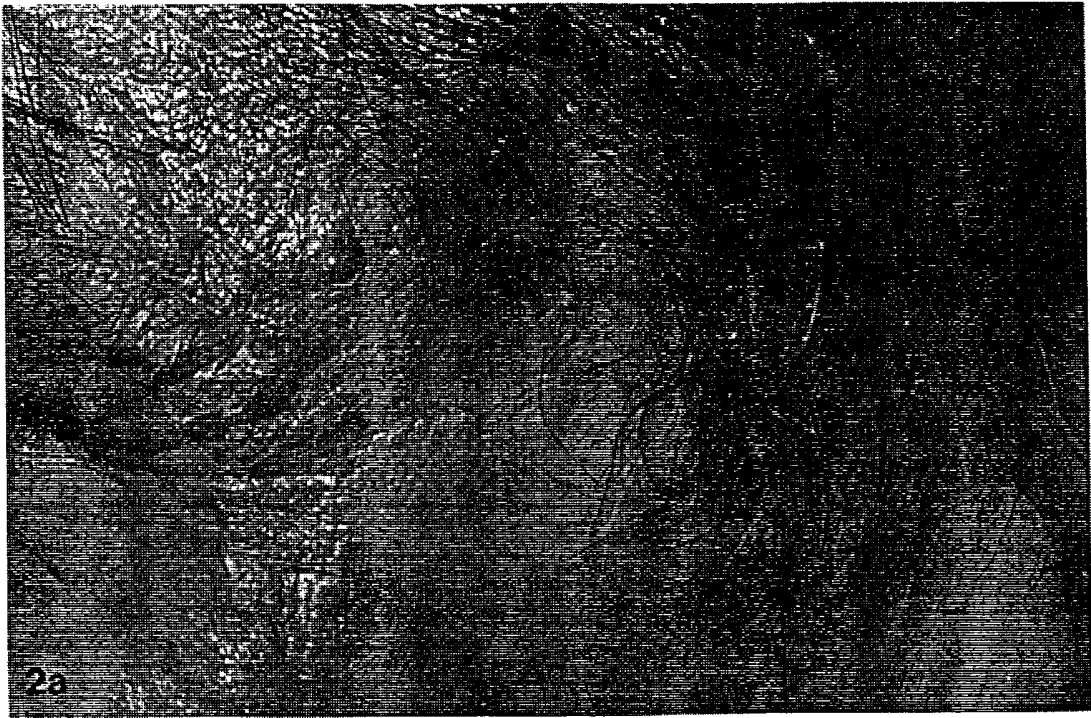
Pacient: W.D., Muž, 82 let

Obr: 1A červen 1991

Léčení: NSAIDS plus HA gel.
3x denně

Obr: 2B prosinec 1991

Diagnóza: bazocelulární karcinom



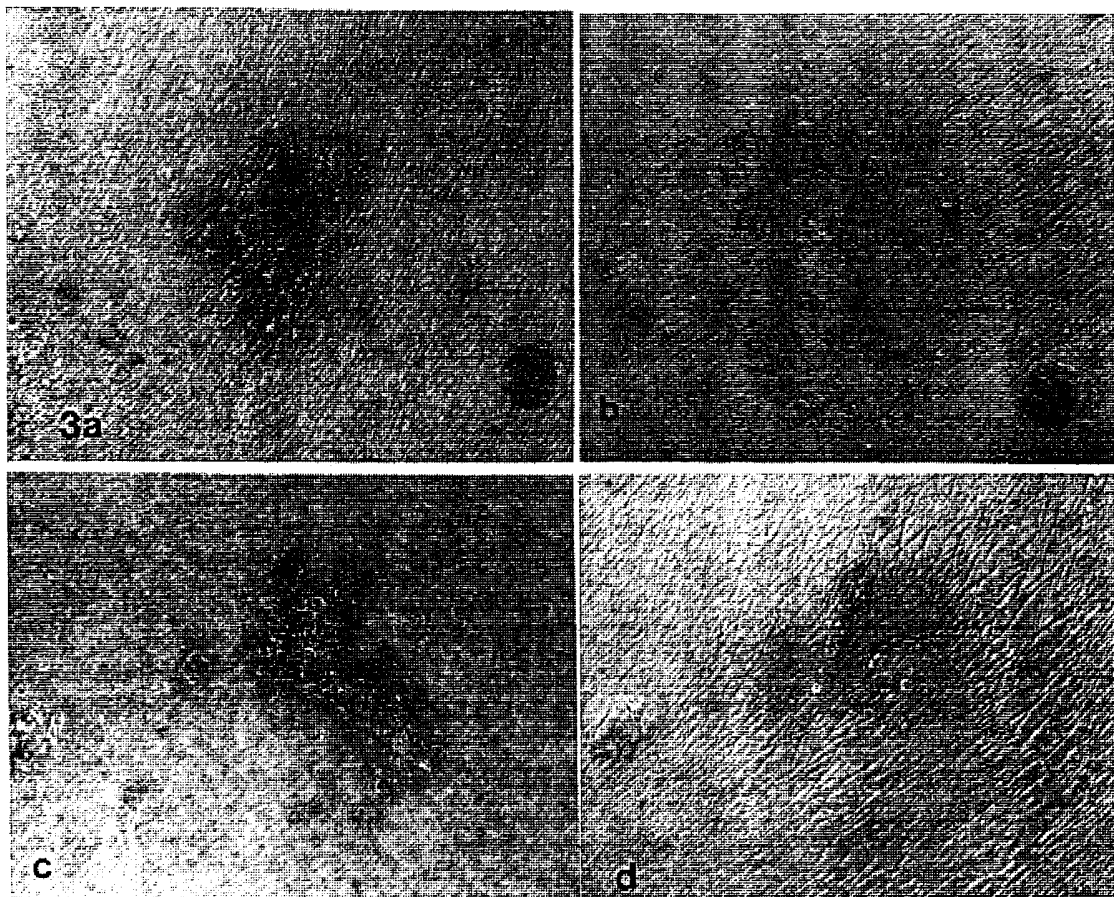
Pacient: M.F., Muž, 45 let

Obr. 2A: leden 1992

2B: březen 1992

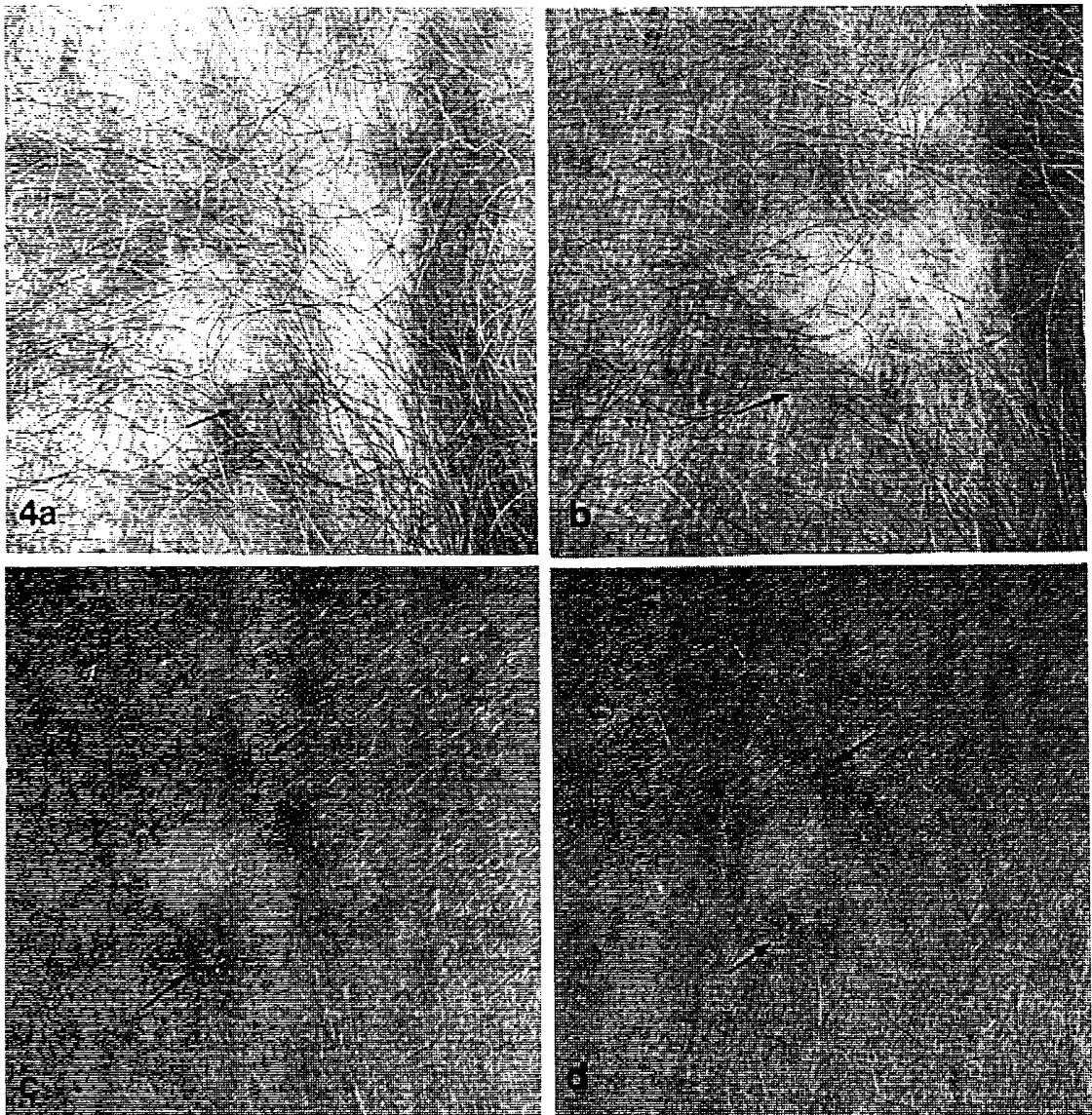
Léčení: NSAIDS plus HA gel.
3x denně

Diagnóza: bazocelulární karcinom

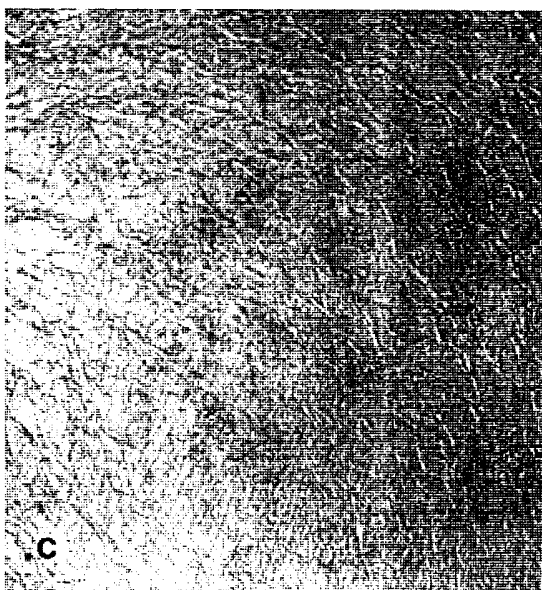


Pacient: H.A., Muž, 82 let

Obr. 3A: leden 1992
3B: březen 1992
3C: leden 1992
3D: březen 1992



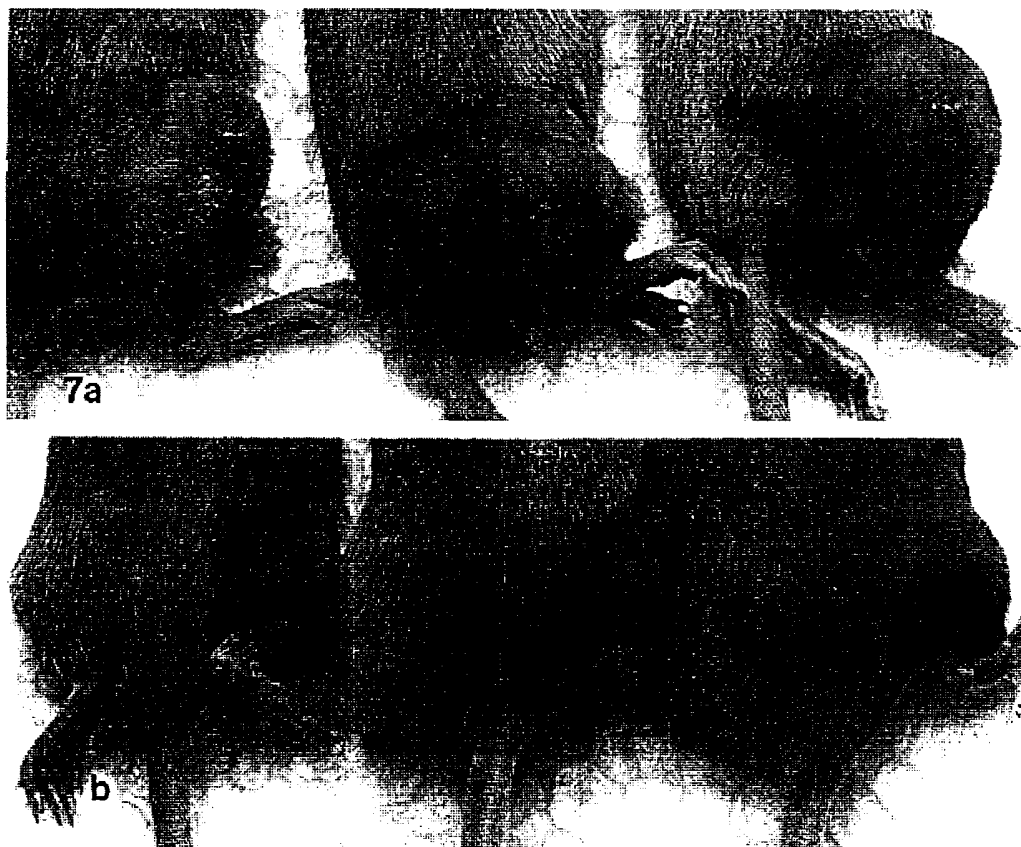
Pacient: R.F., Muž, 64 let



Pacient: R.W., Muž 86 let



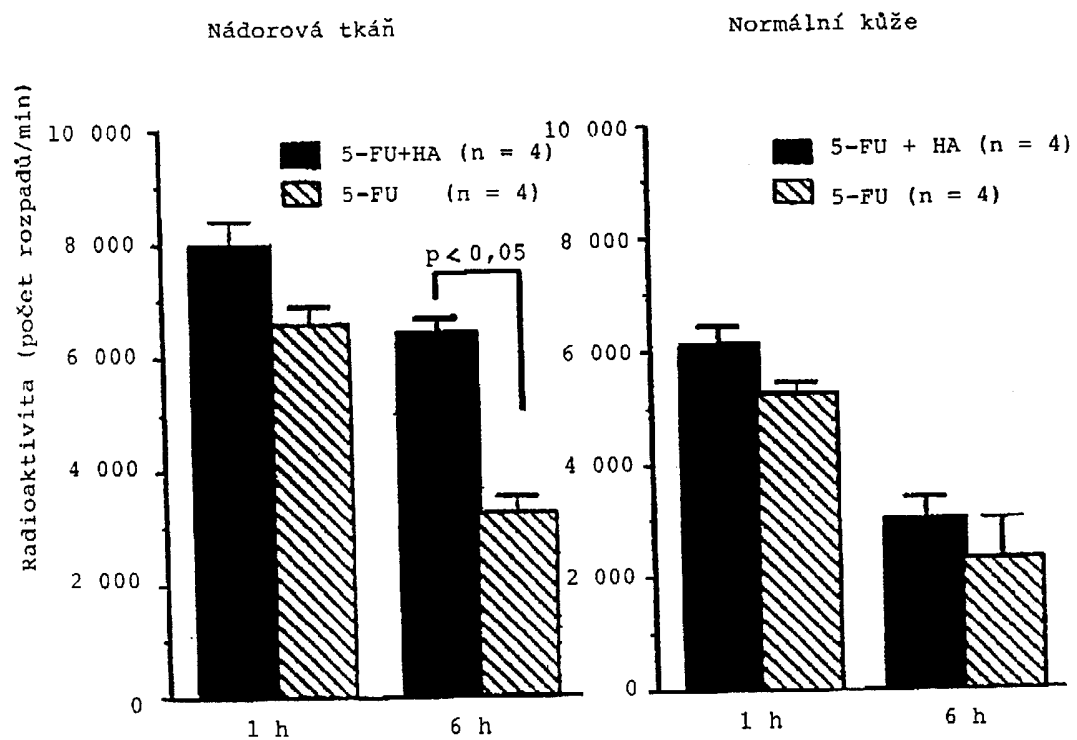
Pacient: E.D., Muž 70 let



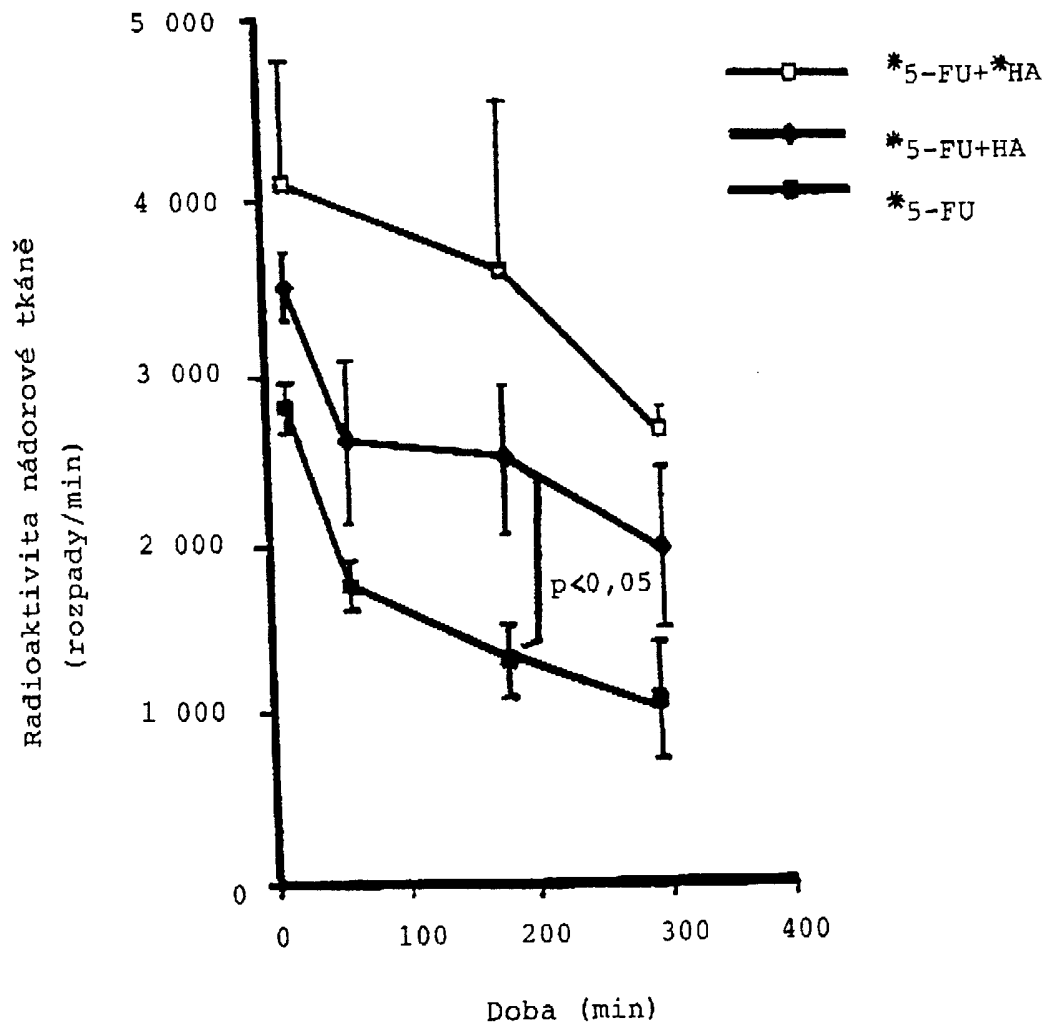
Myš-druh: DBA₂
Tumor: p⁸¹⁵

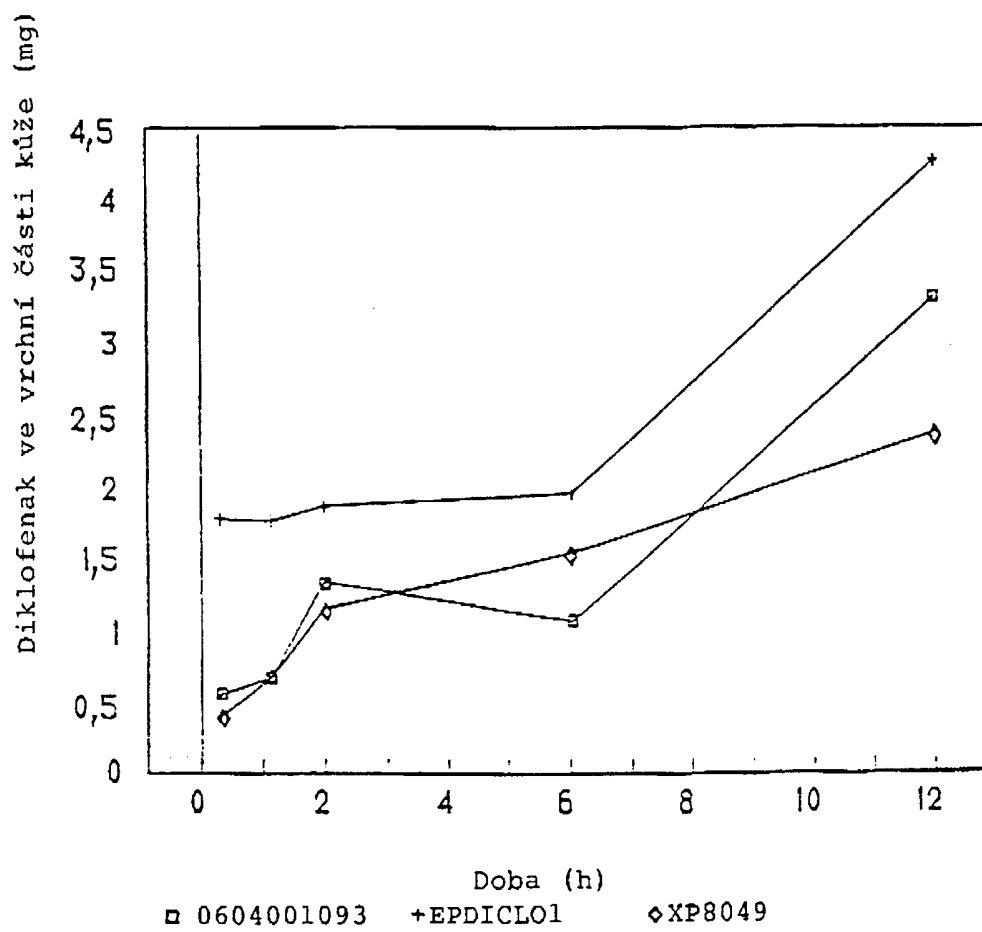
Obr 7A: po 19 dnech (bez ošetření)
7B: Novatrone + HA gel
po 19 dnech

Obr. 8

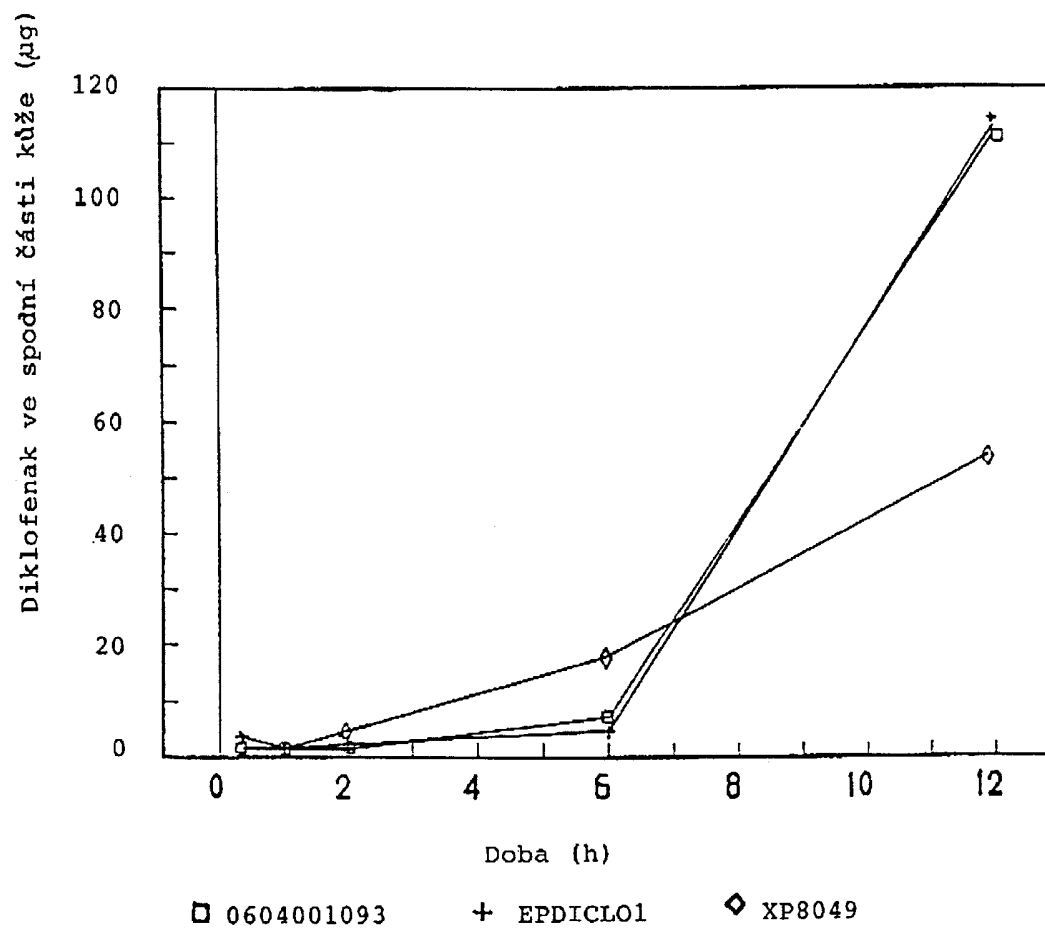


Obr. 9

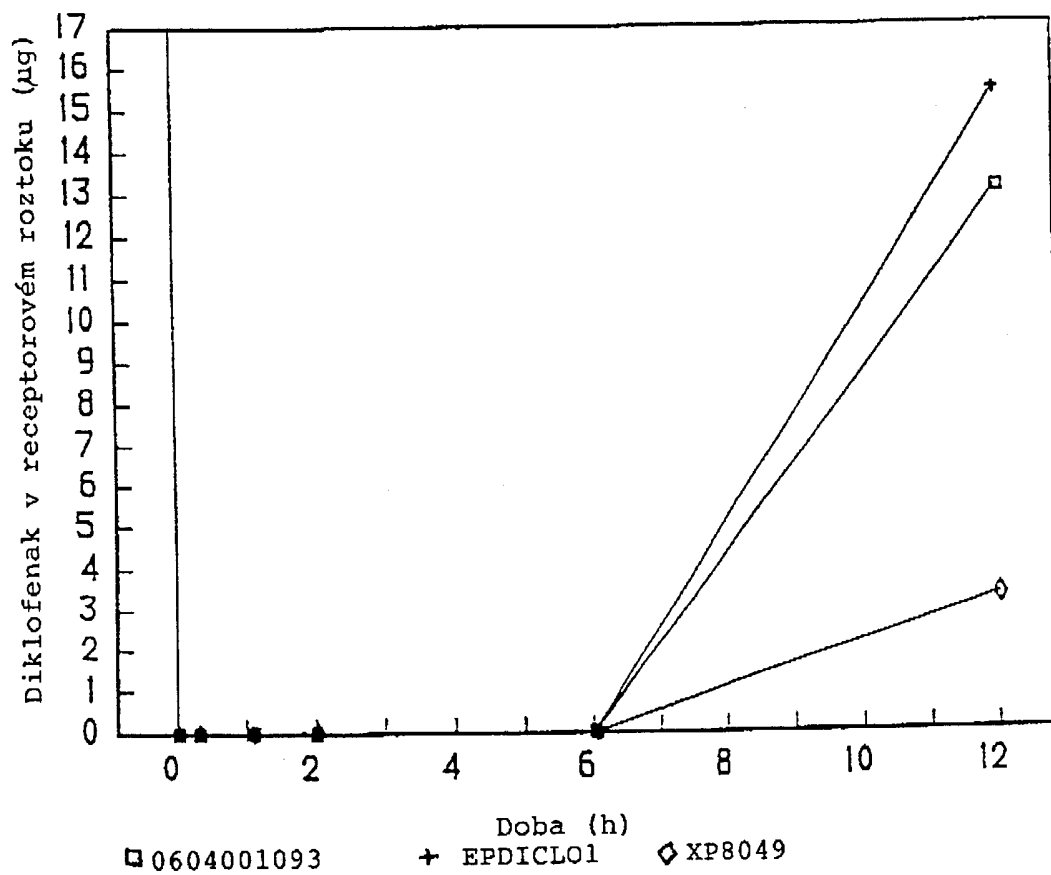


Obr. 1^r

Obr. 2



Obr. 3



Konec dokumentu
