

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

257788
(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 05 05 85

(21) {PV 3235-85}

(32) (31) (33) Právo přednosti od 07 05 84

{P 34 16 777.3} a od 25 09 84

{P 34 35 113.2}

Německá spolková republika

(40) Zveřejněno 17 09 87

(45) Vydáno 15 12 88

(51) Int. Cl.⁴
A 61 K 33/06
II A 61 K 33/14

(72)

Autor vynálezu

NIEDNER ROLAND dr., MARMÉ DIETER prof. dr.,
SCHÖPF ERWIN prof. dr., FREIBURG (NSR)

(73)

Majitel patentu

GÖDECKE AKTIENGESELLSCHAFT, ZÁPADNÍ BERLÍN (Západní Berlín)

(54) Způsob výroby topického farmaceutického přípravku

1

2

Popisuje se způsob výroby topického farmaceutického přípravku na podporu granulace ran a epithelizace, obsahujícího farmakologicky snášlivý nosič a účinnou látku, a spočívající v tom, že se používá účinné látky zvyšující permeabilitu plasmatické membrány pro vápník a sestávající buď z a) vztaženo na nosič, 0,2 až 10 % hmotnostních ionizované směsi farmakologicky snášlivých solí Ca^{2+} a K^{+} v molárním poměru $\text{Ca}^{2+} : \text{K}^{+} 1 : 3$ až $4 : 1$, nebo b) z Ca^{2+} iontoforu v koncentraci 3×10^{-8} až $3 \times 10^{-6} \text{M}$ v kombinacemi se solemi vápníku v koncentraci 0,1 až 50 mM, nebo c) z agonisty vápníku v koncentraci 10^{-5} až 10^{-9} za přítomnosti iontů K^{+} v koncentraci 5×10^{-3} až $2 \times 10^{-2} \text{M}$ a Ca^{2+} v koncentraci 10^{-3}M až $3 \times 10^{-2} \text{M}$, a nosič sestává v podstatě z vody a přidává se popřípadě vedle jiných pomocných látek nebo/ účinných látek, vztaženo na obsaženou vodu až do koncentrace 20 až 100 mM iontů Ca^{2+} a 25 až 60 mM iontů K^{+} a tyto ionty se rovnoměrně rozpíjí ve vodném farmaceutickém základu. Vyráběné přípravky podporují granulaci ran a epithelizaci.

Vynález se týká způsobu výroby topiokého farmaceutického přípravku na podporu granulace ran a epithelizace, který obsahuje farmakologicky snášitelný nosič a účinnou látku.

Z vyšetřování buněčných kultur in vitro je známo, že Ca^{2+} -ionty mají vliv na dělení buněk. [Proc. Nat. Acad. Sci. **70**, str. 675 až 679]. Dále je známo, že depolarizace potenciálu membrán lze dosáhnout zvýšením mimobuněčné koncentrace K^{+} -iontů. O vlivu těchto efektů na granulaci ran a epithelizaci není však dosud nic známo. Z rozsáhlých výzkumů však vyplynulo, že ani ty koncentrace Ca^{2+} -iontů, které byly shledány jako optimální pro růst u buněčných kultur, ani vyšší koncentrace Ca^{2+} -iontů, nemají podpůrný nebo brzdící vliv na hojení ran.

Rovněž přídavek fyziologických množství draslíku v mimobuněčné oblasti nepodporuje hojení ran, i když je současně postaráno o optimální mimobuněčnou koncentraci Ca^{2+} -iontů.

Nyní bylo překvapivě nalezeno, že Ca^{2+} - a K^{+} -ionty společně ve zcela určitých poměrech koncentrací vykazují neočekávaně dobrý a při ideálních molárních poměrech dokonce velice silný účinek na granulaci a epithelizaci ran a tudíž v kombinaci představují cenný prostředek k podpoře hojení ran.

Poměry koncentrací podle vynálezu lze docílit, když je splněno to, že povrch rány se uvede bezprostředně do styku s elektrolytem obsahujícím vodu, který vztaženo na vodu obsaženou v tomto elektrolytu, obsahuje 20 až 100 mM Ca^{2+} -iontů a 25 až 60 mM K^{+} -iontů.

Elektrolyt samotný může sestávat z raného sekretu a/nebo z vodného přípravku, aplikovaného dodatečně na ránu. •

V prvním případě se nanáší na ránu fyziologicky snášitelné ionizovatelné vápenaté a draselné soli spolu s pevným nosičem v molárním poměru 1 : 3 až 4 : 1 v takovém množství, aby vápenaté a draselné soli vytvořily v raném sekretu roztoky ve výše uvedeném rozsahu koncentrací. Protože však množství uvolňovaného sekretu kolísá a lze je jen nepřesně odhadnout, není vždy suchými gely, zásypy, iontoměníči, textiliemi, impregnovanými obvazovými materiály, polysacharidy nebo podobnými suchými prostředky zajištěno, že se docílí rozsah koncentrace podle vynálezu a udrží se po delší dobu.

Vhodnější jsou tudíž takové přípravky, které se sice vyrábějí v suché formě a také částečně v této formě přicházejí do obchodu, a které jsou určeny k tomu, aby k nim bylo před použitím přidáno poměrně přesně určené množství vody. Ty jsou příkládány na ránu teprve po přijetí tohoto množství vody a proběhlé disociaci Ca^{2+} - a K^{+} -solí. Sem patří například suché gely podle zveřejňovacího spisu DE-OS č. 28 49 570.

Lze uvažovat i směsné formy, u kterých

jsou suché nosiče nejprve navlhčeny vodou, která obsahuje Ca^{2+} - a K^{+} -ionty rozpuštěné v požadovaném poměru. K těmto formám patří například iontoměníče, gely vhodné pro gelovou chromatografii (molekulární síta), nebo jednoduché, pevné, například textilní obklady na rány, které jsou navlhčeny a nakonec sterilně uzavřeny.

Posléze uvedené přípravky představují již samy o sobě typické vodné přípravky. Rozumí se tím přípravky, u nichž jako nosič funguje především voda, která obsahuje Ca^{2+} -ionty, jakož i K^{+} -ionty, případně vedle dalších pomocných nebo účinných látek, v koncentraci 20 až 100 mM, případně 25 až 60 mM. Výhodný rozsah je zde 25 až 35 mM Ca^{2+} -iontů a 35 až 45 mM K^{+} -iontů. Obzvláště výhodný je poměr 30 mM Ca^{2+} -iontů a 40 mM K^{+} -iontů.

Jako vodné přípravky přicházejí v úvahu všechny farmaceutické přípravky, které mají obsah vody dovolující nastavení molárních koncentrací iontů podle vynálezu. Patří sem vedle jednoduchých vodných roztoků, lotionů nebo emulzí olej/voda i viskózní roztoky, dispergované systémy nebo pěny.

Výše uvedené gelovité přípravky, jako například polyakrylamid/agarové gely jsou obzvláště dobře snášeny na ranách, a proto se jim dává přednost.

Pro výše uvedené přípravky je výhodný způsob výroby, vyznačující se tím, že se k vodnému farmaceutickému nosiči jako účinná látka o sobě známým způsobem přidávají, případně vedle jiných pomocných a/nebo účinných látek, vztaženo na obsaženou vodu, až do koncentrace 20 až 100 (mMol) Ca^{2+} -ionty a do koncentrace 25 až 60 (mMol) K^{+} -ionty, tvořící farmakologicky přijatelné soli a tyto ionty se rovnoměrně rozdělí ve vodné fázi.

Jako farmakologicky přijatelné soli přicházejí v úvahu především chloridy a fosfáty, lze však použít i jiných anorganických nebo organických solí, jako například citrátů, malenátů, sukcinátů nebo podobných solí, pokud jsou snášeny tkáněmi a jsou disociovatelné.

V případě vodných přípravků je vhodné nastavit vodnou fázi isotonicky. To lze provést, aby se vyloučily cizí ionty, pomocí glukózy. Efekty kationtových elektrolytů, které jsou přidávány vedle Ca^{2+} - a K^{+} -iontů, nejsou ještě prozkoumány. V mnoha případech je také dobré přidávat k vodné fázi tenzidy, které zvyšují kožní permeabilitu pro elektrolyty. Protože účinnost výše uvedených přípravků spočívá výhradně na chráněném iontovém poměru Ca^{2+} - a K^{+} -iontů v mimobuněčném prostoru, jsou pochopitelně plně účinné i takové přípravky, které obsahují uvedené ionty jako jedinou účinnou látku. V mnoha případech je však žádoucí přidání dalších účinných látek, jako například antibiotik, fungistatik a povrchových anestetik.

Při výzkumu mechanismu popsaných přípravků bylo dále nalezeno, že se pozitivní vliv na podporu granulace ran a epithelizace vyskytuje nejenom v přítomnosti Ca^{2+} - K^{+} -iontů, nýbrž vždy tehdy, když se zvýší prostupnost plasmatických membrán pro vápník a ionty Ca^{2+} mohou tedy proudit do buňky. Toho lze dosáhnout nejenom tak, jak je to popsáno vpředu tím, že se ve farmakologicky přijatelném nosiči, případně vedle jiných účinných a/nebo pomocných látek, rovnoměrně rozptýlí 0,2 až 10 hmotnostních procent směsi účinných látek, sestávající z farmakologicky přijatelných ionizovatelných solí Ca^{2+} a K^{+} v molárním poměru $\text{Ca}^{2+} : \text{K}^{+}$ od 1 : 3 až 4 : 1 a tím se použijí K^{+} -ionty k otevření takzvaných vápníkových kanálů v plasmatické membráně, nýbrž také tím, že se místo popsané směsi účinných látek ve farmakologicky přijatelném nosiči jemně rozptýlí buď Ca^{2+} -iontofor v koncentraci 3×10^{-3} až 3×10^{-6} M v kombinaci se solemi vápníku v koncentraci 0,1–50 mM, nebo vápníkovým agonistou v koncentraci 10^{-5} až 10^{-9} M v přítomnosti K^{+} -iontů v koncentraci 5×10^{-3} až 2×10^{-2} M a Ca^{++} v koncentraci 10^{-3} M až 3×10^{-2} M a získaného přípravku se používá jako prostředek k hojení ran.

Ca^{2+} -iontofor jsou sloučeniny, které selektivně permeabilizují plasmatickou membránu pro vápník.

Takovým iontoforem je například antibiotikum, známé nejprve pod označením A 23 187, tj. 6S[6alfa(2S*, 3S*), 8beta(R*), 9beta, 11alfa]-5-methyl-amino-2-[3,9,11-trimethyl-8-/1-methyl-2-oxo-2-(1H-pyrrol-2-yl)-ethyl]-1,7-dioxaspiro(5,5/undec-2-yl)methyl]-4-beuzoxazolkarboxylová kyselina (Hoechst Doc. č. 8154–1082).

V kombinaci s vápníkem působí A 23 187 podle vynálezu v koncentraci 3×10^{-8} až 3×10^{-6} M, přičemž vápenaté soli v mimobuněčném prostor mohou být k dispozici v koncentraci pouze 0,1 až 50 mM, aby byl zajištěn dostatečný přísun Ca^{2+} -iontů do buněk.

Protože se tím principiálně jedná o zásobování buněk vápníkem skrze plasmatickou membránu, může být dosaženo efektu rychlejšího hojení ran podle vynálezu všemi dalšími Ca-iontoforu.

Podobně platí i Ca-agonisté, protože rovněž zvyšují permeabilitu plasmatické membrány pro vápník. Jími jsou otevírány v přítomnosti draslíku vápníkové kanály. Při použití Ca-agonistů podle vynálezu je zapotřebí použít jenom velmi málo draslíku, takže zejména u ran s velkou plochou hospodaření s draslíkem není rušeno. To představuje zlepšení proti použití čistých Ca^{++} -a K^{+} -iontů, jak je to popsáno vpředu.

Nejúčinnější rozsah koncentrace Ca-agonistů je 10^{-5} až 10^{-9} M. Potřebná koncentrace draslíku je v rozsahu od 5×10^{-3} až 2×10^{-2} M. Koncentrace vápníku by se měla pohybovat mezi 10^{-3} M až 3×10^{-2} M.

Takovým kalciovým agonistou je například látka Bay K 8644, o níž je známo, že stimuluje přísun vápníku do buňky [srovnej například *Arzneimittelforschung Drg. Res.* 33 (113), č. 9 (1983), jakož i *Biochem. and Biophys. Research Communic.* (1984) 118, č. 3, str. 842 až 847].

Je rovněž mimořádně překvapující, že uvnitř buňky je vápník podstatným faktorem granulace ran. Koncentrace vápníku v mimobuněčném prostoru bez prostředků podle vynálezu zvyšujících permeabilitu nemá vliv na hojení rány. Ani odebrání vápníku přidáním chelátotvorného činidla pro vápník, jako je ethylenglykol-bis(β -aminoethyl)-N,N,N',N'-tetraoctová kyselina (EGTA), ani zvýšení koncentrace vápníkových iontů o dvacetinásobek fyziologické koncentrace v mimobuněčném prostoru, nevede ke změně granulace ran. Z toho by mohl odborník jenom usuzovat, že vápníkové ionty se neúčastní nikterak významně při granulaci ran.

Předmětem předloženého vynálezu je tudíž způsob výroby topického farmaceutického přípravku na podporu granulace ran a epithelizace, obsahujícího farmakologicky snášitelný nosič a účinnou látku, který spočívá v tom, že se používá účinné látky zvyšující permeabilitu plasmatické membrány pro vápník a sestávající buď ze

- vztaheno na nosič, 0,2 až 10 % hmotnostních ionizovatelné směsi farmakologicky snášitelných solí Ca^{2+} a K^{+} v molárním poměru $\text{Ca}^{2+} : \text{K}^{+}$ 1 : 3 až 4 : 1, nebo
- z Ca^{2+} iontoforu v koncentraci 3×10^{-8} až 3×10^{-6} M v kombinaci se solemi vápníku v koncentraci 0,1 až 50 mM, nebo
- z agonisty vápníku v koncentraci 10^{-5} až 10^{-9} za přítomnosti iontů K^{+} v koncentraci 5×10^{-3} až 2×10^{-2} M a Ca^{2+} v koncentraci 10^{-3} M až 3×10^{-2} M,

a nosič sestává v podstatě z vody a přidává se popřípadě vedle jiných pomocných nebo/a účinných látek, vztaheno na obsaženou vodu až do koncentrace 20 až 100 mM iontů Ca^{2+} a 25 až 60 mM iontů K^{+} a tyto ionty se rovnoměrně rozptýlí ve vodném farmaceutickém základu.

Při výhodném provedení postupu podle vynálezu sestává nosič z hydratovaného gelu obsahujícího methylhydroxycelulosu.

Předmět vynálezu blíže vysvětlují následující výkresy:

Obr. 1 znázorňuje závislost tvorby granulární tkáně na koncentraci mimobuněčného vápníku. Na tomto obr. je na ose pořadnic uváděno množství vytvořené granulární tkáně v mg na ránu. Na ose úseček jsou naneseny koncentrace Ca^{2+} (molární koncentrace) lišící se o faktor 10.

Obr. 2 znázorňuje závislost tvorby granulární tkáně na koncentraci látek zvyšujících permeabilitu pro vápník. Na tomto obr. je na ose pořadnic uváděno množství vytvořené granulární tkáně v mg na ránu. Na ose úseček jsou uváděny molární koncentrace látky A 23 187 a to vždy alternativně s (3 mM) EGTA nebo (1 mM) Ca^{2+} , popřípadě bez tohoto přídatku (číslo 5).

Z obr. 1 vyplývá, že tvorba granulární tkáně je v podstatě nezávislá na koncentraci mimobuněčného vápníku.

Z obr. 2 vyplývá, že účinná látka zvyšující permeabilitu, tj. A 23 187, v přítomnosti vápníkových iontů v mimobuněčném prostoru zřetelně zvyšuje granulaci ran v koncentraci mezi 10^{-7} až 3×10^{-6} M, obzvláště v koncentraci 3×10^{-6} M proti srovnávacímu vzorku 5. Snížili-li se koncentrace Ca^{2+} v buňce komplexací s EGTA v mimobuněčném prostoru a použije-li se jako prostředek zvyšující permeabilitu A 23 187, granulace zřetelně ubývá. Tento pokus dokazuje, že tvorba granulární tkáně, předpoklad hojení rány, je významně závislá na obsahu Ca^{2+} v buňkách a že granulaci lze významně zvyšovat, když se pomocí prostředků podle vynálezu, zvyšujících permeabilitu, zvýší obsah Ca^{2+} v buňkách. Pokusy tvořící podklad pro obr. 1 a 2 byly prováděny takto:

Kůže na hřbetech morčat byla proříznuta až na fascii. Do rány byl zašit teflonový kroužek průměru 21 mm. Tím bylo zabráněno epiteliálnímu uzávěru rány. Na fascii hřbetního svalstva, které bylo v době operace prosté granulární tkáně, byl nanášen po dobu tří dnů polyakrylamidový/agarový gel, obsahující účinné látky v udané koncentraci. Po uplynutí doby tří dnů, když bylo dosaženo optima granulace, byla pomocí ostré lžičky odebrána veškerá granulární tkáň, zvážena a histologicky zpracována. Při způsobu a), prováděném s koncentrací 30 mM Ca^{2+} -iontů a 40 mM K^{+} -iontů, přičemž ke gelu z důvodů isotonie bylo přidáno 0,9 hmot. procent NaCl, došlo k významnému vzestupu množství granulární tkáně až asi o 180 %. Histologické kontroly prokázaly pravé zmnóžení buněk, nejenom snad pouhé zvětšení objemu buněk.

Následující příklady provedení slouží k dalšímu objasnění vynálezu.

Příklad 1

Isotonický roztok

Do 100 ml odběrné baňky se předloží 80 ml čisté vody. Za míchání pomocí magnetického míchadla se přidá 20 mg benzalkoniumchloridu a rozpustí se. Potom se postupně přidá 0,3 g chloridu draselného, 0,44 g chloridu vápenatého (obě soli vyhovující Ph. Eur. I.) a 2,62 g monohydrátu glukózy (Ph. Eur. II). Baňka je vytemperována na vodní lázni na teplotu 20 °C a potom se doplní po značku rovněž 20 °C tep-

lou čistou vodou. Roztok se potom sterilně filtruje přes membránový filtr poréznosti 0,2 μm a sterilně plní.

(0,29822 g KCl 40 mMol K^{+} , 0,44106 g CaCl_2 30 mMol Ca^{2+}).

Příklad 2

Emulze olej ve vodě

V prvním podílu se zahřátním na 70 °C ve vodní lázni homogenně roztaví 7 g směsi, sestávající z nasycených mastných kyselin, mastných alkoholů, lanolinu, minerálních olejů a neionogenních emulgátorů spolu s 2,5 g esteru mastné kyseliny, s polyethylen-glykolem a glycerinem, 3 g monoglyceridů kyseliny stearové a palmitové, 0,3 g cetyl-alkoholu a 3,0 g isopropylpalmitátu.

Ve druhém podílu se smíchá za míchání 80 g čisté vody se 3 g propylenglykolu a zahřeje se na teplotu 70 °C. K takto získané směsi se potom přidá 0,3 g chloridu draselného, 0,44 g chloridu vápenatého a 0,2 g konzervačního prostředku. Získaný čirý roztok se za míchání při teplotě 70 °C v emulguje do prvního podílu. Takto získaná emulze se ochladí na teplotu 40 °C a ztráta vody způsobená odpařením se nahradí. Emulze ochlazená na teplotu 30 °C se potom plní.

Příklad 3

Transparentní kapalný obvazový materiál (gelová miska)

Násada A:

3,5 g akrylamidu a 0,091 g bisakrylamidu se rozpustí ve 100 čisté vody. Roztok se potom temperuje na teplotu 60 °C.

Násada B:

0,3 g chloridu draselného a 0,44 g chloridu vápenatého se rozpustí ve 100 ml čisté vody a přidá se 0,2 g konzervačního činidla. Po přidání 2 g agaru (ÖAB9) se roztok za míchání magnetickým míchadlem zahřeje k varu a potom se ochladí na teplotu 60 °C.

Potom se smíchají násady A a B při teplotě 60 °C za míchání. Potom se přidá 0,045 gramu peroxodvojsířičitanu amonného a 0,045 g (60 μl) tetramethyldiaminu. Po krátkém intenzivním míchání následuje nalití na Petriho misky, které byly předem v sušárně ohřáty na teplotu 60 °C. Naplněné Petriho misky se potom uloží po dobu 30 minut při teplotě 56 °C v sušárně. Potom se nechá ochladit na teplotu místnosti a misky se získanými transparentními ztuhlými deskami se na 24 hodin uloží do termostatu při teplotě 4 °C k vyzrání. Takto získané gelové misky lze použít okamžitě k pokrytí ran.

Příklad 4

Roztírací gel

94 g čistěné vody se ohřeje na teplotu 70 °C a přidá se 0,3 g chloridu draselného a 0,44 g chloridu vápenatého. Po přidání 0,2 g konzervačního činidla se disperguje do připraveného roztoku 5 g methylhydroxyethylcelulózy. Potom se za míchání ochladí. Po ochlazení se získá viskózní vzduchovými bublinami prostoupený gel o viskozitě 90 Pa.s, kterého lze použít okamžitě k ošetření ran.

Příklad 5

Textilní kryt na rány

Sterilní ústřížky mulu velikosti 4×4 cm a tloušťky 5 mm se ponoří do sterilního izotonického roztoku podle příkladu 1 a potom se vymačkají jenom do té míry, že z ústřížku již nekape. Takto získané ústřížky se potom zataví za sterilních podmínek do polyethylenové fólie.

Příklad 6

Roztírací gel s látkou A 23 187

1 000 g čistěné vody se ohřeje na teplotu 70 °C a přidá se 1,6 mg látky A 23 187 a 560 mg chloridu vápenatého. Po přidání 2 g konzervačního činidla se disperguje do získaného roztoku 50 g methylhydroxyethylcelulózy. Potom se za míchání ochladí. Po ochlazení se získá viskózní vzduchovými bublinami prostoupený gel o viskozitě 90 Pa.s, kterého lze okamžitě použít k ošetření ran.

Příklad 7

Roztíratelný gel s látkou Bay K 8644

1 000 g čistěné vody se zahřeje na teplotu 70 °C a přidá se 1,49 g chloridu draselného, 3,3 g chloridu vápenatého a 3,56 mg látky Bay K 8644. Po přidání 2 g konzervačního činidla se disperguje do získaného roztoku 50 mg methylhydroxyethylcelulózy a zpracuje se jako v příkladu 1.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby topického farmaceutického přípravku na podporu granulace ran a epithelizace, obsahujícího farmakologicky snášitelný nosič a účinnou látku, vyznačující se tím, že se používá účinné látky zvyšující permeabilitu plasmatické membrány pro vápník a sestávající buď ze

a) vztaženo na nosič, 0,2 až 10 % hmotnostních ionizované směsi farmakologicky snášitelných solí Ca^{2+} a K^{+} v molárním poměru $\text{Ca}^{2+} : \text{K}^{+}$ 1 : 3 až 4 : 1, nebo

b) z Ca^{2+} iontoforu v koncentraci 3×10^{-8} až 3×10^{-6} M v kombinaci se solemi vápníku v koncentraci 0,1 až 50 mM, nebo

c) z agonisty vápníku v koncentraci 10^{-5} až 10^{-9} za přítomnosti iontů K^{+} v koncentraci 5×10^{-3} až 2×10^{-2} M a Ca^{2+} v koncentraci 10^{-3} M až 3×10^{-2} M,

a nosič sestává v podstatě z vody a přidává se popřípadě vedle jiných pomocných látek nebo/a účinných látek, vztaženo na obsaženou vodu až do koncentrace 20 až 100 mM iontů Ca^{2+} a 25 až 60 mM iontů K^{+} a tyto ionty se rovnoměrně rozptýlí ve vodném farmaceutickém základu.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se používá účinné látky zvyšující permeabilitu plastické membrány pro vápník a sestávající buď ze

a) vztaženo na nosič, 0,2 až 10 % hmotnostních ionizované směsi farmakologicky

snášitelných solí Ca^{2+} a K^{+} v molárním poměru $\text{Ca}^{2+} : \text{K}^{+}$ 1 : 3 až 4 : 1, nebo

b) z Ca^{2+} iontoforu v koncentraci 3×10^{-8} až 3×10^{-6} M v kombinaci se solemi vápníku v koncentraci 0,1 až 50 mM, nebo

c) z agonisty vápníku v koncentraci 10^{-5} až 10^{-9} za přítomnosti iontů K^{+} v koncentraci 5×10^{-3} až 2×10^{-2} M a Ca^{2+} v koncentraci 10^{-3} M až 3×10^{-2} M,

a nosič sestává z hydratovaného gelu obsahujícího methylhydroxyethylcelulosu a přidává se popřípadě vedle jiných pomocných látek nebo/a účinných látek, vztaženo na obsaženou vodu až do koncentrace 20 až 100 mM iontů Ca^{2+} a 25 až 60 mM iontů K^{+} a tyto ionty se rovnoměrně rozptýlí ve vodném farmaceutickém základu.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se používá účinné látky zvyšující permeabilitu plasmatické membrány pro vápník a sestávající, vztaženo na nosič, z 0,2 až 10 % hmotnostních ionizovatelné směsi farmakologicky snášitelných solí Ca^{2+} a K^{+} v molárním poměru $\text{Ca}^{2+} : \text{K}^{+}$ 1 : 3 až 4 : 1 a nosič sestává v podstatě z vody a přidává se popřípadě vedle jiných pomocných látek nebo/a účinných látek, vztaženo na obsaženou vodu až do koncentrace 20 až 100 mM iontů Ca^{2+} a 25 až 60 mM iontů K^{+} a tyto ionty se rovnoměrně rozptýlí ve vodném farmaceutickém základu.

4. Způsob podle bodu 3, vyznačující se tím, že se používá účinné látky zvyšující

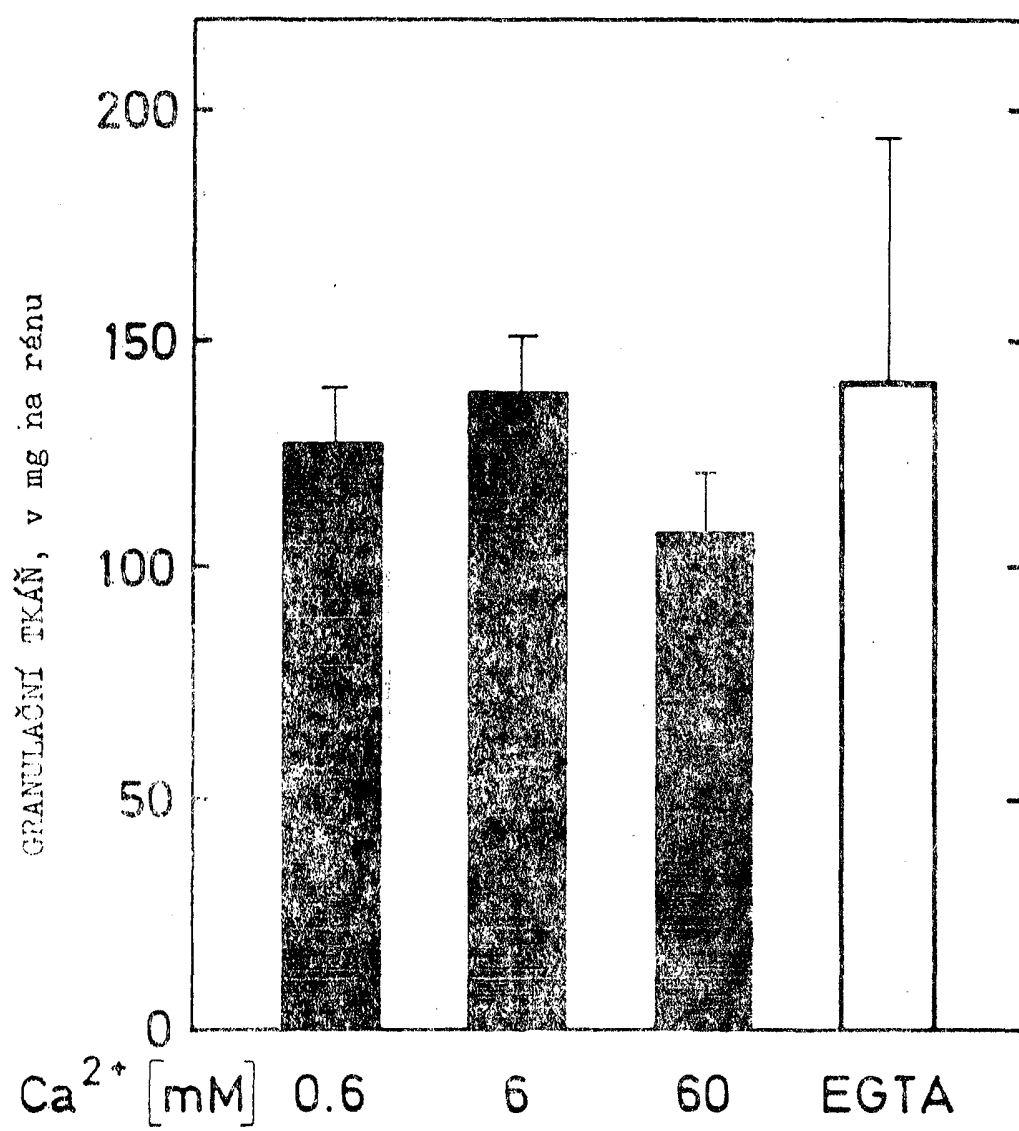
permeabilitu plasmatické membrány pro vápník a sestávající, vztaženo na nosič, z 0,2 až 10 % hmotnostních ionizovatelné směsi farmakologicky snášitelných solí Ca^{2+} a K^+ v molárním poměru $\text{Ca}^{2+} : \text{K}^+ 1 : 3$ až $4 : 1$ a nosič sestává z hydratovaného gelu obsahujícího methylhydroxyethylcelulosu a přidává se popřípadě vedle jiných pomocných látek nebo/a účinných látek, vztaženo na obsaženou vodu až do koncentrace 20 až 100 mM iontů Ca^{2+} a 25 až 60 mM iontů K^+ a tyto ionty se rovnoměrně rozptýlí ve vodném farmaceutickém základu.

5. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se používá účinné látky zvyšující permeabilitu plasmatické membrány pro vápník a sestávající buď z Ca^{2+} iontoforu v koncentraci 3×10^{-8} až 3×10^{-6} M v kombinaci se solemi vápníku v koncentraci 0,1 až 50 mM, nebo z agonisty v koncentraci 10^{-5} až 10^{-9} za přítomnosti iontů K^+ v koncentraci 5×10^{-3} až 2×10^{-2} M a Ca^{2+} v koncentraci 10^{-3} M až 3×10^{-2} M, a nosič sestává v podstatě z vody a přidává se popří-

padě vedle jiných pomocných látek nebo/a účinných látek, vztaženo na obsaženou vodu až do koncentrace 20 až 100 mM iontů Ca^{2+} a 25 až 60 mM iontů K^+ a tyto ionty se rovnoměrně rozptýlí ve vodném farmaceutickém základu.

6. Způsob podle bodu 5, vyznačující se tím, že se používá účinné látky zvyšující permeabilitu plasmatické membrány pro vápník a sestávající buď z Ca^{2+} iontoforu v koncentraci 3×10^{-8} až 3×10^{-6} M v kombinaci se solemi vápníku v koncentraci 0,1 až 50 mM, nebo z agonisty vápníku v koncentraci 10^{-5} až 10^{-9} za přítomnosti iontů K^+ v koncentraci 5×10^{-3} až 2×10^{-2} M a Ca^{2+} v koncentraci 10^{-3} M až 3×10^{-2} M, a nosič sestává z hydratovaného gelu obsahujícího methylhydroxyethylcelulosu a přidává se popřípadě vedle jiných pomocných látek nebo/a účinných látek, vztaženo na obsaženou vodu až do koncentrace 20 až 100 mM iontů Ca^{2+} a 25 až 60 mM iontů K^+ a tyto ionty se rovnoměrně rozptýlí ve vodném farmaceutickém základu.

OBR. 1



OBR. 2

