

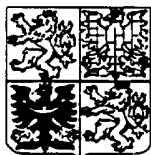
PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

281 758

ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

- (21) Číslo přihlášky: **2716-92**
(22) Přihlášeno: 31. 08. 92
(30) Právo přednosti:
01. 10. 91 GB 91/9120831
(40) Zveřejněno: 14. 04. 93
(47) Uděleno: 25. 11. 96
(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 15. 01. 97

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. cl.⁶:
A 61 K 31/19
A 61 K 9/12

(73) Majitel patentu:
American Cyanamid Company, Stamford,
CT, US;

(72) Původce vynálezu:
Ramsey Michael Peter, Fareham, GB;
Saunders Richard William, Gosport, GB;

(54) Název vynálezu:
**Farmaceutický přípravek pro topickou
aplikaci ve formě aerosolové pěny**

(57) Anotace:
Předmětem řešení je farmaceutický přípravek pro topickou aplikaci ve formě aerosolové pěny, který je tvořen za tlaku udržovanou směsí, obsahující 4-bi-fenylyloctovou kyselinu nebo její farmaceuticky vhodnou sůl nebo ester v množství v rozmezí od 0,1 do 20 % hmotnostních, vztaheno na volnou kyselinu, a nosič, zahrnující vodu, ethanol, aerosolový hnací plyn a povrchově aktivní látku, kterou je ethoxylovaný stearylalkohol, přičemž vzájemný poměr složek nosiče je takový, že nosič je schopen vytvořit rychle se rozpadající pěnu. Přípravek je možno aplikovat topicky za účelem dosažení rychlé úlevy od bolestivého zánětu, zejména při úrazech kloubů, jako jsou zhmoždění nebo podvrknutí.

CZ 281 758 B6

Farmaceutický přípravek pro topickou aplikaci ve formě aerosolové pěny

Oblast techniky

Vynález se týká farmaceutického přípravku pro topickou aplikaci ve formě aerosolové pěny, obsahujícího 4-bifenylyloctovou kyselinu (BPAA), která bývá také někdy označována názvem felbinac. Tento přípravek se hodí pro léčení úrazů kloubů (například podvrknutí nebo zhmoždění nebo jiných poranění měkkých tkání) a jiných stavů, při nichž je žádoucí omezit vznik zánětů.

Dosavadní stav techniky

BPAA je účinným metabolitem fenbufenu, což je léčivo z třídy nesteroidních protizánětlivých látek. Samotné BPAA se však až dosud obvykle nepoužívalo při léčení, přestože se pro léčbu arthritidy stal nedávno dostupným gel, obsahující BPAA, který je určen pro topickou aplikaci. Gely, obsahující BPAA, mají však určitá omezení.

Zejména by bylo žádoucí zvýšit absorbovatelnost účinné přísady v období, které bezprostředně následuje po aplikaci, aby se pacientovi mohlo dostat rychlejší úlevy od někdy velmi ostré bolesti, která často doprovází například poranění měkkých tkání.

Podstata vynálezu

Nyní se neočekávaně zjistilo, že přípravek na bázi BPAA, který má podobu rychle se rozpadající pěny, poskytuje dramatické zvýšení absorpční schopnosti v prvních několika hodinách po podání, ve srovnání s gelem, obsahujícím BPAA.

Předmětem vynálezu je farmaceutický přípravek pro topickou aplikaci ve formě aerosolové pěny, jehož podstata spočívá v tom, že je tvořen za tlaku udržovanou směsí, obsahující 4-bifenylyloctovou kyselinu nebo její farmaceuticky vhodnou sůl nebo ester v množství v rozmezí od 0,1 do 20 % hmotnostních, vztaženo na volnou kyselinu, a nosič, zahrnující vodu, ethanol, aerosolový hnací plyn a povrchově aktivní látku, kterou je ethoxylovaný stearylalkohol, přičemž vzájemný poměr složek nosiče je takový, že nosič je schopen vytvořit rychle se rozpadající pěnu.

Účinnou přísadou v přípravku podle vynálezu může být samotná 4-bifenylyloctová kyselina nebo její farmaceuticky vhodná sůl nebo ester. Jako příklady vhodných anorganických solí je možno uvést sodné a vápenaté soli, jako příklad vhodné organické soli je možno uvést sůl s ethanolaminem a jako příklad farmaceuticky vhodného esteru je možno uvést ethylester. Pro jednoduchost se zkratky "BPAA" používá v tomto popisu pro označení účinné přísady v jakékoliv z jejích možných forem, pokud není z kontextu jasné něco jiného.

Jak je to známo odborníkům v oboru přípravy aerosolových pěn, systémy ve formě rychle se rozpadající pěny jsou navrhovány tak, aby přípravek vytvořil pěnu při vytlačení hnacím plynem ze zásobníku, v němž je pod tlakem udržován, ale aby se pěna rychle

rozpadla po zahřátí stykem s pokožkou a/nebo po podrobení smykovým silám, k nimž dochází například při vtírání. Takové pěnové systémy se poměrně v širokém rozsahu používají při výrobě kosmetických přípravků, ale až dosud nenalezly široké použití jakožto vehikula, dodávající terapeuticky účinné látky (přestože existuje publikace Woodford a Barry, J. Pharm. Sci. 66, č. 1, leden 1977, v níž autoři navrhuji rychle se rozpadající pěny jako vhodná vehikula pro topickou aplikaci kortikosteroidů, přičemž uvádějí, že mohou sloužit jako vhodný dodávkový systém i pro jiná léčiva). Při kontrole experimentálních dat, která jsou uvedena v publikaci Woodforda a Barryho, lze zjistit, že absorpční schopnost zkoušených kortikosteroidů se zlepšila jen nepatrně, kdy byla účinná přísada zapracována do rychle se rozpadající pěny, ve srovnání s takovými konvenčními polopevnými přípravky jako jsou masti nebo gely. Většího zlepšení se sice dosáhlo při zkoušení pěnových koncentrátů, ty však nemají žádný praktický význam.

Zejména lze konstatovat, že při žádném z experimentů, který byl publikován těmito autory, nedošlo k podstatnému zvýšení absorpční schopnosti v období, které bezprostředně následuje po podání zkoušeného přípravku. Tak například křivky, charakterizující zblednutí pokožky, které jsou uvedeny na obr. 1 na straně 100 této publikace, mají v podstatě stejný profil u přípravků všech různých typů. Maximální absorpční schopnost, měřená na základě odpovědi pokožky, která je zřejmá z jejího zblednutí, se dostavuje přibližně 15 hodin po podání.

Naproti tomu přednostní rychle se rozpadající pěny s obsahem BPAA podle tohoto vynálezu vykazují maximální zvýšení absorpční schopnosti ve srovnání s ekvivalentním gelem na bázi BPAA v průběhu prvních dvou nebo tří hodin po podání. Tuto skutečnost dokládají zejména zkoušky prováděné "in vivo" na králících, které jsou popsány v dále uvedeném příkladu 5.

Ačkoliv se předpokládá, že odborníci v oboru přípravy aerosolových přípravků jsou schopni snadno rozlišit rychle se rozpadající pěnu od jiné běžné pěny, aby se zabránilo pochybnostem, rozumí se pod rychle se rozpadající pěnou pěna, jejíž dvougramový vzorek se úplně rozpadne do 5 minut (přednostně do 3 minut) na vodorovné dlaždičce, udržované při teplotě 37 °C.

Vynález je tedy založen na objevu, že BPAA se absorbuje pokožkou z rychle se rozpadající pěny překvapivě rychlým způsobem, což umožňuje používat tuto pěnu jako výrobek, který se snadno aplikuje z vhodného tlakového aerosolového balení a pomocí něhož lze dosáhnout rychlé úlevy od bolestí, které jsou způsobeny zánětem.

Jako nosiče se ve farmaceutickém přípravku podle vynálezu používá takových látek, které vykazují schopnost tvorby rychle se rozpadající pěny při vypuštění přípravku ze zásobníku, v němž je za tlaku uchováván.

Rychle se rozpadající pěnové systémy, které jsou v současné době k dispozici, obvykle obsahují vodně-ethanolový základ s vysokou koncentrací alkoholu, aerosolový hnací plyn a speciálně zvolenou povrchově aktivní látku. Tato povrchově aktivní látka se při vypuštění pěny nejprve vysráží z vodně-alkoholického roztoku

v důsledku odpaření hnacího plynu, přičemž dochází ke stabilizaci pěny, potom se však znovu rozpustí v rozpouštědlové bázi, když je pěna podrobena zahřátí a/nebo působení smykových sil. Aby se získal takový rychle se rozpadající pěnový přípravek, je nutno vzájemný poměr těchto 4 složek, t.j. vody, ethanolu, povrchově aktivní látky a hnacího plynu, regulovat v poměrně úzkých mezích. Stejně důležitý je výběr vhodné povrchově aktivní látky. Podrobná diskuse vlastností vodně-alkoholových aerosolových pěnových systémů je uvedena v publikacích Paul A. Sanderse v Drug and Cosmetic Industry, 99 (2), str. 56 až 154 (1966) a 99 (3), str. 56 až 154 (1966).

Jako povrchově aktivní látky pro použití v rychle se rozpadajících pěnách podle tohoto vynálezu je možno uvést ethoxylované stearylalkoholy, které jsou na trhu k dostání pod označením Polawax A31 a Brij 72. Tyto povrchově aktivní látky jsou zvláště vhodné.

Z ekologických důvodů se jako hnacím plynům (propelentům) dává přednost uhlovodíkovým látkám, jako je například směs propanu, n-butanu a isobutanu.

Koncentrace BPAA ve farmaceutickém přípravku podle vynálezu nemá rozhodující důležitost a je omezena pouze rozpustností BPAA v nosiči. Obvykle však je BPAA přítomna v množství v rozmezí od 0,1 do 20 % hmotnostních. Je skutečně výhodné, že podle vynálezu je možné připravit topický přípravek na bázi BPAA s poměrně vysokým obsahem účinné složky (t.j. nad asi 5 % hmotnostních), čímž se potenciálně otevírá možnost jeho použití při dalších aplikacích, například při léčení osteoarthritis. Naproti tomu u běžných gelových přípravků nemůže koncentrace BPAA překročit přibližně 5 % hmotnostních.

Aby se zajistilo, že BPAA, je úplně rozpuštěna v nosiči, přednostně se účinné přísady používá buď ve formě předem vytvořené soli nebo, což je výhodnější, k přípravku se přidává vhodná báze, aby rozpustná sůl BPAA vznikla in situ. Jako vhodné báze je možno uvést ethanolamin, diethanolamin, diisopropanolamin, triethanolamin, TRIS (t.j. 2-amino-2-(hydroxymethyl)propan-1,3-diol) a určité aminokyseliny. Často se dává přednost ethanolaminu.

Do přípravku se popřípadě mohou přidávat i jiné přísady, jako jsou změkčující činidla (emollientní činidla) pro zlepšení pocitu na pokožce, činidla zvyšující hydrataci pokožky, látky zvyšující absorpci a vůně.

Při výrobě přípravku podle tohoto vynálezu se přednostně postupuje tak, že se nejprve vyrobí alkoholický koncentrát rozpouštěním povrchově aktivní látky, BPAA, báze, jako ethanolaminu a jakýchkoliv případných přísad v ethanolu. Takto získaný koncentrát a předem navážené množství přečištěné vody se potom odděleně uvede do otevřeného aerosolového zásobníku, který se potom uzavře namontováním spouštěcího ventilu. Prostřednictvím spouštěcího ventilu se do aerosolové nádoby nakonec uvede zvolený hnací plyn.

Obvykle není nutné provádět nějaká zvláštní opatření za účelem sterilizace přípravku podle vynálezu, poněvadž tyto přípravky

se obvykle neaplikují na poraněnou pokožku.

Pro výrobu aerosolových přípravků podle tohoto vynálezu je možno použít jakýchkoliv aerosolových zásobníků. Jelikož je však BPAA kyselina, dává se přednost tomu, aby byla případně použitá plechovka opatřena uvnitř vhodným povlakem, jako například lakovým povlakem, pro zabránění korozi.

Přípravky podle vynálezu vykazují kromě vysoké počáteční rychlosti absorpce BPAA a schopnosti pojmout vysokou koncentraci účinné přísady, jak to bylo uvedeno výše, ještě řadu dalších výhod. Tak je možno přípravky podle vynálezu snadno a přímo aplikovat na postiženou část pacientova těla a po nanesení pěna nestéká, jako je tomu u kapalných přípravků. Dávkování je možno přibližně regulovat podle velikosti uvolněného pěnového alikvotu, nebo je možno opatřit aerosolové nádoby spouštěcím ventilem, který uvolňuje přesněji předem určené množství pěny. Konečně, poněvadž se přípravky podle vynálezu udržují za tlaku, nehrozí nebezpečí zavlečení nečistot.

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

Příklady provedení vynálezu

P ř í k l a d 1

Dále uvedeným způsobem se vyrobí přípravek, obsahující 3,17 % hmotnostního BPAA jako účinné složky v nosiči pro rychle se rozpadající pěnu:

Do vhodné čisté a suché nádoby se uvede 33,3 g povrchové aktivní látky Polawax A31 a 534 g ethanolu. Obsah nádoby se při teplotě 15 až 25 °C míchá tak dlouho, dokud se Polawax úplně nerozpustí a nevznikne čirý roztok. Rztok se udržuje při teplotě 15 až 25 °C, přidá se k němu 9,6 g ethanolaminu (BP) a 50,0 g emollientní látky Softigen 767, načež se v míchání pokračuje tak dlouho, dokud se také tyto látky nerozpustí. Příprava alkoholického koncentrátu se dokončí vmícháním 33,3 g BPAA. Směs se míchá tak dlouho, dokud není roztok znovu čirý.

Do oddělené nádoby se naváží 333,6 g přečištěné vody (BP). Alkoholický koncentrát a voda se potom převedou do 80-ti gramové pocínované aerosolové plechovky s lakovaným vnitřním povrchem. Potom se k plechovce přimontuje spouštěcí ventil a plechovka se uzavře obrubováním. Nakonec se do plechovky uvede 5 % hmotnostních hnacího plynu butan 40 prostřednictvím spouštěcího ventilu. Butan 40 obsahuje 54 % butanu, 22 % propanu a 24 % isobutanu (všechna procenta jsou hmotnostní).

Výsledný natlakovaný přípravek má složení uvedené v následující tabulce:

složka	procenta hmotnostní
BPAA	3,3 ¹
ethanolamin	0,96
ethanol	53,4
voda	33,3
Polawax A31 ²	3,97
Softigen 767 ³	5,0

¹ Za předpokladu, že obsah hnacího plynu v pění je 5 % hmotnostních, bude každý gram vypuštěné pěny obsahovat přibližně 3,2 % hmotnostního BPAA.

² Polawax A31 je povrchově aktivní látka, tvořená ethoxylovaným stearylalkoholem.

³ Softigen 767 je emollientní látka, která je tvořena vodorozpustnou směsí parciálních glyceridů přírodních nasycených mastných kyselin rostlinného původu, obsahujících 8 až 12 atomů uhlíku se zabudovaným ethylenoxidem.

Po vypuštění z tlakové aerosolové plechovky vznikne pěna, která se rozpadne do 60 sekund po aplikaci na povrch pokožky.

P ř í k l a d 2

Podobným způsobem jako v příkladu 1 se vyrobí natlakovaný přípravek, pouze s tím rozdílem, že se jako hnacího plynu použije 10 % hmotnostních chlorfluorovaného uhlovodíku (CFC 12 : 114, 40 : 60).

Pěna, vzniklá z tohoto přípravku, se při 37 °C rozpadne do asi 60 sekund.

Přípravek podle tohoto příkladu s obsahem CFC je sice plně uspokojivý z hlediska jeho terapeutických vlastností, nicméně se mu dává menší přednost než přípravku podle příkladu 1 s ohledem na poškození životního prostředí, které způsobují látky typu CFC (freony).

P ř í k l a d 3

Provede se zkouška "in vitro", za účelem stanovení rychlosti transportu BPAA přes vyříznutou myší kůži, zbavenou srsti. Při této zkoušce difuze se používá a) pěnového přípravku podle vynálezu o koncentraci BPAA 3 % hmotnostní a b) gelového přípravku o koncentraci BPAA 3 % hmotnostní.

Každý kousek kůže se upevní do držáku tak, aby byla v každém případě k dispozici stejná povrchová plocha. Kůže a držák se pevně přisvorkují ke skleněné difuzní cele. Difuzní cela se naplní 10 ml roztoku chloridu sodného o koncentraci 90 g/l, který obsahuje 0,02 g/l chloridu rtuťnatého jako konzervační látky. Dává se pozor na to, aby byl roztok plně ve styku s úsekem kůže a aby nebyly přítomny žádné vzduchové bubliny.

Do jímky držáku kůže se vloží známá dávka přípravku na bázi

BPAA, který má být studován, tak, aby byla ve styku s vrchním povrchem kůže. Pro aplikaci dostatečné dávky pěny je zapotřebí pěnu před napipetováním roztoku do jímky nechat nejprve rozpadnout.

Jímka se uzavře před atmosférou tím, že se zakryje mikroskopickým skličkem, opatřeným vrstvou tuku. Vzorková část difuzní cely se uzavře proužkem parafilmu (parafinový vosk).

Pokus se provádí v sušárně, nastavené na teplotu 32 °C.

Vzorky ze všech cel se odebírají ve 24 hodinových intervalech. Bočním ramenem se odtáhne 1 ml přijímacího roztoku a přefiltruje se přes filtr s póry 0,45 µm. Odstraněný vzorek se nahradí 1 ml čerstvé přijímací (receptorové) fáze.

Zkoušení vzorků se provádí vysoce účinnou kapalinovou chromatografií (HPLC) za použití mobilní fáze (přefiltrované přes filtr s póry o průměru 0,45 µm), která se skládá z 55 % pufru a 45 % methanolu. Použitý pufr obsahuje 7,48 g dihydrogenortofosforečnanu draselného, 1,54 g hydroxidu sodného a destilovanou vodu do celkového objemu pufru 2 000 ml.

Průtok mobilní fáze je 1 ml/min a jako náplně kolony se používá náplně "Partisil" - 10 ODS (která se skládá z kuliček oxidu křemičitého o průměru 10 µm, na nichž jsou zakotveny oktadecylsilanové skupiny. Kolona je dlouhá 12 cm a její vnitřní průměr je 4,6 mm. Detekce se provádí při vlnové délce 254 nm. Ředění vzorku se provádí mobilní fází v množství 0,4 až 10 ml. (Vzorky gelu po 24 hodinách se zkoušejí bez zředění.)

Složení zkoušeného pěnového a gelového přípravku je uvedeno v následující tabulce I. Zkoušená pěna se připraví podobným způsobem, jaký je popsán v příkladu 1.

Množství BPAA, které difuzí přešlo přes kůži, se vyjádří jako procentní podíl dávky, která byla původně aplikována. Výsledky jsou grafickou formou zpracovány na obr. 1.

T a b u l k a I

Typ přípravku	Složka	Obsah (% hmotnostní)
1. pěna na bázi BPAA	BPAA	3,333
	ethanolamin	0,959
	ethanol BP 96%	53,391
	voda	33,357
	Polawax 31	3,960
	Softigen 767	5,000
	butan 40	5,000

tabulka 1 - pokračování

Typ přípravku	Složka	Obsah (% hmotnostní)
2. gel na bázi BPAA	BPAA	3,00
	Carbopol 940 ¹	1,00
	diisopropylamin (90% roztok)	3,78
	ethanol BP 96%	30,79
	přečištěná voda	61,43

¹ karboxypolymethylen

Z grafu na obr. 1 je zřejmé, že v případě pěny na bázi BPAA je počáteční rychlost difuze podstatně vyšší než v případě gelu na bázi BPAA. Tak například je možno si všimnout, že po jednom dni z pěny přešlo přes kůži 10 % celkové dávky, zatímco u gelového přípravku se této úrovně nedosáhne dříve než po asi 4 dnech.

P ř í k l a d 4

Při tomto pokusu se porovnávají permeační vlastnosti BPAA v případě 3% pěnového přípravku a 3% gelového přípravku. Pěnový a gelový přípravek má stejné složení, jako je složení, uvedené v příkladu 3. Gel se aplikuje v té formě, v jaké byl připraven, zatímco pěna se vypustí do skleněné nádoby, která se uzavře a zahřeje na 37 °C, aby se před nanášením pěna rozpadla.

Zvolí se vhodné vzorky lidské břišní pokožky, získané post-mortem, které byly udržovány ve zmrazeném stavu při -24 °C. Membrány o plné tloušťce se vyrobí zasvorkováním mírně roztáté kůže mezi dvě kovové desky (do plochy), načež se celý útvar umístí na 2 hodiny do mrazáku o teplotě -24 °C, aby se kůže znovu zmrazila. Potom se vrchní deska odstraní a epidermální povrch kůže se nechá mírně roztát, dokud není právě pohyblivý na dotek. Pomocí zařízení Davies Dermatone 7 (Duplex Electro Dermatome) se vyřízne vrstva o tloušťce 430 μm ± 5 %. Tato dermatomovaná vrstva se skládá z epidermis a určitého množství dermální tkáně.

Membrány, vyrobené shora uvedeným způsobem (F-71yr, M-64, F-52, M-53, F-87), se rozdělí tak, aby se získaly srovnatelné vzorky pro difuzní pokusy jednak s pěnovým, a jednak s gelovým přípravkem. Membrány se nechají přes noc hydratovat máčením v roztoku 0,001 % chloridu rtuťnatého ve fyziologickém solném roztoku a potom se zamontují do skleněných difuzních cel o průměru 16 mm za vzniku difuzní oblasti 2 cm². Do donorního a receptorového oddělení každé cely se umístí přijímací (receptorový) roztok, oddělení se zakryjí a potom se cely umístí do vodní lázně tak, aby receptorové oddělení bylo udržováno při teplotě 37 °C a donorní oddělení při 22 °C (regulovaná teplota místnosti). Pro úplnou hydrataci membrány postačuje doba 3 dnů.

Na závěr hydratační periody se z donorního oddělení odstraní receptorový roztok a membrány se osuší papírovou tkaninou. Do donorního oddělení každé cely se umístí nekonečná dávka léčiva (v praxi přibližně 1 ml příslušného přípravku) a provede se okluze pomocí hodinového sklička, namaštěného silikonovým tukem.

V čase 0 a potom v pravidelných intervalech v průběhu 3 dnů se odebírají 1 ml vzorky pomocí pipety s posunem vzduchu. Po odběru vzorků se do každé cely umístí ekvivalentní množství náhradního receptorového roztoku. Analýza všech vzorků se provádí pomocí HPLC.

Střední tok (za použití 6 cel) v případě rychle se rozpadajícího pěnového přípravku je v průběhu prvních 24 hodin po aplikaci $43,3 \pm 4,4 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$. Odpovídající hodnota v případě gelového přípravku je pouze $15,1 \pm 4,0 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$, tj. je nižší než polovina hodnoty, které se dosáhne za použití pěny.

P ř í k l a d 5

Při tomto pokusu se měří koncentrace BPAA v séru po jedné topické aplikaci na kůži králíka za použití 3% gelového přípravku a 10% pěnového přípravku.

Gelový přípravek na bázi BPAA, kterého se v tomto příkladu používá, má stejné složení, jako přípravek, použitý v příkladu 3. Pěna na bázi BPAA má následující složení:

Složka	Obsah v pění (% hmotnostní)
BPAA	10,05
diisopropanolamin	6,22
ethanol 96%	43,20
přečištěná voda	26,95
Polawax A31	3,56
	<hr/>
	90,00
chlorfluoruhlovodíkový hnací plyn	10,00
	<hr/>
	100,00

Samice novozélandského bílého králíka (18) se podle náhodného klíče přidělí do jedné ze tří skupin, z nichž každá obsahuje 6 zvířat. Jeden den před dávkováním účinných látek se králíkům nůžkami sestřihne srst uprostřed zad v ploše o něco větší než 5 . 10 cm. Bezprostředně před dávkováním se zvířata zvaží a z ušní vény se jim odeberou krevní vzorky do ploché zkumavky. Podaná dávka BPAA je přibližně 30 mg (navážení se provádí přesně) bez ohledu na typ použitého přípravku. Jak gel, tak pěna se nanáší špachtlí a mírně se vetřou. Po aplikaci dávky se místo aplikace zakryje kouskem hliníkové fólie, která se udržuje na místě pomocí elastického adhezivního obvazu. Krevní vzorky se odebírají v intervalech 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24 a 48 hodin po aplikaci dávky.

Po odběru se obsah krevních zkumavek promíchá a nechá stát 15 minut při teplotě místnosti, dalších 15 minut při teplotě 0 až 4 °C a potom se vzorky 15 minut odštěďují při teplotě 0 až 4 °C při frekvenci otáčení $1\ 800 \text{ min}^{-1}$. Sérum se odebere Pasteurovou

pipetou a zmrazí při $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Výsledky jsou graficky znázorněny na obr. 2 a jsou korigovány s ohledem na velikost dávky.

Z obr. 2 je zřejmé, že hladina BPAA v séru je zpočátku dramaticky vyšší v případě použití pěnového přípravku. Tato hladina je také 3 x vyšší po dvou až třech hodinách po podání.

Po asi 8 hodinách však není žádný podstatný rozdíl v hladinách BPAA v séru mezi oběma použitými přípravky.

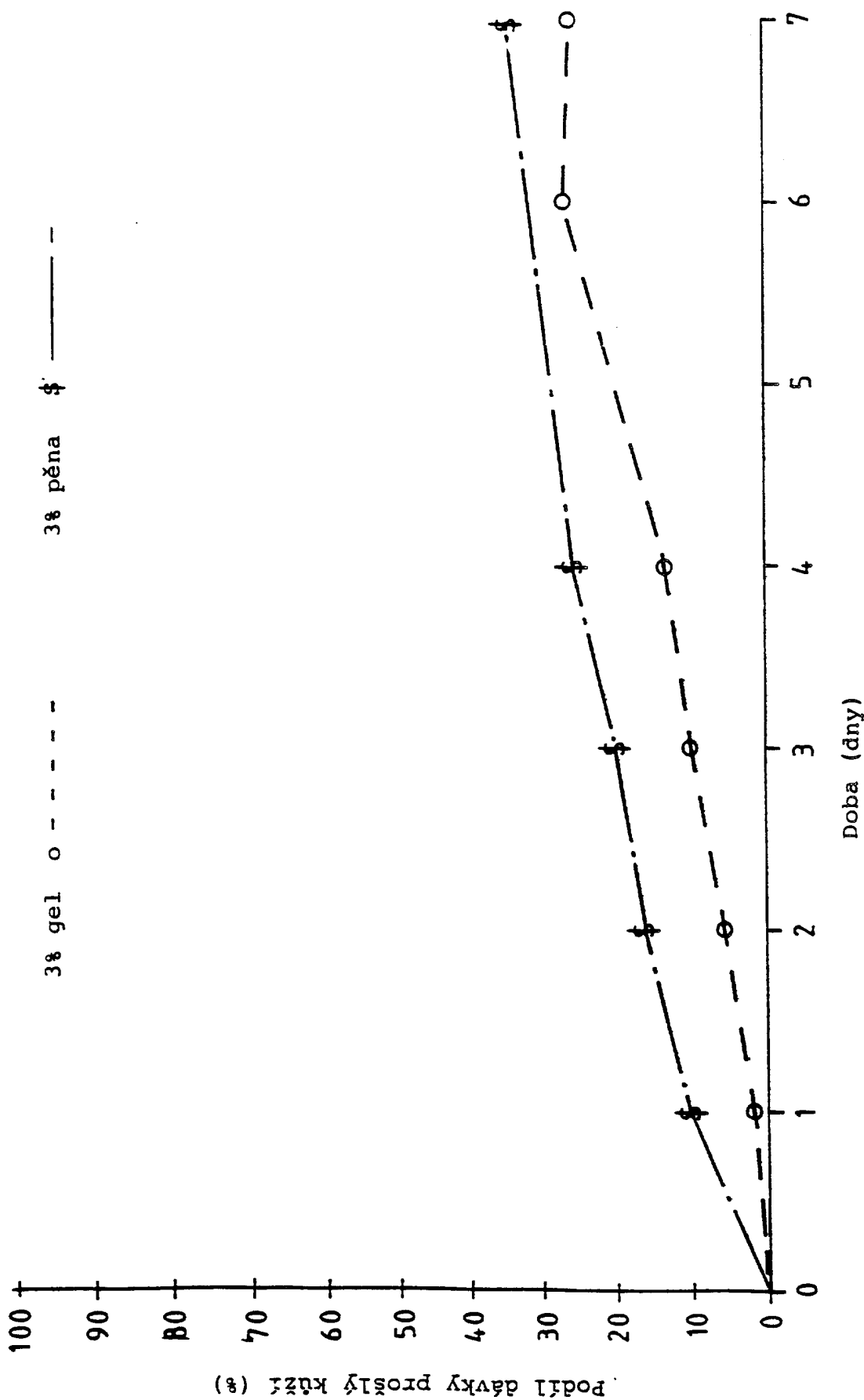
P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Farmaceutický přípravek pro topickou aplikaci ve formě aerosolové pěny, v y z n a č u j í c í s e t í m, že je tvořen za tlaku udržovanou směsí, obsahující 4-bifenylyloctovou kyselinu nebo její farmaceuticky vhodnou sůl nebo ester v množství v rozmezí od 0,1 do 20 % hmotnostních, vztaženo na volnou kyselinu, a nosič, zahrnující vodu, ethanol, aerosolový hnací plyn a povrchově aktivní látku, kterou je ethoxylovaný stearylalkohol, přičemž vzájemný poměr složek nosiče je takový, že nosič je schopen vytvořit rychle se rozpadající pěnu.
2. Farmaceutický přípravek podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje 1,0 až 4,0 % hmotnostního 4-bifenylyloctové kyseliny nebo její farmaceuticky vhodné soli nebo esteru, vztaženo na volnou kyselinu.
3. Farmaceutický přípravek podle nároku 1 nebo 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje farmaceuticky vhodnou sůl 4-bifenylyloctové kyseliny.
4. Farmaceutický přípravek podle nároku 3, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako farmaceuticky vhodnou sůl 4-bifenylyloctové kyseliny obsahuje sůl 4-bifenylyloctové kyseliny s ethanolaminem.
5. Farmaceutický přípravek podle některého z nároků 1 až 4, v y z n a č u j í c í s e t í m, že má podobu aerosolového balení.

2 výkresy

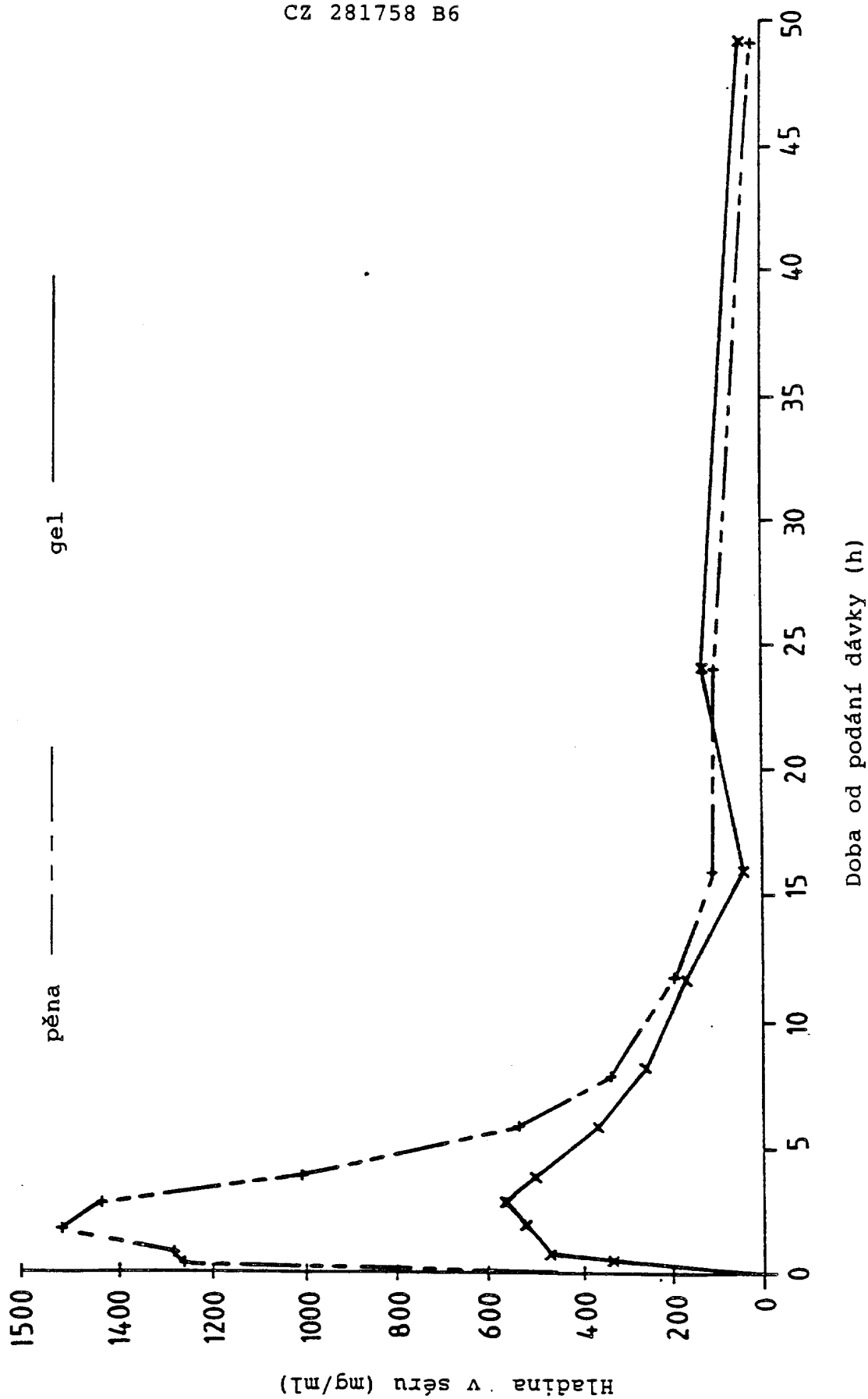
Obr. 1

Difuze BPAA přes myší kůži zbavenou srsti



Obr. 2

Hladina BPAA v séru králíka po topickém podání (opravená s ohledem na použitou dávku)



Konec dokumentu