

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2003 - 1491

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **28.11.2001**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **28.11.2000**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/0029018**

(33) Země priority: **GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14.01.2004**

(Věstník č. 1/2004)

(86) PCT číslo: **PCT/GB01/05257**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO02/043739**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/70

A 61 P 17/00

(71) Přihlašovatel:

KANFORD B. V., Rotterdam, NL;

(72) Původce:

Kanis Rebecca Louise, Galashiels, GB;

McDonagh Emma Louise, Galashiels, GB;

(74) Zástupce:

PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1, Praha 4,
14000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Dermatologický přípravek

(57) Anotace:

Předmětem řešení je vodný prostředek pro místní aplikaci, který obsahuje ekvimolární množství fosfátu klindamycinu a vodorozpustné zinečnaté soli pro použití při léčbě dermatóz, například acne vulgaris. Dále je předmětem řešení postup přípravy takovéto farmakologické formulace.

CZ 2003 - 1491 A3



2007-1497

Dermatologické prostředky

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká dermatologických formulací obsahujících klindamycin a zinek, zejména pro léčbu akné nebo růžovky, způsobů léčby dermatóz těmito formulacemi a způsobů přípravy takových formulací.

Dosavadní stav techniky

Acne vulgaris je běžný chorobný stav pokožky, o kterém se udává, že postihuje až 85 % dospívajících. Patologie tohoto stavu není úplně objasněna, ale zdá se, že je spojena s místním metabolismem pohlavních hormonů během dospívání. Ten stimuluje vzrůst velikosti mazových žláz, což má zpětně za následek tvorbu nadměrného množství mazu. Ten je bohatý na lipidy a představuje tak ideální prostředí pro růst *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*).

Komeocyty zůstávající ve folikulárním kanálku v přítomnosti *P. acnes* ucpávají folikuly za tvorby hyperkeratické zátky (mikrokomedonu), která se často a progresivně zvětšuje za vzniku klinicky pozorovatelného komedonu, tedy nezánettivé chorobné změny, která je pro akné charakteristická (s bílými nebo černými hlavičkami).

Za přítomnosti dostatku lipidů po vzniku mikrokomedonu představují anaerobní podmínky uvnitř folikulu ideální prostředí pro rychlé množení *P. acnes*. Metabolity této bakterie pak mohou difundovat do škáry, čímž vyvolávají zánětlivou odezvu zprostředkovanou T-buňkami/pomocnými buňkami. To se může dále zhoršit prasknutím kanálku a rozmnožením jistých druhů *Micrococcaceae*.

Sama o sobě není akné vážným stavem. Obecně však vyvolává odmítání postiženého jedince v jeho sociálním prostředí, což může vést k vážným psychosociálním problémům. Proto existuje velká poptávka po nalezení účinné léčby.

Existují různé způsoby léčby akné, ale ty jsou všeobecně nespolehlivé.

Pro léčbu akné se používá omezený počet druhů antibiotik. U středně těžkých až velmi těžkých případů může být vhodná orální léčba, a tehdy se předepisuje tetracyklin, minocyklin, doxycyklin a erythromycin.

U mírných až středně těžkých případů akné se přednostně léčí prostředky pro místní aplikaci. Dříve se používal benzoylperoxid, ale později se začaly běžněji používat formulace



obsahující erythromycin nebo klindamycin. Je prokázáno, že každá z těchto sloučenin, je-li používána samostatně, je schopna zmenšit zánětlivé léze o 50 až 60 %.

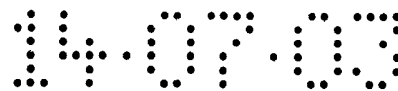
Zineryt[®] obsahuje 4 % erythromycinu a 1,2 % octanu zinečnatého. Studie ukazují, že tato formulace má o 10 % vyšší účinnost než samotný 2% erythromycin, a stala se tudíž oblíbeným léčivem. Zineryt[®] však musí být namíchan lékárníkem vždy čerstvý a při laboratorní teplotě má skladovací dobu pět týdnů. Kromě toho je to tekutý preparát, který obsahuje alkoholový nosič. Nejenže jsou tedy problémy s aplikací na pokožku, ale alkohol je také vysušující činidlo, pokud se používá jako hlavní nosič.

Patent EP-A-506207, udělený firmě Access Pharmaceuticals, popisuje přípravu místního farmaceutického prostředku obsahujícího vodorozpustné sloučeniny zinku a farmakologicky aktivní činidla včetně – mezi jinými – linkomycinů jako antibakteriálních látek. Odděleně jsou popisovány také sloučeniny pro léčbu akné. Tento dokument nepopisuje deriváty farmakologicky aktivních sloučenin, ani nevysvětluje žádný konkrétní aspekt interakce se zinkem, který je přítomen proto, aby v pokožce vytvořil rezervoárový účinek. Výsledkem je snížení celkového transdermálního toku aktivního činidla, ale současně zvýšení počátečního vstřebání činidla do šikry, kde je toto činidlo – ve spojení se zinkem – zadržováno ve formě rezervoáru.

Fosfát klindamycinu je znám jako antibiotikum, účinné při léčbě akné. Na rozdíl od erythromycinu není při této indikaci vhodné pro systémové podávání, ale je užitečné proto, že představuje látku odlišnou od erythromycinu, což napomáhá zabránit růstu bakterií resistantních vůči erythromycinu.

Pro topický klindamycin (Cleocin TO Topical Lotion) bylo prokázáno, že je bezpečnou a účinnou alternativou k orální tetracyklinové terapii, když byl aplikován dvakrát denně po dobu 12 týdnů 43 pacientům s rosaceou (růžovkou) [Wilkin et al., Treatment of rosacea: topical clindamycin versus oral tetracycline, *Int. J. Dermatol.* **32**, 65-67 (1993).] Odhlédneme-li od této studie, pak v oblasti použití topického klindamycinu k léčbě růžovky byl zaznamenán malý pokrok.

Patent US-A-4,621,075, udělený Fawzimu, popisuje kombinace fosfátu klindamycinu a octanu zinečnatého v nevodném, farmaceuticky snášitelném topickém nosiči. Formulace mohou obsahovat až 5 % vody, aniž by byly pozorovány negativní účinky na tvorbu žádoucího gelu, třebaže nejsou uváděny žádné příklady vodu obsahujících formulací. Jako složka tohoto nosiče je požadován diisopropylsebakát, další složkou je s výhodou ethanol. Popisované formulace musí být schopny gelovat, a je konkrétně ukázáno, že směs o molárním poměru 1:1



negeluje. V této formulaci působí diisopropylsebakát jako činidlo, usnadňující pronikání pokožkou.

Formulace podle patentu US-A-4,621,075 jsou na omak velmi olejovité, netvoří čiré roztoky a v konečné formulaci zůstávají suspendovány velké nerozpuštěné částice. Takovéto formulace nejsou pro léčbu akné ideální – jednak kvůli mastnému charakteru léčené pokožky, jednak kvůli pro přítomnost nadbytku ethanolu ve formulaci. Nejenže je nepravděpodobné, že by taková mastná formulace byla pacientem dobře snášena, ale je také nevhodná pro léčbu akné. Velká množství ethanolu v této nestálé formulaci se rychle vypařují a zanechávají silný olejovitý nebo suchý odparek, což v procesu léčby způsobuje vypadávání fosfátu klindamycinu z roztoku a vysoušení pokožky, a tím další posilování mastičního účinku a zábrany transdermální adsorpce. Patent WO 97/15282 popisuje léčbu dermatologických poruch s použitím tří známých typů činidel pro léčbu akné: antimikrobiálního činidla, α - nebo β -hydroxykyseliny a sloučeniny zinku.

Podstata vynálezu

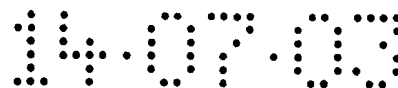
Zjistili jsme překvapivou skutečnost, že stabilizované vodné preparáty soli zinku a fosfátu klindamycinu tvoří polymer s vysokou molární hmotností, který, zdá se, není pokožkou vstřebáván, čímž se dále snižuje transdermální tok, a který musí být aplikován pouze jednou denně, oproti jiným klindamycinovým produktům na trhu, které vyžadují aplikaci dvakrát denně.

V prvním aspektu se tedy předkládaný vynález týká vodného prostředku neboli formulace pro topickou aplikaci, kdy tento prostředek se v podstatě skládá z ekvimolárních množství fosfátu klindamycinu a vodorozpustné zinečnaté soli pro použití při léčbě dermatóz.

Například v patentu US-A-4,621,075 se uvádí, že přítomnost vody brání tvorbě žádoucího gelu, přičemž složky prostředku prostě přecházejí do roztoku bez gelace.

My jsme zjistili, že je možné vytvořit gel fosfátu klindamycinu se zinečnatými solemi i v přítomnosti vody, ze předpokladu, že se použije v podstatě neutrální vodný preparát fosfátu klindamycinu. Vodné roztoky fosfátu klindamycinu nevznikají snadno. Jestliže je ke směsi fosfátu klindamycinu a nějakého rozpouštědla přidán alkalický roztok v takovém množství, kterým je preparát neutralizován nebo dokonce mírně zalkalizován, pak se přidavkem zinečnaté soli vytvoří gel snadno. Tyto gely mají lepší vlastnosti než gely popsané v patentu US-A-4,621,075.

Ve výhodném provedení mají tedy prostředky podle předkládaného vynálezu v podstatě neutrální pH.



Hodnoty pH pro tvorbu gelu jsou s výhodou v podstatě neutrální, přednostně mezi 5,5 a 8,0, nejlépe pak mezi 7 a 7,5, kde tvorba gelu je obecně optimální. Jakmile se gel jednou vytvoří, může být pH měněno v rozsahu neutrálních hodnot pH, tedy mezi 5,5 a 8,0, aniž by docházelo k rozkladu. Tak například původní gel může být dále ředěn dalšími složkami, případně i značně, jak je uváděno dále, což může vést ke změně pH. Kromě toho může tvorba gelu vést k poklesu pH, jak je popsáno níže. Za předpokladu, že takovéto změny nepřekročí meze výše uvedeného rozsahu, však budou prostředky obecně stabilní.

Formulace podle patentu US-A-4,621,075 nemají žádné pH, protože jsou nevodné, takže nejsou schopny zajistit stabilitu gelotvorného prostředí ve smyslu předkládaného vynálezu.

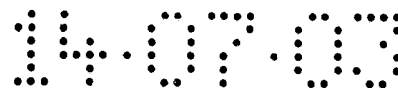
Jak je uvedeno výše, optimální hodnota pH pro tvorbu polymeru na bázi zinečnaté soli a fosfátu klindamycinu je kolem 7. Fosfát klindamycinu je zwitteriontová sloučenina, a při $\text{pH} = 7$ je fosfátová skupina do značné míry deprotonizována, zatímco terciární aminová skupina je v podstatě protonizována. Fosfátová skupina je tak schopna tvořit komplex se zinečnatými ionty zinečnaté soli. Vzrůst nebo pokles hodnoty pH nad nebo pod mezní hodnoty dané uvedeným rozsahem vede obecně ke tvorbě jiných látek a tím snižuje farmakologickou účinnost prostředku.

Aniž bychom podávali teoretické vysvětlení, zjistili jsme, že tento polymer s vysokou molární hmotností, jehož části jsou vázány elektrostaticky, se tvoří v podstatě neutrálních vodných preparátech fosfátu klindamycinu a zinečnaté soli. Tyto polymery je přednostně tvoří tehdy, když molární množství zinečnaté soli a molární množství fosfátu klindamycinu jsou stejná. Polymer vzniká i tehdy, když tato množství nejsou ekvimolární, ale vlastnosti takto vzniklé formulace mohou být ovlivněny přítomností té složky, která je v nadbytku. To platí méně pro nadbytek zinečnaté soli a více pro případ, kdy množství zinečnaté soli je menší než ekvimolární – tehdy jakýkoliv gel má sklon k řidnutí.

Polymer vytvořený ze zinečnaté soli a fosfátu klindamycinu nejeví tendenci procházet pokožkou a je pravděpodobné, že zůstane uložen na nejvrchnější rohové vrstvě pokožky. To může být způsobeno povahou samotného polymeru, ale zjistili jsme také, že při použití celulósových membrán *in vitro* zvýšené koncentrace zinečnaté soli dále snižují schopnost fosfátu klindamycinu pronikat pokožkou.

Je-li fosfát klindamycinu nebo jeho komplex se zinečnatou solí aplikován na pokožku, rychle se adsorbuje na nejvrchnější rohovou vrstvu pokožky, místo aby se absorboval do šikry, jak bylo dříve pozorováno v tomto oboru pro formulace obsahující zinek.

Konkrétněji, jestliže jsou na pokožku za řízených podmínek aplikovány formulace podle dosavadního stavu techniky, jako je Dalacin[®] T, kdy určitá část fosfátu klindamycinu proniká do



škáry a do plazmy, většina fosfátu klindamycinu zůstává na povrchu pokožky a lze ji získat zpět setřením. Oproti tomu množství fosfátu klindamycinu, který lze získat z pokožky, klesne 48 hodin po aplikaci formulace podle předkládaného vynálezu až o 50 %. Zatímco u Dalacinu® T lze fosfát klindamycinu detegovat jak ve škáře, tak i v plazmě, formulace podle předkládaného vynálezu nevykazují ve škáře žádný přítomný fosfát klindamycinu nebo jen málo a v plazmě jeho podstatně snížené koncentrace.

Formulace podle předkládaného vynálezu jsou tedy výhodnější než prostředky podle dosavadního stavu techniky v několika ohledech. Vodný charakter formulace zabraňuje pokožce vyschnout, což je jinak běžný problém pozorovaný u formulací obsahujících nadbytek ethanolu. Zatímco rezervoárový účinek má sůl zinku i zde, podobně jako u dosavadního stavu techniky, slouží navíc k vázání fosfátu klindamycinu ve formě polymeru, takže použití formulací podle předkládaného vynálezu má za následek zanedbatelné systémové koncentrace fosfátu klindamycinu. Dále, místo aby byl klindamycin exponován na povrchu pokožky, je rychle absorbován nebo adsorbován do povrchových vrstev pokožky, čímž se zabrání jeho smytí. To je zvláště užitečné, protože to napodobuje účinek aplikace mnohem vyšších koncentrací klindamycinu, aniž by docházelo k doprovodnému riziku zvýšení systémových hladin. Kromě toho, formulace podle předkládaného vynálezu jsou při použití příjemné a jsou vhodně sestaveny tak, aby mohly být aplikovány například ze stlačitelné tuby nebo lahve, oproti formulacím podle patentu US-A-4,621,075, které mají sklon k nestabilitě.

Formulace podle předkládaného vynálezu obsahují polymer vytvořený ze zinečnaté soli a fosfátu klindamycinu, který je v dynamické rovnováze se svými konstitučními složkami. V každém okamžiku jsou tedy zinečnatá sůl i fosfát klindamycinu v preparátu identifikovatelné. Množství komplexu či polymeru se mění podle podmínek jak ve formulaci, tak i na pokožce. Aplikace formulace na pokožku slouží k přímému uložení fosfátu klindamycinu, ale zejména dochází k tomu, že polymer působí jako prostředek pomalého uvolňování, ukládající fosfát klindamycinu do pokožky. Existuje tedy jak bezprostřední, tak i dlouhodobé působení, což umožňuje, aby formulace podle předkládaného vynálezu mohla být aplikována pouze jednou denně při zachování téhož terapeutického účinku, jaký mají zavedené klindamycinové preparáty.

Koordinační komplex fosfátu klindamycinu a zinečnaté soli nezávisí na povaze aniontu této soli. Druh zinečnaté soli použité v předkládaném vynálezu tedy není pro účinek vynálezu kritický. Je však výhodné, aby vybraný anion byl v topických formulacích farmaceuticky snášitelný. Sůl je vybírána ze solí vhodných organických nebo anorganických kyselin a je s výhodou snadno rozpustná ve vodě nebo v rozpouštědlové směsi použité pro rozpuštění fosfátu klindamycinu.

Vhodné zinečnaté soli mohou být odvozeny jak od organických, tak i anorganických kyselin. Je-li zinečnatá sůl odvozena od organické kyseliny, pak je obecně výhodné, aby anion byl malý, snadno disociovatelný, jako je octan, propionát nebo pyruvát (pyrohroznan), přičemž přednost mají nasycené nižší alkanové kyseliny a jejich hydratované formy, zejména octan zinečnatý, nejlépe pak dihydrát octanu zinečnatého. Je výhodné, aby anion měl malý nebo žádný vliv na polymer, takže prvním požadavkem je, aby zinečnatá sůl byla schopna rychle poskytnout zinečnatý kation a aby anion nebránil tvorbě polymeru. Je také výhodné, aby anion byl farmaceuticky snášenlivý. Podobná úvaha platí i pro vybraný anorganický anion. Obecně jsou výhodné malé anionty, ale lze vybrat i větší anionty, mají-li terapeutickou aktivitu, jak je tomu například u organických aniontů. Obecně však lze říci, že přednost mají jednoduché anionty, jako jsou chloridy, přičemž jednoduché organické anionty jsou výhodnější než anorganické, jelikož ty první jsou snadněji rozpustné ve směsi voda/kosolvent.

Základním nástrojem pro stabilizaci formulací podle předkládaného vynálezu je řízení pH. Další způsoby zahrnují použití antikrystalizačních činidel, jako je propylenglykol, a zahušťovadla, jak bude uvedeno níže, jakož i zředňovadla a další látky, které nemají negativní účinek na konečnou formulaci, nebo které pro formulaci poskytují výhodu, jako je ethanol. Je výhodné, aby tyto dodatečné látky, pokud tvoří součást konečné formulace, byly farmaceuticky snášenlivé.

Ethanol (nebo jiné hydroxyskupinou substituované uhlovodíky) vhodně napomáhá rozpuštění fosfátu klindamycinu při počáteční tvorbě komplexu a je také vhodný při přípravě konečné formulace. Jak je uvedeno výše, fosfát klindamycinu je špatně rozpustný ve vodě, a ani v přítomnosti vhodné báze, jako je hydroxid sodný či draselný, není tato sloučenina snadno rozpustná. Z toho důvodu je vhodné použít kosolvent, jako je ethanol, aby se dosáhlo rozpuštění.

Je výhodné, aby potřebné množství kosolventu bylo odborníkem snadno stanovitelné. Obecně je vhodné jakékoliv množství kosolventu, které urychluje rozpouštění, ale je výhodné, aby jeho koncentrace nepřesáhla 70 hmot. %. Vhodné alkoholy jsou při laboratorní teplotě kapalné, a přednostně jsou to nižší alkanoly, jako ethanol a isopropanol. Výhodným kosolventem je ethanol, jelikož je farmaceuticky snášenlivý a snadno mísitelný s vodou. Lze však použít jakýkoliv farmaceuticky snášenlivý nevodný kosolvent, za předpokladu, že je snadno mísitelný s vodou.

Jelikož je obecně výhodné minimalizovat množství kosolventu, aby byly minimalizovány jeho nevýhody, ať již vnímané nebo ne, přednostně se používá méně než 50 hmot. % ethanolu, nejlépe méně než 25 hmot. %. Tvorba počátečního komplexu může vyžadovat až 60 hmot. % ethanolu, třebaže stejná množství vody a alkoholu jsou výhodná.

Je také výhodné, aby množství kosolventu bylo maximalizováno při tvorbě roztoku, a aby následovalo částečné nebo úplné odstranění tohoto kosolventu před přípravou konečné formulace. Konečnou formulací může být prostě komplexovaný, neutralizovaný fosfát klindamycinu se zinečnatou solí ve vodě a kosolventu nebo v samotné vodě po odstranění kosolventu. Ještě výhodnější je, aby konečná formulace obsahovala další složky, jako zředňovač a/nebo stabilizátory, jak je diskutováno dále.

Třebaže polymer, vzniklý jako koordinační komplex zinečnaté soli a fosfátu klindamycinu, tvoří ve vodném prostředí gel, je výhodné v topických formulacích použít nízké koncentrace fosfátu klindamycinu. Výhodný rozsah koncentrací je od 0,1 do 10 hmot. %, přednostně od 0,5 do 5 hmot. %, nejlépe od 1 do 2 hmot. %. Gel vzniklý interakcí fosfátu klindamycinu a zinečnaté soli není při těchto koncentracích příliš pevný, takže může být vhodné použít zahušťovač. Vhodná zahušťovač zahrnují oxid křemičitý, křemičitany, karbomery a celulózové deriváty, jako je hydroxymethylcelulosa, hydroxypropylcelulosa a hydroxyethylcelulosa, přičemž hydroxyethylcelulosa je běžně preferována. Lze použít i jakákoliv jiná zahušťovač, za předpokladu, že v podstatné míře nebrání tvorbě koordinačního komplexu zinečnaté soli a fosfátu klindamycinu a že jsou farmaceuticky snášitelná.

Pokud jsou takováto zahušťovač použita, je nutné, aby byla přítomna v množství dostatečném pro to, aby se zabránilo stékání gelu. Je-li to žádoucí, mohou být použita i větší množství než toto, aby se dosáhlo vhodné konsistence.

Jako zahušťovač nebo modifikátory konsistence je zvláště výhodné použít deriváty celulosy, protože ty mají schopnost zadržet vodu ve formulaci. Kromě toho spočívá jejich účinek na konečnou formulaci v modifikaci tokových charakteristik, jako je například pseudoplastický tok formulace, který formulaci propůjčuje příjemnou hmatovou strukturu a napomáhá při nanášení formulace.

Množství zahušťovač nebo jim příbuzných látek je s výhodou v rozsahu 0,2 až 8 hmot. % (i když účinnější gelační činidla mohou být použita i v nižších koncentracích, například 0,5 až 3 hmot. %), přednostně 0,7 až 2 hmot. %, nejlépe 0,8 až 1,5 hmot. %, zvláště v případě například celulózových derivátů.

Jako je zmíněno výše, hodnota pH výhodná pro tvorbu polymeru je 7. V předkládaném vynálezu je obecně dávana přednost tomu, že se nejprve připraví roztok nebo suspenze fosfátu klindamycinu a pak se nastaví pH vzniklé směsi na hodnotu 7. Konkrétněji, zjistili jsme, že za podmínek uváděných v příkladech dostáváme dobré výsledky při $\text{pH} = 7$. Při tomto pH je fosfát klindamycinu zcela rozpustný, zejména v přítomnosti ethanolu.

Po nastavení pH na prakticky neutrální hodnotu se přidá zinečnatá sůl, například octan zinečnatý. Tento přídatek se s výhodou uskuteční až poté, kdy byl roztok s nastaveným pH míchán do rozpuštění fosfátu klindamycinu, ale není to nezbytné. Míchání této výsledné směsi vede – většinou okamžitě nebo do několika minut – k zhoustnutí roztoku. Pro typ použité agitace neexistuje žádné konkrétní omezení. Vhodným způsobem je míchání, přičemž míchání s vysokým střížným napětím, zejména v případě velkých várek, zajišťuje homogenitu výsledného gelu.

Vzniklé formulace pak mohou být použity přímo nebo jsou s výhodou zředěny na vhodné koncentrace, jak je uvedeno výše, spolu s přídatkem jakýchkoliv vhodných excipientů, surfaktantů, barviv, stabilizátorů, gelačních činidel a dalších materiálů, které je žádoucí zahrnout do konečného prostředku.

Předkládaný vynález dále popisuje způsob výroby výše popsaného prostředku, spočívající v tom, že se nejprve rozpustí nebo suspenduje fosfát klindamycinu ve vodném nosiči, pak se u výsledného roztoku nebo suspenze nastaví v podstatě neutrální pH, s výhodou na hodnotu mezi 7,0 a 7,5 včetně.

Žádná zvlášť výhodná alkálie neexistuje, ale zjistili jsme, že vhodný je hydroxid draselný nebo sodný, zejména hydroxid sodný. Používá se množství, které je nutné k nastavení pH vodného preparátu obsahujícího fosfát klindamycinu na hodnotu mezi 7 a 7,5 nebo, obecněji, mezi 5,5 a 8,0. Vodný preparát obsahující fosfát klindamycinu může být ve formě roztoku, suspenze, prosté směsi nebo kombinace těchto forem. Po přidání alkálie, zejména po dosažení hodnoty $\text{pH} = 6,5$, se zbývající nerozpuštěný fosfát klindamycinu začne při laboratorní teplotě a v přítomnosti kosolventu (s výhodou v koncentraci alespoň 25 hmot. %) rychle rozpouštět, zvláště je-li kosolventem ethanol.

Když je k fosfátu klindamycinu přidána zinečnatá sůl, komplexací zinku s deprotonizovanými fosfátovými skupinami se tvoří neutrální polymer, ale uvolňují se protony a anion zinečnaté soli, takže roztok se okyseluje. Je-li aniontem například acetát, pak je nejen snadno rozpustný v jakékoliv směsi voda/kosolvent, ale ve spojení s protony dává méně žíravé roztoky kyseliny než dávají anorganické anionty, například chloridový.

Množství alkálie je tedy s výhodou zvoleno nejen pro deprotonaci fosfátových skupin klindamycinu, která přednostně nastává při $\text{pH} = 7$ nebo vyšším (může se však - zejména při určitých podmínkách - vyskytnout i při nižších hodnotách pH), ale i pro tvorbu konečné formulace mající po přidání a zabudování zinečnaté soli hodnotu pH nad 5,5, s výhodou 6,0 nebo vyšší.

Výraz „vodný nosič“, tak jak je zde používán, označuje libovolný kapalný nosič obsahující podstatný podíl vody, přednostně alespoň 30 %.

Je obecně výhodné, aby tento počáteční preparát fosfátu klindamycinu a zinečnaté soli ve vodném nosiči byl použit pro přípravu konečné formulace. Také je výhodné, aby počáteční preparát tvořil méně než 50 hmot. % konečné formulace, přičemž zbytek složek se přidává po přidání zinečnaté soli. To umožňuje, aby polymer vznikl za optimálních podmínek předtím, než se vytvoří konečná formulace.

Zinečnatá sůl může být skutečně vložena před přidávkem alkálie nebo současně s ní, ale to může rušit účinek fosfátu klindamycinu a není to obecně výhodné.

Konečná formulace by měla být obecně zvolena tak, aby nepodporovala rozklad polymeru. Jakékoliv zředění nosiče obsahujícího počáteční komplex vede většinou k určitému rozkladu, zejména je-li zředováno velkým podílem vody. Je proto výhodné použít vhodný topický nosič obsahující významná množství nevodného nosiče nebo zředovádky. Obecně je v tomto ohledu významným množstvím alespoň 40 hmot. % až 80 hmot. %.

Obecně je výhodné přibližně zachovávat podobný poměr vodné a nevodné složky během přípravy jak počátečního komplexu, tak i konečné formulace. Neexistuje žádný určitý poměr, který by se měl dodržovat, ale je výhodné vzít v úvahu rozpustnost fosfátu klindamycinu i zinečnaté soli. Fosfát klindamycinu není snadno rozpustný ani v čistém ethanolu, zatímco zinečnaté soli, jako je octan, se snadno rozpouštějí ve vodě a v menší míře v ethanolu, takže hodnota poměru vodné složky k vodné složce 2:1 je obecně vhodná pro konečnou formulaci, ale vyhovuje i hodnota, která je rozsahu od 1:1 do 2,5:1. Zejména při počáteční přípravě gelu lze využít vyšších obsahů nevodného kosolventu. Jiné rozsahy budou zkušenému odborníkovi okamžitě zjevné. Výše uvedené kombinace dovolují dostatečně zředit fosfát klindamycinu a zároveň udržet dostatečné množství vody v systému, aby se podpořila solvatace zinečnatého iontu a jeho interakce s zwitteriontovým fosfátem klindamycinu.

Je také výhodné, aby kosolventy pro konečnou formulaci nemusely nezbytně být přítomny pro udržení fosfátu klindamycinu v roztoku, pokud jej ovšem aktivně z roztoku nevysražují. Místo toho by měly být přítomny z jiných důvodů, jak je podrobně popsáno níže. Je však obecně žádoucí zahrnout určitou koncentraci kosolventu pro účely podpoření či urychlení rozpouštění fosfátu klindamycinu nebo pro jeho udržení v roztoku, a to může s výhodou tvořit část nevodné složky konečné formulace.

Je tedy výhodné použít hodnoty poměru nevodné složky ku vodné složce mezi 4:1 a 2:3, přednostně mezi 3:1 a 1:1, zejména mezi 2,5:1 a 1,5:1, a nejlépe kolem 2:1, a to jak

v počátečním nosiči, tak i v konečné formulaci, přičemž tento poměr může být v obou případech stejný nebo různý, s výhodou stejný.

Formulace podle předkládaného vynálezu mohou mít jakoukoliv vhodnou formu, mohou to být například krémy, masti, emulze, gely aj., ale s výhodou jsou dostatečně viskózní, aby nestékaly s té plochy pokožky, na kterou byly nanесeny, a aby na dotýcnou plochu bylo možno nanést dostatečné množství formulace. Vodné a nevodné složky mohou být vhodně zvoleny tak, aby vznikla formulace žádoucího typu. Výhodnou formulací je gel.

Předkládaný vynález má také tu výhodu, že není obecně nezbytné použít urychlovač průniku pokožkou, jako je diisopropylsebakát. Přítomnost takového urychlovače totiž zejména vede k většímu hromadění fosfátu klindamycinu ve škáře a tím, nevyhnutelně, i k vyšším jeho koncentracím v plasmě. Oproti tomu ve formulacích podle předkládaného vynálezu k tomu obecně nedochází, zejména nejsou-li přítomny urychlovače průniku pokožkou.

Zjistili jsme, že je pro předkládaný vynález výhodné použít sloučeninu pro fyzikální stabilizaci systému. Vodné formulace zinečnaté soli a fosfátu klindamycinu totiž mohou při skladování tvořit krystaly, a to není žádoucí. Bylo zjištěno, že je možné se této tvorbě krystalů vyhnout použitím činidel, jako je propylenglykol. Třebaže pro předkládaný vynález byl propylenglykol shledán vhodným, může být použito i jiné vhodné hydrofilní rozpouštědlo, které je rovněž farmakologicky snášitelné, jako je glycerin, nebo různé typy polyethylenglykolu nebo makrogolů. Takovéto stabilizující sloučeniny mohou být použity v jakémkoliv přiměřeném množství, od 1 do 80 hmot. %.

Je-li to žádoucí, je možné takováto hydrofilní rozpouštědla nebo kosolventy použít jako veškerou dodatečnou nevodnou fázi konečné formulace. Je výhodnější, aby tento dodatečný nevodný materiál, přidaný k dosažení konečné formulace, obsahoval určité množství počátečního kosolventu, použitého k přípravě počátečního komplexu fosfátu klindamycinu a zinečnaté soli. Toto množství může být až 100 %, ale s výhodou mezi 10 a 50 % z dodatečné nevodné složky, přednostně mezi 15 a 30 %, například kolem 20 %. Větší množství má tendenci se vypařovat a zahušťovat tak roztok, což může být nežádoucí.

Jakákoliv nevodná látka, přidaná k dosažení konečné formulace, je s výhodou netěkavá, nebo alespoň ne natolik těkává, aby se mohla úplně vypařit během krátké doby po nanesení na pokožku. Z tohoto hlediska může být například ethanol pokládán za těkávý, kdežto propylenglykol může být považován za netěkavý.

Může se ukázat, že formulace podle předkládaného vynálezu je tixotropní a že s dobou skladování roste její viskozita. Se skladováním není zvláštní problém a výhodné formulace podle předkládaného vynálezu mohou být skladovány nejméně dva roky bez nežádoucích následků.

Dále jsou popisovány způsoby léčby dermatóz, spočívající v aplikaci farmakologicky účinného množství formulace popsané výše. Množství formulace vhodné k aplikaci na pokožku může činit například 0,01 až 0,3 ml.cm⁻², přednostně 0,05 až 0,1 ml.cm⁻², ale neexistuje žádný preferovaný režim, a stačí prostě nanést formulaci na postiženou plochu nebo na plochu určenou k léčbě.

Dermatózy, u kterých je indikována léčba podle předkládaného vynálezu, zahrnují zejména *acne vulgaris*, ale i jiné stavy léčitelné klindamycinem nebo fosfátem klindamycinu, hlavně růžovku.

Předkládaný vynález bude nyní ilustrován pomocí následujících neomezujících příkladů. Zdroje materiálů, použitých v příkladech, byly tyto: fosfát klindamycinu (USP BN B21946) od firmy Genzyme, granulovaný hydroxid sodný (BN B552682), dihydrát octanu zinečnatého (BN D0325), hydroxyethylcelulosa (BN 9906B038) a propylenglykol (BN 08101-1) od firmy August Wolff, ethanol (99-100 obj. %) a ethanol (96 obj. %) od firmy BDH, polyethylenglykol 400 od firmy Sigma Pharmaceuticals, bezvodý octan zinečnatý od firmy Aldrich Chemical Co., diisopropylsebakát od firmy A&E Connock Ltd. a membrána Spectra/Por[®] Biotech CE (MWCO 5000) od firmy NBS Biologicals (Cambs, Spojené království). Deionizovaná voda byla získána pomocí přístroje Option 3 Water Purifier (Elga).

K ilustraci pomocí příkladů bude použito doprovodných grafů:

Obrázek 1: tokové křivky znázorňující chování formulací s poměrem fosfát klindamycinu:octan zinečnatý 1:1,5.

Obrázek 2: tokové křivky znázorňující chování formulací podle příkladů II a IV z patentu US-A-4,621,075 ve srovnání s formulacem podle předkládaného vynálezu.

Obrázek 3: tokové křivky znázorňující chování formulací podle příkladů II a IV z patentu US-A-4,621,075, které ale obsahují vodu v koncentraci 0 až 40 %.

Obrázek 4: časový průběh účinku uvolňování fosfátu klindamycinu z P&G II, P&G IV, komplexu podle předkládaného vynálezu a formulace podle předkládaného vynálezu (fosfát klindamycinu:acetát zinečnatý 1:1). (Zde a v dalším textu zkratky P&G označují patent US-A-4,621,075.)

Obrázek 5: účinek přídavku vody (5, 15 a 40 %) k formulacím P&G na rychlost uvolňování fosfátu klindamycinu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1. Gel s 1 hmot. % klindamycinu – způsob přípravy

Receptura

Složka (přísada)	Množství (hmot. %)
Komplex	
Fosfát klindamycinu	1,188 ^{1,2}
Čištěná voda	12,0
Ethanol 96%	10,0
Hydroxid sodný (roztok 30 hmot. %)	Do pH = 7,5
Dihydrát octanu zinečnatého	0,516
Formulace	
Hydroxyethylcelulosa	1,0
Propylenglykol	40,0
Ethanol 96%	10,0
Čištěná voda	do 100 %

¹ Ekvivalent 1,0% klindamycinu² Pro jednoduchost označováno jako 1% klindamycin

Navážka korigována na čistotu klindamycinu

Výroba

Komplex:

- a) Pomocí homogenizéru se smíchá ethanol a čištěná voda.
- b) Během nepřetržité homogenizace se přidá fosfát klindamycinu (hmotnost korigována na obsah čisté látky a obsah vody) za vzniku suspenze.
- c) Za stálého míchání se pomalu přidává vodný roztok hydroxidu sodného o koncentraci 30 hmot. % k dosažení pH = 7,5 (což umožní, aby se fosfátu klindamycinu rozpustil). Zaznamená se pH a vypočte se celkové množství přidané vody.
- d) V čištěné vodě se rozpustí dihydrát octanu zinečnatého a míchá se do vzniku čirého roztoku.

- e) Za nepřetržité homogenizace se přidává roztok octanu zinečnatého k roztoku fosfátu klindamycinu s $\text{pH} = 7,5$. V míchání se pokračuje, dokud nevznikne homogenní, průzračný roztok.

Tento proces může probíhat formou řady menších násad.

Celulózový základ gelu

- f) Míchá se propylenglykol a 96% ethanol, dokud není směs homogenní.
- g) Během homogenizace se přidává hydroxyethylcelulosa, dokud se nevytvoří čirý, homogenní gel.

Závěrečné kroky při výrobě gelu

- h) Ke gelovému základu se přidá komplex fosfátu klindamycinu a zinečnaté soli a vzniklá směs se míchá, dokud nevznikne jednotný, bíle zakalený gel.
- i) Směs se doplní vodou do 100 % a míchá se do homogenity.
- j) Směsí se naplní tuby.

Příklad 2

Patent US-A-4,621,075 popisuje kombinace fosfátu klindamycinu a octanu zinečnatého v nevodném topickém nosiči při molárním poměru větším než 1:1,2. Tento patent uvádí, že poměry pod touto hodnotou mají za následek, že vznikne gel špatné kvality nebo nevznikne žádný gel. Tento příklad ozřejmuje rozdíly mezi formulacemi podle předkládaného vynálezu a podle patentu US-A-4,621,075 (označovaného v dalším textu jako patent P&G, případně pouze P&G). Zkratka FK označuje fosfát klindamycinu, symbol ZnA označuje octan zinečnatý.

Na rozdíl od tohoto patentu jsme zjistili, že ke tvorbě gelu dochází i při molárním poměru FK:ZnA 1:1. Všechny formulace podle P&G byly na omak velmi olejovité.

V tomto příkladu je srovnáváno reologické chování formulací podle předkládaného vynálezu a formulací podle P&G. Jednoduché kapaliny, jejichž rychlost toku je v přímém vztahu k vloženému napětí, se označují jako newtonské. Většina farmaceutických kapalin se však tímto zákonem neřídí, protože jejich viskozita se mění s rychlostí stříhu. Takové kapaliny jsou označovány jako nenevtonské. Jednou z odchylek je plastický tok, ke kterému dochází, když toková křivka neprochází počátkem, ale protíná osu střížného napětí v bodě označovaném jako mez toku. Je tomu tak proto, že plastický materiál nezačne téci, dokud není takováto hodnota střížného napětí překročena. Při nižších napětích se látka chová jako pevný (elastický) materiál.

Pseudoplastický tok začíná v počátku souřadnic, protože mez toku je nulová a materiál začíná téci, jakmile je napětí vloženo. Směrnice křivky se však postupně zvyšuje s rostoucí rychlostí stříhu. Viskozitu pseudoplastických materiálů lze odvodit z převrácené hodnoty lineární části tokové křivky nebo jakékoliv tečny k ní přiložené (jako u ostatních látek). Z toho plyne, že pro pseudoplastické materiály viskozita klesá s rostoucí rychlostí stříhu.

Tento příklad je rozdělen na tři části. V první z nich byly připraveny komplexy podle P&G tak, jak je popsáno v příkladu „V“ patentu US-A-4,621,075, s molárními poměry fosfát klindamycinu:octan zinečnatý 1:0,5, 1:1, 1:1,5 a 1:2 a jejich reologie srovnána s reologií výhodné formulace podle předkládaného vynálezu, připravené s podobnými poměry FK:ZnA. Stejně jako u dalších částí tohoto příkladu, výhodná formulace podle předkládaného vynálezu byla připravena jak jako komplex, tak i jako konečná formulace.

Ve druhé části tohoto příkladu byla P&G formulace připravena tak, jak je popsáno v příkladech „II“ a „IV“ patentu US-A-4,621,075, a jejich reologie srovnána s reologií výhodné formulace podle předkládaného vynálezu.

Ve třetí části byla P&G formulace připravena tak, jak je popsáno v příkladu „V“ patentu US-A-4,621,075, s molárními poměry fosfát klindamycinu:octan zinečnatý 1:1,5, a účinek 5, 15 a 40 hmot. % vody na reologii této formulace byl srovnán s tímtož účinkem na formulaci podle předkládaného vynálezu.

Část 1

Formulace P&G

Do kádinky se naváží 28,0 g diisopropylsebakátu. Pak se odváží 70,5 g ethanolu a přidá se do této kádinky. Tyto dvě složky se pak spolu spojí za mírného míchání pomocí magnetické míchačky. Kádinka se během míchání zakryje tak, aby se minimalizovalo odpařování ethanolu. Do kádinky se přidá 1,0 g fosfátu klindamycinu a míchání pokračuje dvě minuty. Pak se přidá 0,5 g bezvodého octanu zinečnatého a míchání pokračuje, dokud směs nezhoustne. Míchadlo se odstraní a směs ponechá stát. Po několika hodinách se vytvoří čirý gel.

Molární poměry fosfát klindamycinu: bezvodý octan zinečnatý jsou nastavovány změnou molarity octanu zinečnatého (přepočteno na bezvodý ethanol) při konstantní molaritě fosfátu klindamycinu. Zkoumané molární poměry fosfát klindamycinu: octan zinečnatý byly 1:0,5, 1:1,0, 1:1,5 a 1:2,0.

Formulace podle předkládaného vynálezu

Komplex byl připraven následujícím způsobem. Směs 40 g ethanolu a 40 g čištěné vody byla míchána pomocí homogenizátoru. Za nepřetržité homogenizace byl přidáván fosfát klindamycinu (jeho navážka byla korigována na čistotu a obsah vody) za vzniku suspenze. Při pokračujícím míchání byl přidáván vodný roztok hydroxidu sodného o koncentraci 30 hmot. % do dosažení $\text{pH} = 7,5$ (hodnota pH a celkové množství vody byly zaznamenány). V 8 g čištěné vody bylo rozpuštěno 2,064 g octanu zinečnatého dihydrátu a vzniklý roztok byl míchán, dokud nebyl čirý. Tento roztok byl za neustálého míchání přidán k roztoku fosfátu klindamycinu s $\text{pH} = 7,5$. Míchání pokračovalo, dokud se nevytvořil homogenní, průzračný gel.

Formulace byla připravena následujícím způsobem. 160 g propylenglykolu bylo mícháno s 40 g ethanolu (96 obj. %) do vzniku homogenní směsi. Během homogenizace byly přidány 4 g hydroxyethylcelulosy dokud nevznikl homogenní gel. K takto vytvořenému gelu pak byl přidán komplex fosfátu klindamycinu a octanu zinečnatého a směs byla míchána, dokud se nevytvořil homogenní, bíle zakalený gel. Byla přidána voda do celkové hmotnosti 400 g a směs rozmíchána. Molární poměr fosfátu klindamycinu a dihydrátu octanu zinečnatého byl nastavován změnou molarity dihydrátu octanu zinečnatého (ředěním) při konstantní molaritě fosfátu klindamycinu.

Po dokončení přípravy byly formulace skladovány při laboratorní teplotě po dobu 30 minut, než byla přikročeno k reologickým a difuzním měřením, prováděným současně. Takový postup zaručuje, že všechny formulace jsou testovány při tomtéž stáří.

Složka	hmot. %
Komplex	
Fosfát klindamycinu	1,188
Čištěná voda	12,0
Ethanol (96%)	10,0
Vodný hydroxid sodný (30 hmot. %)*	do pH = 7,5
Dihydrát octanu zinečnatého	0,516
Gelový základ	
Hydroxyethylcelulosa	1,0
Propylenglykol	40,0
Ethanol (96%)	10,0
Čištěná voda	do 100 %

* Příprava vodného hydroxidu sodného o koncentraci 30 hmot. %: 3 g hydroxidu sodného byly rozpuštěny v 10 ml vody.

Část 2

Formulace podle předkládaného vynálezu

Formulace podle předkládaného vynálezu byly připraveny stejně jako v části 1 výše.

Formulace P&G

Příklad II v patentu US-A-4,621,075. Do kádinky bylo naváženo 25,0 g polyethylenglykolu. Pak bylo odváženo 73,4 g ethanolu a přidáno do této kádinky. Tyto dvě složky pak byly společně míchány za mírného otáčení magnetického míchadla. Během míchání byla kádinka přikryta, aby se minimalizovalo odpařování ethanolu. Do kádinky bylo přidáno 1,0 g fosfátu klindamycinu a míchání pokračovalo dvě minuty. Pak bylo přidáno 0,54 g bezvodého octanu zinečnatého a míchání pokračovalo, dokud směs nezhoustla. Magnetické míchadlo bylo odstraněno a směs ponechána stát. Po několika hodinách se vytvořil čirý gel.

Složky	hmot. %
Fosfát klindamycinu	1,0
Bezvodý octan zinečnatý	0,54
Polyethylenglykol 400	25,0
Bezvodý ethanol	73,46

FK:Zn 1:1,5 (molárně)

Příklad II v patentu US-A-4,621,075. Bylo odváženo 99,23 g ethanolu a toto množství vloženo do kádinky. Bylo přidáno 0,50 g fosfátu klindamycinu a směs byla míchána dvě minuty. Během míchání byla kádinka přikryta, aby se minimalizovalo odpařování ethanolu. Pak bylo přidáno 0,27 g bezvodého octanu zinečnatého a míchání pokračovalo, dokud směs nezhoustla. Magnetické míchadlo bylo odstraněno a směs ponechána stát. Po několika hodinách se vytvořil čirý gel.

Složky	hmot. %
Fosfát klindamycinu	0,50
Bezvodý octan zinečnatý	0,27
Bezvodý ethanol	99,23

FK:Zn 1:1,5 (molárně)

Část 3

Formulace podle předkládaného vynálezu

Formulace podle předkládaného vynálezu byly připraveny stejně jako v části 1 výše.

Formulace P&G

Příklad V v patentu US-A-4,621,075. Do kádinky bylo naváženo 28,0 g diisopropylsebakátu. Pak bylo odváženo 70,46 g ethanolu (nebo jiné množství podle obsahu vody, viz tabulka níže) a přidáno do kádinky. Tyto dvě složky pak byly společně míchány za mírného otáčení magnetického míchadla. Během míchání byla kádinka přikryta, aby se minimalizovalo odpařování ethanolu. Do kádinky bylo přidáno 1,0 g fosfátu klindamycinu

a míchání pokračovalo dvě minuty. Pak bylo přidáno 0,54 g bezvodého octanu zinečnatého a míchání pokračovalo, dokud směs nezhoustla. Pak bylo ke směsi přidáno příslušné množství vody a míchání pokračovalo, dokud nevznikla homogenní směs. Magnetické míchadlo bylo odstraněno a směs ponechána stát. Po několika hodinách se vytvořil čirý gel. Při postupném nahrazování ethanolu vodou zůstal molární poměr fosfátu klindamycinu a bezvodého octanu zinečnatého konstantní.

Složka	hmot. %			
Fosfát klindamycinu	1,00	1,00	1,00	1,00
Octan zinečnatý	0,54	0,54	0,54	0,54
Voda	0	5,0	15,0	40,0
Bezvodý ethanol	70,46	65,46	55,46	30,46
Diisopropylsebakát	28,0	28,0	28,0	28,0

FK:Zn 1:1,5 (molárně)

Reologie

Reologická měření byla provedena pomocí reometru Carri-Med CSL 100 nastaveného tak, jak je uvedeno v následující tabulce. Postup byl tento:

- 2 ml formulace určené k měření byly vytlačeny z injekční stříkačky o celkovém objemu 5 ml rychlostí 1 ml/s,
- vzorek byl pak šetrně umístěn na střed misky pomocí špachtle,
- zmíněný přístroj byl použit v módu střížného napětí tak, aby poskytl tokové křivky,
- počet opakování měření pro každou formulaci závisel na době, nutné k úplnému změření každé tokové křivky.

č.	Parametr	hodnota	jednotka
1.	Střížné napětí před zahájením toku	0	Pa
2.	Čas od vložení napětí po zahájení toku	00:00:00	h:min:s
3.	Doba ekvilibrace	00:01:00	h:min:s
4.	Experimentální mód	měření střížného napětí	
5.	Teplota	15,0	°C
6.	Počáteční napětí	0	Pa
7.	Konečné napětí*	10,00	Pa
8.	Způsob aplikace napětí	Lineární	
9.	Doba vzrůstu*	00:05:00	h:min:s
10.	Typ měrného systému	Paralelní misky	
11.	Průměr misky	4,0	cm
12.	Měření systémové mezery	250	μm
13.	Měření systémové setrvačnosti	1,440	μNms ²

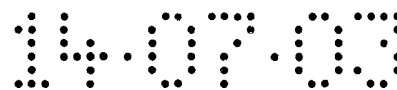
* Počáteční napětí a doba vzrůstu byly měněny v závislosti na povaze formulace. Rychlost vkládaného napětí však zůstávala během celého experimentu pro všechny formulace na hodnotě 2 Pa/min.

Výsledky

Žádný gel, připravený podle příkladu „V“ patentu US-A-4,621,075, nebyl čirý, všechny obsahovaly nerozpuštěný fosfát klindamycinu.

Část 1, reologické studie

Všechny tokové křivky - jak komplexu podle předkládaného vynálezu, tak i formulace P&G – prokázovaly při molárním poměru FK:ZnA rovném 1:0,5 přítomnost plastického toku, kdežto toková křivka formulace podle předkládaného vynálezu byla typická pro pseudoplastický tok. Podobná pozorování byla učiněna pro všechny ostatní studované molární poměry FK:ZnA,



a na obrázku 1 jsou znázorněna pro molární poměr FK:ZnA rovný 1:1,5. Při zvýšení molárního poměru FK:ZnA z 1:0,5 na 1:1,5 se pozorované hodnoty meze toku pro komplex podle předkládaného vynálezu a formulaci P&G zvýšily. V rozmezí molárních poměrů 1:1,5 až 1:2 pro oba systémy však žádný významný rozdíl v hodnotě výtěžku nebyl pozorován ($p > 0,05$).

Na obrázku 1 jsou znázorněny tokové křivky popisující chování formulací majících poměr FK:ZnA roven 1:1,5. Stejně jako u ostatních obrázků, výrazy „komplex“, resp. „formulace“ označují komplex, resp. formulaci podle předkládaného vynálezu.

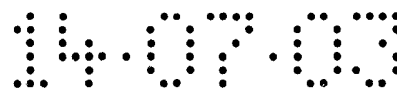
Z výsledků v tabulce 1 jasně vyplývá, že nejvyšší hodnota η_{zd} (zdánlivá viskozita, získaná z převrácené hodnoty směrnice křivky) byla pro všechny molární poměry FK:ZnA získána pro formulace podle předkládaného vynálezu. Bylo také pro všechny studované formulace pozorováno, že veličina η_{zd} vzrůstá, když molarita ZnA roste z hodnoty 0,5 na 2,0 (s výjimkou formulace P&G při molárním poměru FK:ZnA rovném 1:2). Při srovnání formulace P&G a komplexu podle předkládaného vynálezu nebyl pozorován žádný zřetelný trend. Pro molární poměr FK:ZnA rovný 1:0,5 bylo zjištěno, že komplex podle předkládaného vynálezu má významně ($p < 0,05$) větší η_{zd} než formulace P&G. Třebaže bylo zjištěno, že pro všechny ostatní poměry FK:ZnA má P&G formulace větší η_{zd} než komplex podle předkládaného vynálezu, nalezený rozdíl nebyl významný ($p > 0,05$).

Tabulka 1. Střední hodnoty zdánlivé viskozity η_{zd} [Pa.s] a jejich směrodatné odchylky ($n=2$ až 6) stanovené z převrácených hodnot gradientu získaného lineární regresi tokových křivek, hodnoty p byly získány srovnáním s formulací podle předkládaného vynálezu.

Materiál	Molární poměr FK:ZnA			
	1:0,5	1:1	1:1,5	1:2
Formulace P&G	0,0017±0,0001, $p < 0.05$	0,0029±0,0005, $p < 0.05$	0,0056±0,0036, $p < 0.05$	0,0042±0,0017, $p < 0.05$
Komplex podle předkládaného vynálezu	0,0021±0,00003, $p < 0.05$	0,0024±0,0001, $p < 0.05$	0,0025±0,0002, $p < 0.05$	0,0035±0,0002, $p < 0.05$
Formulace podle předkládaného vynálezu	0,0338±0,0031	0,0581±0,00154	0,0699±0,0052	0,1147±0,0214

Část 2

V této části jsou srovnány tokové křivky komplexu a formulace podle předkládaného vynálezu (FK:ZnA = 1:1) a příkladů II a IV patentu P&G. Jak bylo dříve uvedeno, komplex



podle předkládaného vynálezu, resp. formulace podle předkládaného vynálezu vykazovaly plastické, resp. pseudoplastické tokové vlastnosti. Toková křivka pro formulaci podle příkladu II patentu P&G nemohla být konstruována kvůli nadměrně vysoké mezi toku (>350 Pa). Toková křivka pro formulaci podle příkladu IV patentu P&G ukazuje významně ($p < 0,05$) větší plastické vlastnosti ve srovnání s komplexem podle předkládaného vynálezu.

Výsledky jsou znázorněny na obrázku 2, na kterém jsou tokové křivky zkoumaných formulací.

V tabulce 2 jsou srovnány hodnoty η_{zd} studovaných formulací. Hodnota η_{zd} formulace podle příkladu IV patentu P&G není významně odlišná ($p > 0,05$) od hodnoty η_{zd} komplexu podle předkládaného vynálezu. Hodnota η_{zd} formulace podle předkládaného vynálezu je však významně vyšší ($p < 0,05$) než hodnota η_{zd} jak komplexu podle předkládaného vynálezu, tak i formulace podle příkladu IV patentu P&G.

Tabulka 2. Střední hodnoty zdánlivé viskozity η_{zd} [Pa.s] a jejich směrodatné odchylky ($n=3$ až 5) stanovené z lineárních oblastí tokových křivek, hodnoty p byly získány srovnáním s formulací podle předkládaného vynálezu.

Materiál	η_{zd} [Pa.s]
Formulace podle příkladu IV patentu P&G	$0,0018 \pm 0,0014, p < 0,05$
Komplex podle předkládaného vynálezu, FK:ZnA = 1:1	$0,0024 \pm 0,0001, p < 0,05$
Formulace podle předkládaného vynálezu, FK:ZnA = 1:1	$0,0581 \pm 0,0015$

Část 3

V této části byly srovnány tokové křivky formulace P&G (FK:ZnA = 1:1,5) v přítomnosti 5, 15 a 40 hmot. % vody, komplexu podle předkládaného vynálezu a formulace podle předkládaného vynálezu. Jak bylo dříve pozorováno, komplex, resp. konečná formulace podle předkládaného vynálezu vykazují plastické, resp. pseudoplastické tokové vlastnosti. Opět bylo zjištěno, že tokové křivky formulací P&G ukazují na plastický tok. Při přidávání vody do formulací P&G však nebyl pozorován žádný zřejmý trend v tokových křivkách. Výsledky jsou v obrázku 3, znázorňujícím tokové křivky, které charakterizují chování zkoumaných formulací. Bylo zjištěno, že plastické tokové vlastnosti formulací P&G s 5 a 15 hmot. % vody jsou podobné; zatímco formulace P&G s 0 a 40 hmot. % vody sice také vykazovaly podobné



plastické tokové vlastnosti, ale měly významně vyšší meze toku. Tokové křivky studovaných formulací P&G byly charakteristicky plastičtější než křivky komplexu podle předkládaného vynálezu.

Tabulka 3 uvádí hodnoty η_{zd} zkoumaných formulací. Výsledky opět neukazují žádný zřejmý trend při přidávání vody do formulace P&G až do 40 hmot. %. Mezi hodnotami η_{zd} formulací P&G s 5 a 15 hmot. % vody nebyl pozorován žádný významný rozdíl, což podobně platí i pro formulace P&G s 0 a 40 hmot. % vody. Je důležité, že všechny formulace P&G studované v předkládaném vynálezu vykazují významně vyšší hodnoty η_{zd} ($p < 0,05$) než komplex podle předkládaného vynálezu (FK:ZnA = 1:1), zatímco hodnota η_{zd} pro formulaci podle předkládaného vynálezu byla nalezena podstatně vyšší ($p < 0,05$) než pro všechny ostatní studované systémy.

Tabulka 3. Střední hodnoty zdánlivé viskozity η_{zd} [Pa.s] a jejich směrodatné odchylky ($n=3$ až 5) stanovené z převrácených hodnot lineárních oblastí gradientu tokových křivek, hodnoty p byly získány srovnáním s formulací podle předkládaného vynálezu.

Materiál	hmot. % vody	Molární poměr	
		FK:ZnA	η_{zd} [Pa.s]
P&G	0	1:1,5	0,0056±0,0036, $p < 0,05$
P&G	5	1:1,5	0,0037±0,0003, $p < 0,05$
P&G	15	1:1,5	0,0038±0,0007, $p < 0,05$
P&G	40	1:1,5	0,0048±0,00007, $p < 0,05$
Komplex podle předkládaného vynálezu	0	1:1	0,0024±0,0001, $p < 0,05$
Formulace podle předkládaného vynálezu	0	1:1	0,0581±0,0015

Bylo zjištěno, že plastický tok, ke kterému dochází u komplexu podle předkládaného vynálezu a u formulací P&G v částech 1, 2 a 3, závisí na komplexaci mezi FK a ZnA. To bylo jasně ukázáno v části 1, kde η_{zd} formulací obecně rostlo, když molární poměr FK:ZnA rostl od 1:0,5 do 1:2.

Pseudoplastický tok, ke kterému dochází u všech formulací podle předkládaného vynálezu při všech studovaných molárních poměrech FK:ZnA, může být způsoben přítomností hydroxyethylcelulosy. Toková křivka formulace podle příkladu II patentu P&G nebyla konstruována a vysoká mez toku této formulace naznačuje strukturu křehkého gelu.

Všechny zkoumané formulace P&G vykazovaly více plastický tok než komplexy podle předkládaného vynálezu, třebaže přímé srovnání mezi formulacemi podle předkládaného vynálezu a těmito formulacemi P&G nebylo možné učinit, jelikož tyto dva soubory formulací měly odlišné tokové vlastnosti. To platí i pro ty formulace P&G, pro jejichž přípravu byla použita voda (v rozporu s tvrzením patentu US-A-4,621,075), kde přítomnost vody způsobuje překvapivě malou změnu vlastností formulací P&G.

Výsledky ukazují, že sůl zinku podstatně ovlivňuje reologické vlastnosti komplexů podle předkládaného vynálezu a formulací P&G, a že při vzrůstu molárního poměru FK:ZnA z 1:0,5 na 1:1,5 rostou plastické tokové vlastnosti, třebaže pro žádnou z těchto formulací nebyl pozorován žádný významný rozdíl mezi poměry FK:ZnA = 1:1,5 a 1:2. Všechny formulace P&G (s výjimkou té, která má poměr FK:ZnA roven 1:0,5) však mají významně vyšší hodnoty η_{zd} než odpovídající komplexy podle předkládaného vynálezu, což ukazuje na přítomnost různých mechanismů v těchto formulacích.

Pro formulace podle předkládaného vynálezu nebyl vliv komplexu FK:ZnA tak významný, a pseudoplastický tok, ke kterému dochází u formulací podle předkládaného vynálezu, naznačuje, že formulace P&G a formulace podle předkládaného vynálezu se významně liší. Toto bylo podpořeno daty z části 2. Dalším důkazem významné odlišnosti formulací P&G a formulací podle předkládaného vynálezu je skutečnost, že přidavek různých množství vody k formulacím P&G nezpůsobil žádnou změnu reologických vlastností těchto formulací.

Na základě získaných reologických dat tak může být učiněn závěr, že formulace podle předkládaného vynálezu a formulace P&G se - z hlediska mechanismů působících při komplexaci FK a Zn a tím ovlivňujících reologii - chovají velmi odlišně.

Příklad 3. Studie uvolňování

V tomto příkladu jsou srovnány rychlosti uvolňování klindamycinu z formulací P&G a formulací podle předkládaného vynálezu, a to přes syntetickou membránu.

Postupovali jsme podle předpisů, založených na SUPAC-SS pro nesterilní polotuhé aplikační formy [ZCG 31T; FDA (CDER), 1997, Guidance for industry – SUPAC-SS Nonsterile Semisolid Dosage Form, Scale-up and post-approval changes: Chemistry, manufacturing and controls; *in vitro* release testing and *in vivo* bioequivalence documentation]. Tyto předpisy se týkají nesterilních polotuhých prostředků, jako jsou krémy, gely, emulze a masti, určených pro místní způsoby aplikace.

Tento příklad byl proveden ve třech částech pomocí formulací připravených v soulase s částmi 1, 2 a 3 výše uvedeného příkladu 2.

Na počátku a na konci experimentů bylo měřeno pH všech studovaných formulací. Testování formulací bylo provedeno ve shodě s postupem SUPAC (*In Vitro* Release Testing and *In Vivo* Bioequivalence) úřadu FDA (Federal Drug Administration), viz výše.

Pro každou násadu bylo použito šest Franzových systémů difuzních komůrek (průměr otvoru 18 mm), opatřených syntetickou membránou z esteru celulózy s limitem propustnosti pro molární hmotnost 3500 g/mol. Přesně odvážené množství formulace (300 mg), odpovídající podmínce neomezené dávky, bylo stejnoměrně umístěno na membráně a překryto fólií Parafilm[®] tak, aby se zabránilo odpařování rozpouštědla a změnám složení. Franzovy komůrky byly umístěny ve vodní lázni při 32 °C. Vždy po 1, 2, 3, 4, 5, 6 a 8 hodinách byl z receptorové (jímadlové) fáze odebrán vzorek (500 µl). Každý alikvotní odběr z jímadlové komůrky byl nahrazen odpovídajícím množstvím jímadlové kapaliny (deionizované vody). Ve vzorcích odebraných z jímadlové fáze byl vysokoúčinnou kapalinovou chromatografií (HPLC) stanoven obsah léčiva.

Parametry stanovení pomocí HPLC:

Mobilní fáze:	fosfátový pufr (s pH = 2,5):acetonitril 80:20
Kolona:	Supelcosil LC-8, 25 cm × 4,6 mm, 5 µm
Detektor:	210 nm
Průtok:	1,0 ml/min
Objem nástřiku:	100 µl
Teplota	35 °C

Příprava pufru: fosfátový pufr (13,6 mg/ml, pH = 2,5) byl připraven rozpuštěním 68 g dihydrogenorthofosforečnanu draselného ve 4 l vody. pH roztoku bylo nastaveno na hodnotu 2,5 pomocí kyseliny orthofosforečné, a pak byla doplněna voda do 5 l.

Příprava mobilní fáze: 80 objemových dílů fosfátového pufru s pH = 2,5 bylo smícháno s 20 objemovými díly acetonitrilu čistoty HPLC. Mobilní fáze byla před použitím přefiltrována.

Procentuální podíl uvolněného léčiva bylo vyneseno proti času. Tento výnos poskytl přímku, jejíž směrnice představuje rychlost uvolňování. Šest vzorků každé formulace tak poskytlo šest směrnic a tedy příslušné hodnoty rychlostí uvolňování *in vitro*.

V následující tabulce jsou uvedeny stanovené hodnoty pH všech komplexů a formulací podle předkládaného vynálezu.

Molární poměr FK:ZnA	pH	
	Před testem	Po testu
K o m p l e x FK:ZnA		
1:0,5	6,87	6,86
1:1	6,06	6,04
1:1,5	6,16	6,14
1:2	6,19	6,17
F o r m u l a c e FK:ZnA		
1:0,5	7,34	7,32
1:1	6,25	6,23
1:1,5	5,98	5,97
1:2	5,97	5,97

Kromě toho byly změřeny hodnoty pH formulací P&G před testováním:

Molární poměr FK:ZnA	hmot. % vody	pH před testováním
Č á s t 1		
1:0,5	0	(6,3)
1:1	0	(5,1)
1:1,5	0	(6,1)
1:2	0	(5,5)
Č á s t 2		
1:1,5	0	(6,2)
Č á s t 3		
1:1,5	0	(6,1)
1:1,5	5	5,7
1:1,5	15	5,5
1:1,5	40	4,9

Čísla v závorkách neznamenají skutečné, nýbrž jen zdánlivé hodnoty pH, udávané pH-metrem v nepřítomnosti vody v prostředí.

Část 1

V tabulce 4 jsou uvedeny uvolňovací profily všech testovaných formulací při všech molárních poměrech FK:ZnA. Vyplývá z ní, že velikost molárního poměru FK:ZnA významně ovlivňuje ($p < 0,05$) rychlost uvolňování FK ze všech formulací přes membránu z acetátu celulózy, pouze v případě formulací podle předkládaného vynálezu je tento vliv malý. Je třeba si povšimnout, že rychlost uvolňování je nejnižší pro molární poměr FK:ZnA rovný 1:1, v soulase s výhodným provedením předkládaného vynálezu.

Tabulka 4. Srovnání středních hodnot a směrodatných odchylek ($n=5$ až 6) rychlostí uvolňování FK [v procentech za hodinu] z formulací P&G, komplexu podle předkládaného vynálezu a formulací podle předkládaného vynálezu při podobných molárních poměrech FK:ZnA. Jsou uvedeny hodnoty p získané srovnáním s hodnotami pro formulace podle předkládaného vynálezu.

Materiál	Molární poměr FK:ZnA			
	1:0,5	1:1	1:1,5	1:2
Formulace P&G	0,657±0,088, $p < 0,05$	0,276±0,045, $p < 0,05$	0,182±0,041, $p < 0,05$	0,098±0,026, $p < 0,05$
Komplex podle předkládaného vynálezu	0,356±0,040, $p < 0,05$	0,221±0,023, $p < 0,05$	0,195±0,016, $p < 0,05$	0,108±0,008, $p < 0,05$
Formulace podle předkládaného vynálezu	0,207±0,025	0,140±0,009	0,223±0,020	0,245±0,031

Část 2

Výsledky této části jsou v tabulce 5 a v obrázku 4. Obrázek 4 znázorňuje časový průběh střední hodnoty a směrodatné odchylky ($n=5$ nebo 6) procenta FK uvolněného z formulace podle příkladu II patentu P&G, podle příkladu IV patentu P&G, z komplexu podle předkládaného vynálezu a z formulace podle předkládaného vynálezu (molární poměr FK:ZnA = 1:1).

Výsledky ukazují, že rychlost uvolňování v případě příkladu IV patentu P&G byla více než dvojnásobná oproti příkladu II patentu P&G. Obě formulace P&G dosahují výrazně vyššího uvolňování FK než komplex nebo formulace podle předkládaného vynálezu. Tato data naznačují, že uvolňování FK přes membránu z esteru celulózy vzroste, je-li polyethylenglykol 400 ve

formulaci podle příkladu II patentu P&G nahrazen ethanolem (příklad IV patentu P&G) i při poloviční koncentraci FK.

Tabulka 5. Rychlosti uvolňování FK z formulací P&G, z komplexu podle předkládaného vynálezu a z formulace podle předkládaného vynálezu. Veličina p je ze srovnání s formulací podle předkládaného vynálezu

Materiál	Střední hodnota a směrodatná odchylka ($n=5$ nebo 6) rychlosti uvolňování [v %/h]
Formulace podle příkladu II patentu P&G	0,276±0,035, $p<0,05$
Formulace podle příkladu IV patentu P&G	0,612±0,050, $p<0,05$
Komplex podle předkládaného vynálezu (FK:ZnA = 1:1)	0,221±0,023, $p<0,05$
Formulace podle předkládaného vynálezu (FK:ZnA = 1:1)	0,140±0,009

Část 3

Výsledky jsou uvedeny v tabulce 6 a v obrázku 5. Obrázek 5 znázorňuje vliv přídavku vody (5, 15 a 40 hmot. %) k formulaci P&G při molárním poměru FK:ZnA = 1:1,5, ve srovnání s komplexem a formulací podle předkládaného vynálezu (FK:ZnA = 1:1). Bylo zjištěno, že rychlost uvolňování FK z formulací P&G (při všech koncentracích vody) je významně větší ($p<0,05$) než z formulací podle předkládaného vynálezu (FK:ZnA = 1:1), což formulacím podle předkládaného vynálezu zaručuje delší účinek, v soulase s výhodným provedením předkládaného vynálezu.

Tabulka 6. Vliv vody na rychlost uvolňování FK z formulace P&G (molární poměr FK:ZnA = 1:1,5) ve srovnání s komplexem a formulací podle předkládaného vynálezu (FK:ZnA = 1:1).

Materiál	Střední hodnota a směrodatná odchylka (<i>n</i>=5 nebo 6) rychlosti uvolňování [v %/h]
FK:ZnA = 1:1,5	
Formulace P&G, 0 hmot. % vody	0,182±0,041
Formulace P&G, 5 hmot. % vody	0,301±0,073
Formulace P&G, 15 hmot. % vody	0,435±0,036
Formulace P&G, 40 hmot. % vody	0,672±0,093
FK:ZnA = 1:1,5	
Komplex podle předkládaného vynálezu	0,221±0,023
Formulace podle předkládaného vynálezu	0,140±0,009

Z příkladu 2 plyne, že při molárním poměru FK:ZnA = 1:1,5 se nevodná formulace P&G významně neliší ($p > 0,05$) od vodných systémů komplexu podle předkládaného vynálezu. Nelze tudíž očekávat, že by přidání vody k této P&G formulaci změnilo rychlost uvolňování FK z formulace P&G. Bylo však zjištěno, že rychlost uvolňování FK významně vzroste, když se obsah vody zvýší z 0 na 40 hmot. %, což naznačuje, že rychlost uvolňování FK z formulace P&G je velmi silně ovlivňována vodou. Dále, formulace podle předkládaného vynálezu obsahuje 40 hmot. % vody, její rychlost uvolňování FK však tvoří jen 20 % rychlosti formulace P&G (při podobném množství vody), což ukazuje, že tyto dvě formulace jsou velmi odlišné.

Ze získaných dat difúze tedy lze uzavřít, že formulace podle předkládaného vynálezu a formulace P&G se velmi liší v mechanismu komplexace FK a Zn a tedy i ve výsledném účinku na termodynamickou aktivitu FK (uvolňování léčiva).

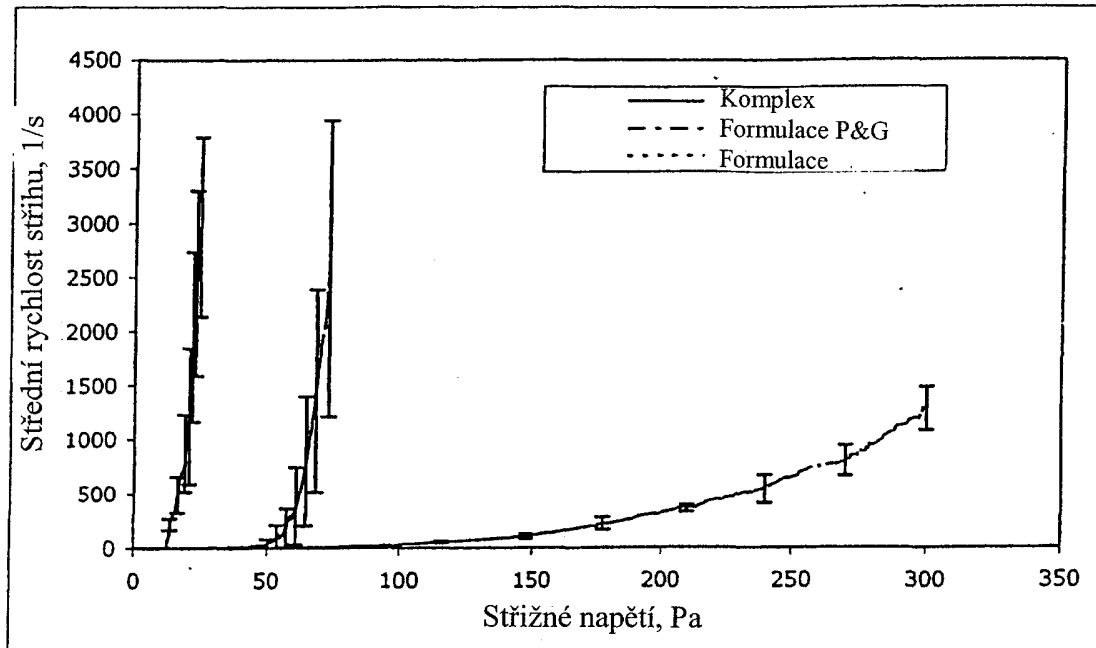
PATENTOVÉ NÁROKY

1. Vodný prostředek pro místní aplikaci, vyznačující se tím, že obsahuje ekvimolární množství fosfátu klindamycinu a vodorozpustné zinečnaté soli pro použití při léčbě dermatóz.
2. Prostředek podle nároku 1, vyznačující se tím, že má neutrální pH.
3. Prostředek podle nároku 2, vyznačující se tím, že má pH mezi 5,5 a 8,0.
4. Prostředek podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, vyznačující se tím, že má pH vyšší než 5,5.
5. Prostředek podle nároku 4, vyznačující se tím, že má pH 6,0 nebo vyšší.
6. Prostředek podle kteréhokoliv z předcházejících nároků 1 až 5, vyznačující se tím, že koncentrace klindamycinu je 0,1 až 10 hmot. %.
7. Prostředek podle nároku 6, vyznačující se tím, že koncentrace klindamycinu je 0,5 až 5 hmot. %.
8. Prostředek podle nároku 7, vyznačující se tím, že koncentrace klindamycinu je 1 až 2 hmot. %.
9. Prostředek podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, vyznačující se tím, že zinečnatou solí je octan zinečnatý.
10. Prostředek podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, vyznačující se tím, že zinečnatou solí je dihydrát octanu zinečnatého.
11. Prostředek podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, vyznačující se tím, že obsahuje nevodný nosič nebo zřed'ovadlo v koncentraci 40 až 80 hmot. %.
12. Prostředek podle nároku 11, vyznačující se tím, že hmotnostní poměr nevodné složky ku vodné složce je 4:1 až 2:3.

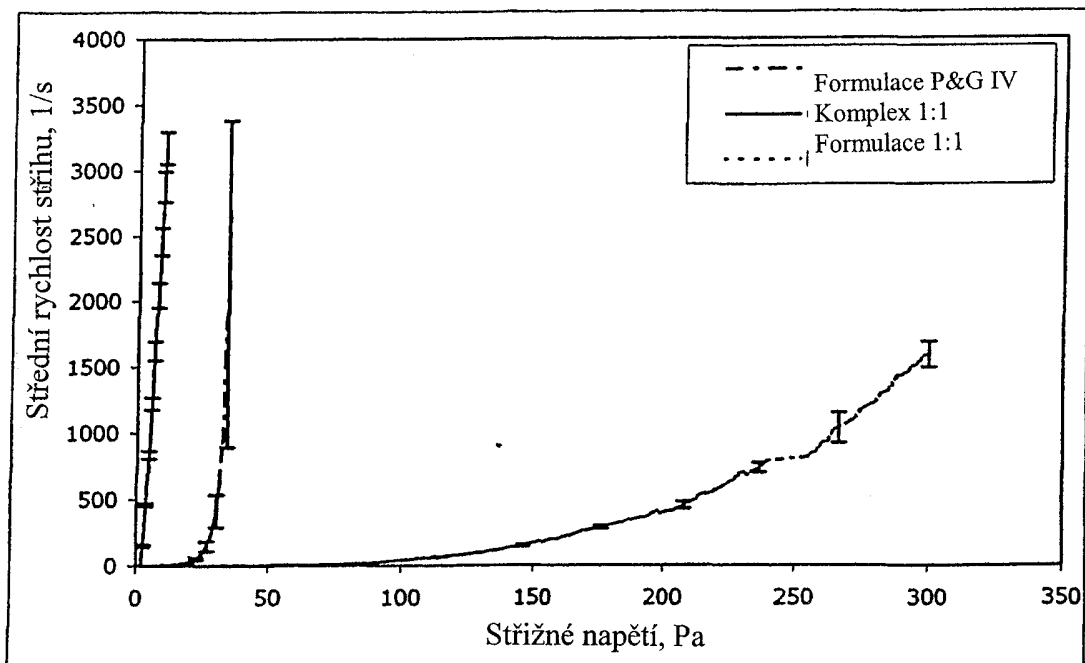
13. Prostředek podle nároku 12, vyznačující se tím, že tento poměr je 2,5:1 až 1,5:1.
14. Prostředek podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, vyznačující se tím, že obsahuje farmakologicky snášenlivý hydrofilní kosolvent (spolurozpouštědlo).
15. Prostředek podle nároku 14, vyznačující se tím, že tento kosolvent obsahuje jedno nebo více z těchto rozpouštědel: propylenglykol, glycerol, poly(ethylenglykol), makrogol a ethanol.
16. Prostředek podle nároku 15, vyznačující se tím, že obsahuje 10 až 50 hmot. % ethanolu vzhledem k celému prostředku.
17. Prostředek podle nároku 16, vyznačující se tím, že obsahuje 20 až 30 hmot. % ethanolu.
18. Prostředek podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, vyznačující se tím, že obsahuje zahušťovadlo.
19. Prostředek podle nároku 18, vyznačující se tím, že zahušťovadlo je vybráno z karbomerů a celulóзовých sloučenin.
20. Prostředek podle nároku 19, vyznačující se tím, že zahušťovadlo je vybráno z hydroxymethylcelulosity, hydroxypropylcelulosity a hydroxyethylcelulosity.
21. Prostředek podle nároku 19, vyznačující se tím, že zahušťovadlem je hydroxyethylcelulosa.
22. Prostředek podle kteréhokoliv z nároků 18 až 21, vyznačující se tím, že zahušťovadlo je přítomno v koncentraci 0,5 až 3 hmot. % prostředku.
23. Prostředek podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, vyznačující se tím, že je prostředkem s pomalým uvolňováním.

24. Prostředek podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, vyznačující se tím, že molární poměr fosfátu klindamycinu ku zinečnaté soli je 1,2:1 až 1:2.
25. Prostředek podle nároku 24, vyznačující se tím, že molární poměr fosfátu klindamycinu ku zinečnaté soli je 1:1 až 1:1,5.
26. Prostředek podle nároku 25, vyznačující se tím, že molární poměr fosfátu klindamycinu ku zinečnaté soli je 1:1.
27. Postup přípravy formulace, jak je definován v kterémkoliv z předcházejících nároků, vyznačující se tím, že se skládá z míšení uvedeného fosfátu klindamycinu s vodou a kosolventem, nastavení pH na hodnotu 6,5 až 8,0 a poté přidání uvedené zinečnaté soli.
28. Postup podle nároku 27, vyznačující se tím, že pH se nastavuje na hodnotu 7,0 až 7,5.
29. Postup podle nároků 27 nebo 28, vyznačující se tím, že kosolventem je ethanol v množství až 70 hmot. % rozpouštědlové směsi.
30. Postup podle kteréhokoliv z nároků 27 až 29, vyznačující se tím, že jsou použita stejná množství vody a alkoholu.
31. Postup podle kteréhokoliv z nároků 27 až 30, vyznačující se tím, že před přidáním zinečnaté soli je fosfát klindamycinu úplně rozpuštěn v rozpouštědlové směsi.
32. Postup podle kteréhokoliv z nároků 27 až 31, vyznačující se tím, že pH je nastaveno pomocí koncentrovaného roztoku hydroxidu sodného.
33. Postup podle kteréhokoliv z nároků 27 až 32, vyznačující se tím, že voda tvoří alespoň 30 hmot. % rozpouštědlové směsi.
34. Postup podle kteréhokoliv z nároků 27 až 33, vyznačující se tím, že obsahuje farmakologicky snášenlivý, hydrofilní kosolvent v množství 1 až 80 hmot. %.

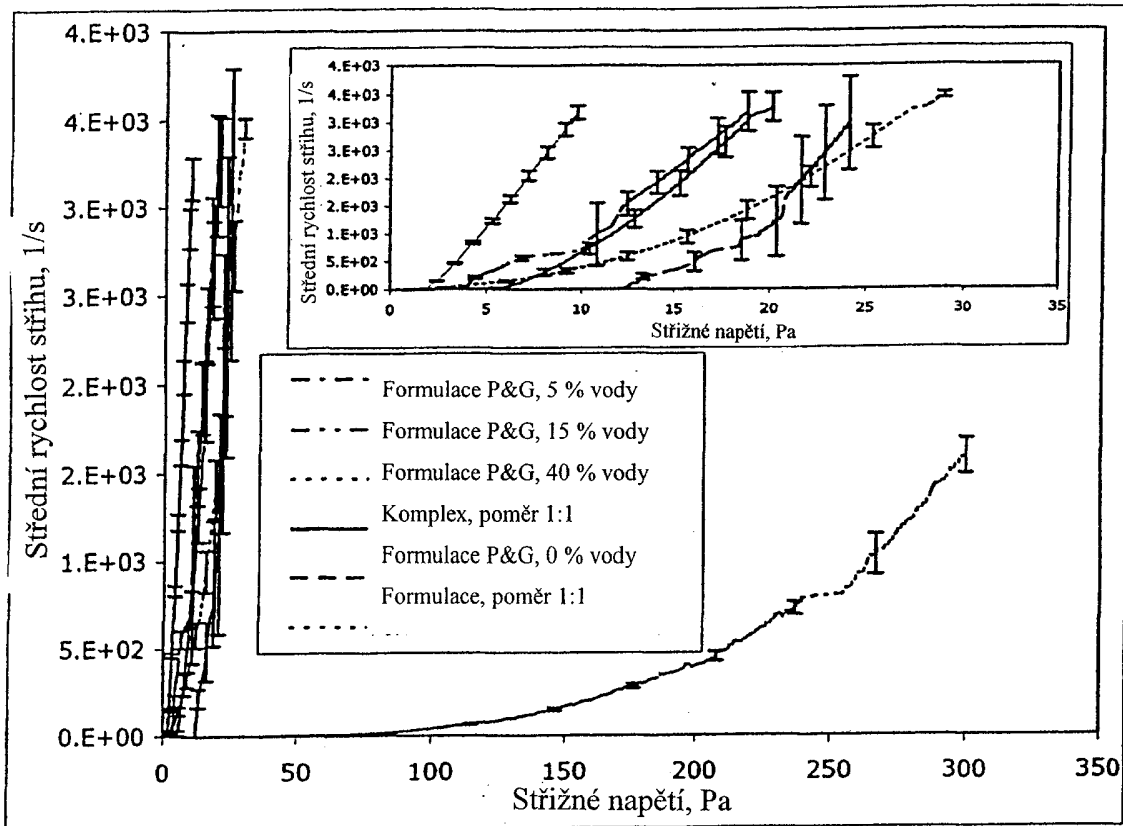
35. Postup podle kteréhokoliv z nároků 27 až 34, vyznačující se tím, že tento kosolvent obsahuje těkavou nevodnou složku a netěkavou nevodnou složku, přičemž těkavá nevodná složka tvoří 10 až 50 hmot. % veškerého kosolventu.
36. Postup podle nároku 35, vyznačující se tím, že těkavou nevodnou složkou je ethanol a netěkavou nevodnou složkou je propylenglykol.
37. Způsob léčby dermatologického stavu, vyznačující se tím, že obsahuje aplikaci farmakologicky účinného množství formulace definované v kterémkoliv z nároků 1 až 26 na pokožku léčeného pacienta.
38. Prostředek podle kteréhokoliv z nároků 1 až 26, vyznačující se tím, že je používán k léčbě stavu léčitelného klindamycinem nebo fosfátem klindamycinu.
39. Prostředek podle kteréhokoliv z nároků 1 až 26, vyznačující se tím, že je používán k léčbě *acne vulgaris*.
40. Prostředek podle kteréhokoliv z nároků 1 až 26, vyznačující se tím, že je používán k léčbě růžovky (*rosacea*).



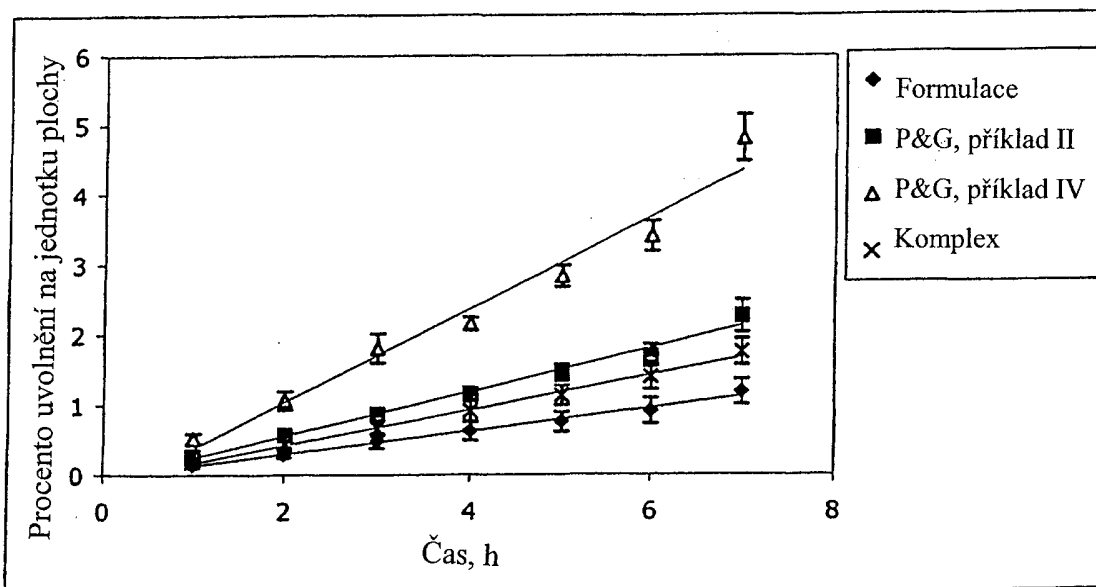
Obrázek 1



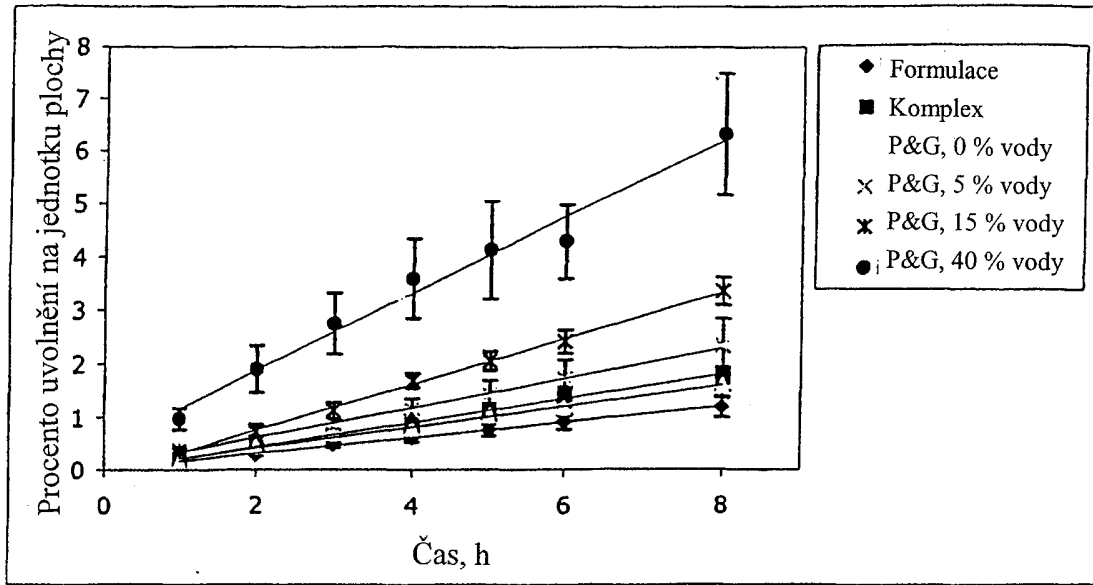
Obrázek 2



Obrázek 3



Obrázek 4



Obrázek 5