

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 832266 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **832266**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
A61K

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **21.06.1983**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **21.06.1983**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **24.12.1983**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

23.06.1982 JP 109016/82

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Shionogi & Co, Ltd, 12, 3-chome, Dosho-machi Higashi-ku, Osaka, Japan, JAPANI, (JP)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Okamoto, Kunio, TOWN UNKNOWN, JAPANI, (JP)

2 • Nishihara, Yoshitaka, TOWN UNKNOWN, JAPANI, (JP)

3 • Takehara, Mitsunori, Japan, JAPANI, (JP)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Ruska & Co Oy, Runeberginkatu 5, 00100 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Paikalliset kortikosteroidivalmisteet.

Lokala kortikosteroidpreparat.

Kortikosteroidipaikallisvalmiste

Tämän keksinnön kohteena on kortikosteroidipaikallisvalmiste tulehduksen hoitamiseksi. Yksityiskohtaisemmin määriteltynä se kohdistuu tulehduksenvastaiseen valmisteseen voiteen, geelin, emulsion, kerman ja sen tapaisen muodossa. Erityisesti se kohdistuu kortikosteroidipaikallisvalmisteseen, joka sisältää C_6 - C_{10} keskisuuriketjuisen rasvahapon monoglyseridiä yhdessä aktiivisen aineksen kanssa.

10 Kortikosteroidipaikallisvalmisteessa on ollut tunnus-
tettuna käsitteenä, että aktiivisen aineksen terapeuttisen
tehokkuuden ilmaiseminen riippuu sellaisista tekijöistä
kuin perusaineessa olevan aktiivisen aineksen sekoitustila,
esimerkiksi dispergoituminen tai liukeneminen ja määrä, se-
15 koitetun seoksen affiniteetti ihoon, aktiivisen aineksen
absorptiotehokkuus ihon läpi ja sen tapaiset. Nämä tekijät
liittyvät monimutkaisesti toisiinsa ja ovat yhteydessä
terapeuttisen tehokkuuden ilmaisemiseen. Sen vuoksi val-
misteiden rakenne on tuskin käytännössä toteutettavissa yk-
20 sinkertaisen analyysin perusteella.

Tavallisesti esimerkiksi aktiivinen aines pitäisi liuot-
taa mieluummin kuin dispergoida perusaineeseen, aktiivisen
aineksen tehokkuuden hyvän ilmaisuuden saavuttamiseksi. Kui-
tenkin liukoisuuden kohtuuton lisääminen epäedullisesti ai-
25 kaansaa aktiivisen aineksen vapautumisen perusaineksesta
ja vähentää terapeuttista tehokkuutta. Sen vuoksi perusai-
nekset pitäisi valita soveltuvaksi edellä mainittujen tekijöiden
järjestelyyn ja määrittää niiden osuudet, sellaisen
valmisteen valmistamiseksi, jolla on suuri terapeuttinen
30 tehokkuus. Lisäksi on myöskin välttämätöntä saada selville
uusi edullinen perusaines, joka on käyttökelpoinen val-
mistukseen yksinkertaisella menetelmällä.

Edellä mainittujen seikkojen johdosta keksijät ovat
suorittaneet tutkimuksia sellaisen paikallisvalmisteen for-
35 muloimiseksi, joka lisää tulehduksenvastaisten kortikoste-
roidien tehokkuutta, joilla on suuri luotettavuus ja stabi-
liteetti samoin kuin hyvä tuntu iholle levitettynä. Lopuk-

si keksijät ovat havainneet, että paikallisvalmiste, joka sisältää C_6-C_{10} keskisuuriketjuisen rasvahapon monoglyseridiä, erittäin edullisesti tasapainottaa aktiivisen aineksen dispersion tai liukoisuuden perusainekseen nähden, vapauttaen muiden apuaineiden kosketuksen ihon kanssa. Lisäksi keksijät ovat havainneet, että valmiste aikaansaa huomattavan parannuksen ihon ärsytykseen ja että sillä on erinomainen fysikaalinen kestävyys, jonka tämä keksintö aikaansaa. Niinpä tämä keksintö aikaansaa tulehduksen hoitamiseksi kortikosteroidipaikallisvalmisteen, joka sisältää C_6-C_{10} keskisuuriketjuisen rasvahapon monoglyseridiä yhdessä aktiivisen aineksen kanssa.

Tämän keksinnön mukainen ulkonainen valmiste sisältää 0,01-2,00 paino-% kortikosteroidia ja 0,5-20,0 paino-% C_6-C_{10} keskisuuriketjuisen rasvahapon monoglyseridiä tarpeellisina aineksina ja voi sisältää mitä tahansa yhtä tai useampaa seuraavaa farmakologisesti hyväksyttävää apuainetta:

- a. 1-15 paino-% primääristä, sekundääristä tai tertiääristä C_2-C_6 alkoholia,
- b. 1-10 paino-% polyeteeniglykolia, jonka keskimääräinen molekyylipaino on 200-4000,
- c. 1-90 paino-% öljymäistä ainetta,
- d. 0,5-15 paino-% ei-ionista pinta-aktiivista pesuainetta ja
- e. vettä.

Lisäksi valmiste voi sisältää sopivan määrän stabiloimisainetta, liuotusainetta ja sen tapaista.

Aktiivisena aineksena, tämän keksinnön mukaan kortikosteroidina, mainittakoon esimerkkeinä β -metasonivalerianaatti, β -metasoni-dipropionaatti, alklometasoni-dipropionaatti, hydrokortisoniasetaatti, deksametasoni, prednisoloni, diflukortoloni-valerianaatti, triamkinoloniasetonidi, fluokinoloniasetonidi, beklometasoni-dipropionaatti ja sen tapaiset, sopivimmin β -metasoni-valerianaatti, β -metasoni-dipropionaatti, alklometasoni-dipropionaatti, deksametasoni, triamkinoloniasetonidi, fluokinonidi ja fluokinoloni-ase-

tonidi ja kaikkein sopivimmin β -metasoni-valerianaatti, β -metasoni-dipropionaatti ja alklometasoni-dipropionaatti. Aktiivisen aineksen tavallinen tehokas määrä paikallislääkkeenä noin 0,01-2,00 paino-%, sopivimmin 0,05-1,0 paino-%
 5 on sisällytetty valmisteeseen. Eräitä antibiootteja voidaan yhdistää kortikosteroidin kanssa aktiiviseksi aineksi.

C_6 - C_{10} keskisuuriketjuisen rasvahapon monoglyseridin esimerkkeinä mainittakoon C_6 - C_{10} tyydytetyn suoraketjuisen
 10 rasvahapon monoglyseridit, erityisesti C_6 - C_{10} tyydytetty rasvahappo, vielä sopivammin glyseroli-monoheksanoaatti, glyseroli-mono-oktanoaatti ja glyseroli-monodekanoaatti. Niitä käytetään yksinään tai yhdistelmänä. Määrä valmis-
 teessa on noin 0,5-20 paino-%, sopivimmin 2-15 paino-%.
 15 Määrän pitäisi olla järjestetty riippuvaisena aktiivisen aineksen liukoisuudesta. Pieni määrä on kylliksi kortikosteroideille, joiden liukoisuus on suuri monoglyseridiin, kuten β -metasoni-valerianaattiin, β -metasoni-dipropionaattiin ja sen tapaisiin, mutta suuri määrä on tarpeellinen
 20 aineille, joiden liukoisuus on huono, kuten hydrokortisoni-asetaatille, alklometasoni-dipropionaatille ja sen tapaisille. Määrän pitäisi olla järjestetty myöskin muiden ainesten laadun ja määrän mukaan.

Eräs farmakologisesti hyväksyttävä apuaine on C_2 - C_6
 25 primäärinen, sekundäärinen tai tertiäärinen alkoholi, mikä tarkoittaa suora- tai haaraketjualkoholeja, joista käytännöllisinä esimerkkeinä mainittakoon etanoli, isopropanoli, eteeniglykoli, propeeniglykoli, trieteeniglykoli, 1,3 butaanidioli, 1,5-pentaanidioli, 1,6-heksaanidioli, glyseroli, 1,2,6-heksaanitrioli ja sen tapaiset. Alkoholia on
 30 valmisteessa noin 1-15 paino-%, sopivimmin noin 5-10 paino-%.

Toinen apuaine, polyeteeniglykoli, jonka keskimääräinen molekyylipaino on noin 200-4000, on havainnollistettu
 35 polyeteeniglykolilla, 200, 300, 400, 600, 1000, 1500, 1540, 4000 ja sen tapaiset. Niitä käytetään määrässä noin 1-10 paino-%, sopivimmin noin 2-5 paino-% lopullisen valmisteen

painosta. Tavallisesti polyeteeniglykolia käytetään yhdistelmänä jonkin edellä mainitun alkoholin kanssa, koska polyeteeniglykoli yksinään ei tarpeeksi saata ilmi aktiivisen aineksen tehokkuutta. Vaikka yhdistelmä on yleisesti
 5 tunnettu voiteen alalla, pitäisi olla varovainen, ettei polyeteeniglykolin ja alkoholin seosta käytettäisi liian suurissa määrissä aktiivisen aineksen liuottamiseksi, mikä aiheuttaisi voiteen nk. syneresiksen. Edellä mainitun monoglyseridin lisäys tietyssä määrässä estää syneresiksen ja
 10 parantaa valmisteiden kestävyyttä ja tehokkuutta.

Eräs farmakologisesti hyväksyttävä aine on öljymäinen aine. Sitä käytetään tarkoituksella säätää aktiivisen aineksen liukoisuutta ja valmisteiden viskoosisuutta sekä parantaa tuntua levittämistä varten. Esimerkkeinä mainittakoon nestemäiset korkeammat alkoholit (esim. 2-heksyyli-
 15 dekanoli ja 2-oktyyliidekanoli), jähmeät korkeammat alkoholit (esim. setyylialkoholi ja stearyylialkoholi), korkeammat rasvahapot (esim. palmitiinihappo ja steariinihappo), esterit (esim. isopropyylimyristaatti, 2-oktyyliidodekyylimyristaatti, dietyylisebakaatti ja di-isopropyliadipaatti), neste, puolijähmeät tai jähmeät hiilivedyt (esim.
 20 skvalaani, parafiiniöljy, erilaatuiset parafiinit, vaseliini, hienokiteinen vaha ja seresiini), vahat (esim. mehiläisvaha, valaanpääöljy ja karnaubavaha), luonnonrasvahapon triglyseridit (esim. risiiniöljy ja oliiviöljy), synteettinen triglyseridi, diglyseridit, korkeampien rasvahappojen monoglyseridit ja sen tapaiset.

Öljymäistä ainetta käytetään tavallisesti määrässä noin 1-90 paino-% valmisteesta, samalla kun öljymäisten aineiden valinta ja yhdistelmäsuhteet sekä suhteet koko valmisteeseen painoon riippuvat käytetystä kortikosteroidista, valmisteiden muodosta ja käytetyn C_6 - C_{10} keskisuuriketjuisen rasvahapon monoglyseridistä ja sen määrästä. Määrä on esimerkiksi noin 5-90 paino-% voiteelle ja noin 1-5 paino-%, sopivimmin 2-35 paino-% emulsiolle ja kermalle.
 35

Lisäapuaaineena on pinta-aktiivinen pesuaine. Pinta-aktiiviset pesuaineet ovat edullisia halutun annosmuodon muo-

dostamiseksi ja hienon sekä homogeenisen dispersion, emulsion ja sekalaisten valmisteiden saamiseksi. Se voidaan valita ei-ionisesta pinta-aktiivisesta pesuaineesta, jolla on vähäinen ärsytys ihoon. Ei-ionisista pinta-aktiivisista pesuaineista mainittakoon esimerkkeinä sorbitaanirasvahapon esterit, sorbitolirasvahapon esterit, polyoksiteeni-sorbitaanirasvahapon esterit, polyoksiteeni-rasvahapon esterit, polyoksiteeni-alkyylietteri, polyoksiteeni hydrattu risiiniöljyjohdannainen, polyoksiteeni-polyoksipropeeni-alkyyli eetteri ja sen tapaiset. Käytännöllisinä esimerkkeinä niistä mainittakoon sorbitaani-monolauraatti, sorbitaani-monopalmiaatti, sorbitaani-monostearaatti, sorbitaani-seskvistearaatti, polyoksiteeni-sorbitaani-monolauraatti, polyoksiteeni-monopalmiaatti, polyoksiteeni-sorbitaani-monostearaatti, polyoksiteeni-sorbitaani-tri-stearaatti, polyoksiteeni-sorbitaani-mono-oleaatti, polyoksiteeni-sorbitaani-tri-oleaatti, polyoksiteeni-sorbitoli-monolauraatti, polyoksiteeni-sorbitoli-heksa-stearaatti, polyoksiteeni-sorbitoli-tetra-oleaatti, polyoksiteeni-lauryyliesteri, polyoksiteeni-stearyyliesteri, polyoksiteeni-oleyyliesteri, polyoksiteeni-lauryylieetteri, polyoksiteeni-setyylietteri, polyoksiteeni-stearyylieetteri, polyoksiteeni-oleyylietteri, polyoksiteeni-heksadesyylietteri, propeeni-glykoli-mono-stearaatti, polyoksipropeeni-polyoksiteeni-setyylietteri ja sen tapaiset. Niitä voidaan käyttää yksinään tai seoksena määrässä noin 0,5-15 paino-%, sopivimmin noin 1-10 paino-% valmisteeseen.

Stabiloimisaineita, joihin kuuluvat hapettumisen estonaineet, kelatoivat aineet, antiseptit, puskuriaineet ja sen tapaiset, voidaan käyttää sopivassa määrässä, jos tarve vaatii.

Tarvittaessa voidaan käyttää myöskin liuottavia aineita (esim. krotamitonia ja bensyylialkoholia).

Tämän keksinnön mukaisen valmisteen eräs käytännöllinen sovellutusmuoto on esitetty seuraavassa, jolloin ainekset on lyhennetty seuraavasti:

monoglyseridi = C_6-C_{10} keskisuuriketjuisen rasvahapon monoglyseridi,

alkoholi = primäärinen, sekundäärinen tai tertiäärinen C_2-C_6 alkoholi,

5 polyeteeniglykoli = polyeteeniglykoli, jonka keskimääräinen molekyylipaino on 200-4000,

pinta-aktiivinen pesuaine = ei-ioninen pinta-aktiivinen pesuaine.

(1) Voide 1

10	Kortikosteroidi	0.01-2.00 paino-%
	Monoglyseridi	1-20 paino-%
	Pinta-aktiivinen pesuaine	0.5-5 paino-%
	Öljymäinen aine	tasapainotus

(2) Voide 2

15	Kortikosteroidi	0.01-2.00 paino-%
	Monoglyseridi	1-15 paino-%
	Alkoholi	1-15 paino-%
	Pinta-aktiivinen pesuaine	0.5-5 paino-%
	Öljymäinen aine	tasapainotus

20 (3) Voide 3

	Kortikosteroidi	0.01-2.00 paino-%
	Monoglyseridi	1-15 paino-%
	Polyeteeniglykoli	1-10 paino-%
	Pinta-aktiivinen pesuaine	0.5-5 paino-%
25	Öljymäinen aine	tasapainotus

(4) Voide 4

	Kortikosteroidi	0.01-2.00 paino-%
	Monoglyseridi	1-15 paino-%
	Alkoholi ja polyeteeniglykoli	1-10 paino-%
30	Pinta-aktiivinen pesuaine	0.5-5 paino-%
	Öljymäinen aine	tasapainotus

(5) Kerma 1

	Kortikosteroidi	0.01-2.00 paino-%
	Monoglyseridi	1-20 paino-%
35	Pinta-aktiivinen pesuaine	0.5-15 paino-%
	Öljymäinen aine	2-35 paino-%
	Vesi	tasapainotus

	(6) Kerma 2	
	Kortikosteroidi	0.01-2.00 paino-%
	Monoglyseridi	1-20 paino-%
	Alkoholi	1-15 paino-%
5	Pinta-aktiivinen pesuaine	0.5-15 paino-%
	Öljymäinen aine	2-35 paino-%
	Vesi	tasapainotus
	(7) Kerma 3	
	Kortikosteroidi	0.01-2.00 paino-%
10	Monoglyseridi	1-20 paino-%
	Polyeteeniglykoli	1-10 paino-%
	Pinta-aktiivinen pesuaine	0.5-15 paino-%
	Öljymäinen aine	2-35 paino-%
	Vesi	tasapainotus
15	(8) Kerma 4	
	Kortikosteroidi	0.01-2.00 paino-%
	Monoglyseridi	1-20 paino-%
	Alkoholi ja polyeteeniglykoli	1-10 paino-%
	Pinta-aktiivinen pesuaine	0.5-15 paino-%
20	Öljymäinen aine	2-35 paino-%
	Vesi	tasapainotus

Edellä olevat valmisteet ovat ainoastaan muutamia esimerkkejä, eivätkä ne rajoita tätä keksintöä. Edellä olevat valmisteet voivat sisältää stabiloimisainetta, liuotusainetta ja sen tapaisia, kuten edellä on esitetty.

Tämän keksinnön mukainen paikallisvalmiste voidaan valmistaa tavallisella menetelmällä paikallisvalmisteiden valmistamiseksi. Nimittäin aktiivinen aines liuotetaan C₆-C₁₀ keskisuuriketjuisen rasvahapon monoglyseridiin, joka voidaan sekoittaa ennakolta edellä mainittujen alkoholien, polyeteeniglykolin ja/tai öljymäisen aineen osan kanssa. Liuos tai seos saatetaan kuumennuksen, sekoituksen muiden apuaineiden kanssa, dispergoimisen, emulsioimisen ja sen tapaisen alaiseksi halutun annosmuodon mukaan ja jäähdytetään huoneen lämpötilaan. Lisäksi haluttaessa voidaan lisätä tarvittava määrä stabiloimisainetta.

Tavoitevalmisteen tehokkuus ja luotettavuus arvioitiin

vastaavasti verisuonen supistumiskokeella ja ihon ärsytys-testillä.

Tehokkuuden ja luotettavuuden arviointi:

1. Tehokkuus verisuonen supistumiskokeella

5 Jokainen kiinteä määrä valmistetta, esitetty työesimerkeissä ja vertauksissa, levitettiin kaupan olevalle testiteippinauhalle. Nämä testiteipit kiinnitettiin terveen ihmisen kyynärvarren ja selän testikohtaan ja pidettiin 4 tuntia. Testiteippien poistamisen jälkeen vaalenemisesta
10 (verisuonen supistumisen voimakkuus) testikohdassa, johon testiteippi oli kiinnitetty, tehdään havaintoja kaksi ja neljä tuntia myöhemmin. Tulokset on esitetty taulukoissa 1 ja 2.

15 Taulukoiden numerot ovat laikun vaalenemisen voimakkuuden suhteellisia arvoja, jotka on arvioitu sen tilan mukaan, kun vertausvalmiste laikun voimakkuudeksi otetaan 100. Arvo on suhteellinen verisuonen supistumisen määrään.

2. Luotettavuuskoestus laastarilapulla (ihon ärsytys-testi)

20 Jokainen kiinteä määrä valmistetta (sisältäen aktiivista ainesta, kortikosteroidia) työesimerkeissä ja vertauksissa sijoitetaan kaupan olevan laastarilapun päälle (Finn chamber (tavaramerkki), Taisho Seiyaku Co., & Ltd.). Testiteipit asetetaan terveen ihmisen selän testikohtaan ja pidetään 48 tuntia. Sitten testiteipit poistetaan ja testikohtien punertavista jäljistä tehdään havaintoja 0,5 ja 24
25 tunnin jälkeen. Molempien tarkkailtujen kohtien arvot lasketaan yhteen. Tulokset on esitetty taulukoissa 1 ja 2.

30 Taulukoiden numerot esittävät työesimerkkien suhteellisia arvoja, jotka on arvioitu siten, että vertausvalmiste punertavan ärsytysjäljen voimakkuudeksi otetaan 100. Arvo on suhteellinen ihon ärsytykseen ja käänteissuhteellinen luotettavuuteen.

Taulukko 1 (Voide)

Testivalmiste		Tehokkuus (Verisuonen supistus)		Luotettavuus (Ärsytys)
Esimerkki no	Vertaus	2. tunti	4. tunti	
1 - 1	A	130	120	98
1 - 1	B	147	129	105
1 - 2	C	210	180	100
1 - 3	D	150	175	101
1 - 3	E	162	160	103
1 - 4	F	161	218	100
1 - 5	G	208	140	38
1 - 6	H	312	206	62

Taulukko 2 (Kerma)

Testivalmiste		Tehokkuus (Verisuonen supistus)		Luotettavuus (Ärsytys)
Esimerkki no	Vertaus	2. tunti	4. tunti	
2 - 1	I	275	255	114
	J	172	221	58
2 - 2	I	293	231	46
	K	185	207	64
	L	227	214	102
2 - 3	I	191	168	35
2 - 4	M	144	121	85
	N	149	118	101
2 - 5	M	127	108	40
	N	152	110	87
2 - 6	O	161	135	67

Kuten taulukoissa 1 ja 2 on esitetty, työesimerkkien valmisteet ovat parempia kuin vertausvalmisteet. Siis tämä keksintö aikaansaa valmisteita, joilla on suuri tehokkuus ja luotettavuus. Toisin sanoen, tämä keksintö aikaansaa menetelmän kortikosteroidivalmisteen aktiivisuuden parantamiseksi, joka menetelmä käsittää C_6-C_{10} keskisuuriketjuisen rasvahapon monoglyseridin lisäyksen paikallisvalmisteseen.

Seuraavat esimerkit on tarkoitettu havainnollistamaan erästä käytännöllistä sovellutusmuotoa. Määrät taulukoissa 3-1, 3-2, 4-1, 4-2 ja 4-3 on esitetty painoprosentteina.

Esimerkki 1 (Voide)

Voiteita valmistetaan seuraavasti:

Valkoista vaseliinia sulatetaan lämpötilassa $70-80^{\circ}\text{C}$ ja siihen lisätään muita aineksia, sekoitetaan homogeeniseksi ja saatu seos jäähdytetään huoneen lämpötilaan, jolloin saadaan taulukoissa 3-1 ja 3-2 esitetyt valmisteet.

Esimerkki 2 (Kerma)

Kaikki ainekset vettä lukuunottamatta sekoitetaan, kuunnennetaan, hämmennetään ja sekoitetaan $70-80^{\circ}\text{C}$:ssa. Seokseen lisätään kiinteä määrä puhdistettua vettä. Seosta sekoitetaan ja se emulgoidaan sekä jäähdytetään huoneen lämpötilaan, jolloin saadaan taulukoissa 4-1, 4-2 ja 4-3 esitetyt valmisteet.

Taulukko 3-1

Aines	Esimerkki no			Vertaus				
	1-1	1-2	1-3	A	B	C	D	E
β -metasoni-dipropionaatti	0.064	0.06		0.064	0.064			
β -metasoni-valerianaatti						0.06		
Alklometasoni-dipropionaatti			0.05				0.05	0.05
Glyseroli-monoheksanoaatti		10.0						
Glyseroli-mono-oktanoaatti			10.0					
Glyseroli-monodekanoaatti	5.0							
Glyseroli-monostearaatti					10.0			10.0
Sorbitaani-monostearaatti	2.0							
Sorbitaani-tristearaatti			2.0					
Propeeniglykoli-monostearaatti		2.0						
Di-isopropyli-adipaatti	5.0							
Parafiinivaha		2.0						
Parafiiniöljy				10.0			10.0	
Valkoinen vaseliini	87.936	85.94	87.95	89.936	89.936	89.94	89.95	89.95

Taulukko 3-2

Aines	Esimerkki no			Vertaus		
	1-4	1-5	1-6	F	G	H
β -metasoni-valerianaatti			0.12			0.12
Alklometasoni-dipropionaatti		0.05			0.05	
Deksametasoni	0.1			0.1		
Glyseroli-monoheksanoaatti	5.0		5.0			
Glyseroli-monodekanoaatti		10.0				
Propeeniglykoli		3.0	4.0		10.0	10.0
Polyeteeniglykoli 300						
Polyeteeniglykoli 400	2.0		2.0			5.0
Sorbitaani-seskvistearaatti	2.0					
Sorbitaani-mono-oleaatti		2.0			2.0	2.0
Polyeteeniglykoli-monostearaatti			2.0			
Dietyylisebakaatti	3.0					
Valkoinen mehiläisvaha		3.0	3.0		3.0	2.0
Plastibase (50W)*				99.9		
Valkoinen vaseliini	87.9	81.95	84.88		84.95	80.88

* (Tavaramerkki) polyeteenin parafiiniöljyn kanssa sekoitettu perusaine

(Squibb & Sons Co., Ltd.)

Taulukko 4-1

Aines	Esimerkki no			Vertaus			
	2-1	2-2	2-3	I	J	K	L
Alklometasoni-dipropionaatti	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
Glyseroli-monoheksanoaatti	12.0	6.0					
Glyseroli-mono-oktanoaatti			14.0				
Glyseroli-monodekanoaatti							
Glyseroli-monosteearaatti							6.0
Propeeniglykoli				20.0			
Polyksieteeni (20) -setyylietteri	5.0		6.0	3.0			5.0
Polyksieteeni (30) -stearyyliesteri		5.0			5.0	5.0	
Polyksieteeni-sorbitaari-monosteearaatti							
Krotamitoni			1.8				
Di-isopropyli-adipaatti	5.0		4.0		10.0		
Dietyylisebakaatti		10.0				10.0	
Setyylialkoholi	10.0	8.0	10.0	8.0	10.0	10.0	8.0
Parafiiniöljy				5.0			10.0
Valkoinen mehiläisvaha	5.0			5.0	5.0	5.0	
Valkoinen vaseliini		10.0	10.0	7.0			10.0
Puhdistettu vesi	63.0	61.0	54.0	52.0	70.0	70.0	60.95

Taulukko 4-2

Aines	Esimerkki no		Vertaus	
	2-4	2-5	M	N
β -metasoni-dipropionaatti	0.064	0.064	0.064	0.064
Glyseroli-mono-oktanoaatti	3.5	2.5		
Glyseroli-monodekanaaatti	1.5			
Glyseroli-monostearaatti				5.0
Polyksieteeni (20) -setyylietteri	4.0		2.0	4.0
Sorbitaani-mono-oleaatti		0.5		
Polyksieteeni-sorbitaani-mono-oleaatti		1.5		
2-oktyyliidodekanoli		3.0		
2-oktyyliidodekyyli-myristaatti	10.0			10.0
Setyylialkoholi	7.0	2.0	8.0	7.0
Parafiiniöljy			6.0	
Valkoinen vaseliini	10.0		15.0	10.0
Puhdistettu vesi	64.0	90.0	69.0	63.936

Taulukko 4-3

Aines	Esimerkki no			Vertaus 0
	2-6	2-7	2-8	
β -metasoni-valerianaatti Deksametasoni Prednisoloni	0.12	0.1	1.0	0.12
Glyseroli-mono-oktanoaatti Glyseroli-monodekanoaatti	8.0	4.0 1.0	16.0	
Polyoksieteeni (20) -setyylietteri Polyoksieteeni (30) -stearyyliesteri Sorbitaani-seskvistearaatti Polyoksieteeni-sorbitaani-mono-stearaatti	4.5 1.0	4.0	5.0	2.0
Krotamitoni			1.8	
Dietyylisebakaatti 2-oktyyлідodekyyli-myristaatti Setyylialkoholi Parafiiniöljy Valkoinen vaseliini Puhdistettu vesi	10.0 7.5 10.0 59.0	2.0 8.0 8.0 12.0 61.0	10.0 10.0 10.0 56.0	8.0 6.0 15.0 69.0

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä kortikosteroidipaikallisvalmisteen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että yhdistetään kortikosteroidia ja C_6-C_{10} keskisuuriketjuisen rasvahapon monoglyseridiä.
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että yhdistetään 0,01 - 2,00 paino-% kortikosteroidia ja 0,5 - 20,0 paino-% C_6-C_{10} keskisuuriketjuisen rasvahapon monoglyseridiä.
3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmisteeseen yhdistetään lisäksi yksi tai useampi seuraavista aineista:
- a. 1 - 15 paino-% primääristä, sekundääristä tai tertiääristä C_2-C_6 alkoholia,
 - b. 1 - 10 paino-% polyeteeniglykolia, jonka keskimääräinen molekyylipaino on 2000 - 4000,
 - c. 1 - 90 paino-% öljymäistä ainetta,
 - d. 0,5 - 15 paino-% ei-ionista pinta-aktiivista pesuainetta ja
 - e. vettä.
4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmisteeseen yhdistetään lisäksi 0,5 - 5 paino-% pinta-aktiivista pesuainetta ja öljymäistä ainetta.
5. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmisteeseen yhdistetään lisäksi 0,5 - 15 paino-% pinta-aktiivista pesuainetta, 2 - 35 paino-% öljymäistä ainetta ja vettä.
6. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmisteeseen yhdistetään lisäksi 1 - 15 paino-% alkoholia, 0,5 - 15 paino-% pinta-aktiivista pesuainetta, 2 - 35 paino-% öljymäistä ainetta ja vettä.
7. Patenttivaatimuksen 3 mukainen valmiste, t u n n e t t u siitä, että valmisteeseen yhdistetään lisäksi 1 - 10 paino-% polyeteeniglykolia, 0,5 - 15 paino-%

pinta-aktiivista pesuainetta, 2 - 35 paino-% öljymäistä ainetta ja vettä.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että kortikosteroidi valitaan ryhmästä, johon kuuluvat β -metasoni-valerianaatti, β -metasoni-dipropionaatti, alklometasoni-dipropionaatti, deksametasoni-triamkinoloni-asetonidi, fluokinonidi ja fluokinoloni-asetonidi.

9. Patenttivaatimuksen 8 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että kortikosteroidi valitaan ryhmästä, johon kuuluvat β -metasoni-valerianaatti, β -metasoni-dipropionaatti ja alklometasoni-dipropionaatti.

10. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että monoglyseridi valitaan ryhmästä, johon kuuluvat glyseroli-monoheksanoaatti, glyseroli-mono-oktanoaatti ja glyseroli-monodekanoaatti.



Missing part

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utläggnings- och patentskrifter:

FI _____

CH _____

DE _____

DK _____

FR _____

GB P 1525 813 (AGIK 9/06)

NO _____

SE _____

US P 4346036 (AGIK 31/56)

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Allekirjoitus