

Opfindelsen angår en fed O/V creme til topisk legemsanvendelse indeholdende en fed basis, vand, mindst ét ikke-ionisk overfladeaktivt middel og eventuelt et topisk aktivt terapeutisk middel bortset fra dithranol og derivater deraf.

5 Det er velkendt, at blandt andet terapeutiske midler kan anvendes til huden ved hjælp af for eksempel salver, cremer og lotioner. Forskellige hudlidelser kan reagere på forskellige måder over for sammensætningen af det vehikel, sammen med hvilket det terapeutiske middel an-
10 vendes til huden. Til de lidelser, der gør huden tør og flaget, foretrækkes i almindelighed en salve. En salve indeholder i almindelighed mere olie (fede komponenter) end vand, og undertiden indeholder en salve kun fedtstofbestanddele. På den anden side er der hudlidelser, hvor
15 okklusion af huden, med det formål at undgå udtørring, ikke er ønskelig, og i sådanne tilfælde er det bedre at anvende en creme indeholdende mere vand end olie. Salver har den ulempe at være klæbende og fedtede ved berøring, og de fjernes ikke let ved almindelig vask af huden eller
20 af tøj, der kommer i kontakt med salven. Lotioner er i almindelighed ikke-viskose, og terapeutiske midler indeholdt deri er derfor kun i kontakt med huden i en relativt kort periode, da lotioner løber af huden.

En creme har normalt en viskositet inden for visse
25 grænser, idet den hverken bør være for flydende eller for stiv. Til opnåelse af en ønsket viskositet kan man lade fortykkende midler indgå i den fede fase (oliefasen) eller eventuelt sætte gelerende midler og visse polymere til den vandige fase. En for høj tilsætning af den ene
30 eller anden art, som ovenfor nævnt, vil dog gøre præparatet for stift til at være velegnet som creme.

For at opnå et stabilt vehikel til salver indeholdende vand og til cremer anvendes et emulgeringsmiddel (et overfladeaktivt middel) til deres fremstilling. Der
35 er emulgeringsmidler med en lipofil karakter (til "opløsning" af vand i olie, dvs. et V/O-emulgeringsmiddel) el-

ler med en hydrofil karakter ("opløsning" af olie i vand, dvs. et O/V-emulgeringsmiddel). I tilfælde af en salve (mere olie end vand) anvendes sædvanligvis et V/O-emulgeringsmiddel. Salven består af en kontinuert oliefase, hvori små vandpartikler er til stede. I tilfælde af en creme (mere vand end olie) anvendes sædvanligvis et O/V-emulgeringsmiddel. Cremen består af en kontinuert vandfase, hvori små oliepartikler er til stede. For at fastslå, om kompositioner er O/V- eller V/O-emulsioner, kan der anvendes farvede forbindelser, der opløses enten i oliefasen eller i vandfasen, og ved hjælp af et mikroskop kan der skelnes mellem kompositionerne.

I Martindale "The Extra Pharmacopoeia" (The Pharmaceutical Press, London, GB), 26. udgave 1972, side 391, spalte 1, beskrives en fed O/V creme "Unguentum Cetomacrogolis" indeholdende (op til) 57% fedtstofmaterialer (hvoraf 12% er cetylstearylalkohol), 3% ikke-ionisk overfladeaktivt middel og 40% rensset vand. Et sådant præparat er imidlertid allerede noget for stift til at være velegnet som creme, hvorfor man næppe med held blot kan øge andelen af fedtstoffer for at tilvejebringe en endnu federe creme.

NZ patentskrift Nr. 187.103 angår problemet med forhindring af oxidation af dithranol, når denne forbindelse inkorporeres i oliefasen i en stiv emulsion til anvendelse ved behandling af psoriasis. Problemet løses ifølge dette skrift ved at sætte en antioxidant og en syre til den vandige fase i en O/V-emulsion, hvori dithranol findes i oliefasen. Kravene i skriftet omhandler bredt O/V-emulsioner indeholdende 20-60 vægt% vaseline ("petroleum jelly"), 25-60 vægt% vand og fra 5 til 20 vægt% af en emulgator, som er en blanding af en fed alkohol og et ikke-ionisk overfladeaktivt middel.

Som ovenfor nævnt anvendes oftest ved fremstillingen af en creme (mere vand end olie) et olie-i-vand (O/V)-emulgeringsmiddel. Det har nu vist sig, at stabile kompositioner i form af "fede cremer" af O/V-emulsions-type, der indeholder mere fedtstofforbindelser end vand,

kan opnås, når andelen af fede alkoholer og estere blandt fedtstofferbindingerne begrænses, og når der anvendes et ikke-ionisk O/V-emulgeringsmiddel (eller overfladeaktivt middel) af hydrofil karakter. Dette var ganske uventet.

5 En fed creme ifølge den foreliggende opfindelse, der er af den indledningsvis anførte type, er ejendommeligt ved, at cremen indeholder fra 60 til 80 vægt% fedtstofmateriale(r), heriblandt ca. 6 vægt% fede alkoholer og estre, og at nævnte ikke-ioniske overfladeaktive middel
10 er et hydrofilt overfladeaktivt middel med et HLB(Hydrofil-Lipofil-Balance)-tal på 14 eller højere og er indeholdt i en mængde på fra 1,5 til 5 vægt%, idet de angivne vægtprocenter er baseret på cremens totale vægt.

Mængden af fedtstofmateriale(r) i cremen er fortrinsvis på fra 60 til 70 vægt% af cremen.
15

De "fede cremer" ifølge opfindelsen kan fremstilles ved anvendelse af konventionelle fremstillingsmetoder for salver og cremer. Mikroskopisk undersøgelse af kompositionerne viser undertiden et billede af en kompleks emulsion og undertiden en olie-i-vand-emulsion, alt efter intensiteten af blandeprocessen. I tilfælde af en kompleks emulsion er den kontinuerte fase i nogle dele af emulsionen oliekomponenterne, og i andre dele er den kontinuerte fase vand. De fede cremer har en okkluderende virkning
20 ved anvendelse på huden som følge af det høje olieindhold. Huden bliver fugtig og derfor bedre gennemtrængelig for et anvendt terapeutisk middel. Endvidere er de fede cremer, i modsætning til salver, ikke-fedtede og let fjernelige fra huden eller materialer, der kommer i kontakt med dem.
25
30

Fedtstofmaterialerne, der er inkorporeret i de fede O/V cremer ifølge opfindelsen, er dem, der er almindeligt anvendt til fremstilling af salver og cremer. Der anvendes ved fremstillingen af de fede cremer fortrinsvis en blanding af fedtstofforbindelser (faste, halvfaste og/eller
35 flydende ved stuetemperatur). Fedtstofforbindelserne kan for eksempel være voksarter (f.eks. hvid blød paraffin), flydende paraffin, fede alkoholer og estre,

(f.eks. cetylstearylalkohol, myristylalkohol og glycerol-monostearat), vegetabiliske olier (f.eks. bomuldsfrø-, kokosnød-, sojabønne- eller jordnødolie), mineralolier eller flydende siliconer. Der anvendes fortrinsvis en kombination af cetylstearylalkohol, flydende paraffin og hvid blød paraffin. Mængden af fede alkoholer og estre, foretrukket cetylstearylalkohol, er som nævnt omkring 6 vægt% i de omhandlede cremer.

Den ved fremstillingen af de fede O/V cremer ifølge opfindelsen anvendte mængde af hydrofilt ikke-ionisk overfladeaktivt middel (flydende eller fast) er fortrinsvis på fra 1,5 til 3,5 vægt% (navnlig 3%) beregnet på den endelige komposition. Det overfladeaktive middel (eller emulgeringsmidlet) skal have et højt HLB-tal, som omtalt i artiklen af Balsam et al., Cosmetics, Science and Technology, bind III, side 583-596. HLB-Tallet skal som nævnt være 14 eller højere. Det overfladeaktive middel er fortrinsvis cetomacrogol 1000 (dvs. polyethylenglycol(1000)-mono-cetyletter). Andre overfladeaktive midler, der kan anvendes, er polysorbat 60 (dvs. polyoxyethylen(20)-sorbitan-monostearat) og polysorbat 80 eller Tween 80 (dvs. polyoxyethylen(20)-sorbitan-monooleat). Der anvendes med fordel kun ét overfladeaktivt middel.

Den ved fremstillingen af de fede O/V cremer ifølge opfindelsen anvendte mængde vand (fortrinsvis deioniseret) kan variere fra 20 op til 35 vægt% af den endelige komposition. Der anvendes med fordel ca. 30% vand.

Det eller de topisk aktive terapeutiske midler, der kan inkorporeres i de fede O/V cremer ifølge opfindelsen, kan være et steroid (for eksempel et anti-inflammatorisk steroid), et antibiotikum eller et kemoterapeutisk middel eller en kombination af sådanne terapeutisk anvendelige midler. Det terapeutiske middel kan for eksempel være hydrocortison-17 α -butyrat, hydrocortison, triamcinolon-acetonid, salicylsyre og derivater deraf, tjæreprodukter, svovlforbindelser, iodforbindelser, nicotinsyre og derivater deraf, hexachlorophen eller retinsyre. Mængden af terapeutisk middel, der kan være opløseligt i vand- eller

olie-fasen af den fede creme, vil være den, der er egnet for den tilsigtede anvendelse.

Når det terapeutiske middel (f.eks. hydrocortison-17 α -butyrat) er opløst eller suspenderet i den fede cremes vand-
5 rase, kan der opnås en bedre aktivitet end med en normal creme eller salve, da det terapeutiske middel er opløst i et mindre volumen vand, hvilket fører til en højere koncentration af det terapeutiske middel.

Det kan være nyttigt i de fede O/V cremer ifølge opfin-
10 delsen at inkludere et puffermiddel for at opretholde en ønsket pH-værdi. Puffermidlet kan for eksempel være en kombination af (i) citronsyre og natriumcitrat, (ii) phosphorsyre og natriumphosphat eller (iii) mælkesyre og natriumlactat alt efter det ønskede pH. Når det terapeu-
15 tiske middel er hydrocortison-17 α -butyrat, behøves et let surt miljø (f.eks. pH 3,5-4,5) for at hindre hydrolyse af butyratet. Til dette formål egner sig navnlig en kombination af citronsyre og natriumcitrat.

De fede O/V cremer ifølge opfindelsen kan også - som
20 det er almindeligt for salver og cremer - indeholde et konserveringsmiddel for at hindre for eksempel bakterieangreb. Egnede konserveringsmidler er methylhydroxybenzoat, chlorcresol, sorbinsyre og benzoesyre.

Som ovenfor nævnt kan de fede O/V cremer ifølge opfin-
25 delsen fremstilles på konventionel måde. En foretrukken fremgangsmåde indebærer blanding af de "fede" komponenter (f.eks. cetylstearylalkohol, flydende paraffin og hvid blød paraffin) med det hydrofile ikke-ioniske overfladeaktive middel (fortrinsvis cetomacrogol 1000) og opvarm-
30 ning af blandingen ved for eksempel 70-80°C. Separat, i en egnet salveblander, blandes vand (fortrinsvis deioniseret), puffermiddel og konserveringsmiddel og opvarmes (f.eks. ved 70-80°C), indtil der er opnået en opløsning. Ved inkorporering af terapeutisk middel kan en lille por-
35 tion af den resulterende opløsning fraskilles og afkøles til stuetemperatur, hvorefter der hertil sættes det terapeutiske middel.

Den flydende fedtstofkomposition ved forhøjet temperatur (f.eks. 70-80°C) sættes til den store del af den vandige opløsning, og efter kraftig omrøring under reduceret tryk (for at undgå luftbobler i den endelige fede creme) tilsættes ved normalt tryk den vandige opløsning eller suspension indeholdende det terapeutiske middel. Efter kraftig blanding af massen ved cirka stuetemperatur i passende tid - igen under reduceret tryk - opnås en fed creme.

Temperaturen ved den endelige blanding af komponenterne af den fede creme og den anvendte omrøring kan påvirke formen af den vundne emulsion (olie-i-vand og/eller vand-i-olie). Blandingen foretages fortrinsvis ved 20-25°C med kraftig omrøring.

De således vundne fede O/V cremer ifølge opfindelsen omfatter fortrinsvis "olie"-globuler med en middeldiameter på 1-2 µm (maksimum 5 µm). Som et resultat af det høje fedtindhold kan en vandig fase sædvanligvis knap skelnes. Vandet er muligvis bundet som en tynd film til overfladen af globulerne, stadig under dannelse af den kontinuerede fase.

De fede bløde O/V cremer ifølge opfindelsen kan være meget stabile under normale betingelser, navnlig når de er emulsioner indeholdende for størstedelen oliepartikler af meget lille middeldiameter, f.eks. 1-2 µm.

Opfindelsen beskrives nærmere gennem følgende forsøg og eksempler.

Forsøg A

Man fremstillede en fed O/V creme som i nedenstående Eksempel 1, idet fedtstofindholdet dog af sammenligningsgrunde var reduceret til 57 vægt%, og fremstillede endvidere en fed O/V creme med indhold af 57 vægt% efter Martindale's forskrift (se ovenfor). Begge cremer blev farvet med det vandopløselige farvestof methylenblåt, og man fandt ved visuel inspektion, at de begge var O/V emulsioner. Cremerne blev nu underkastet en viskosimetrisk undersøgelse (HÅÅKE rotationsviskosimeter RV 12,

betjent ifølge fabrikantens instruktioner). Den dynamiske viskositet, udtrykt i Pa's, blev for de to cremer beregnet fra de opnåede rheogrammer.

Sammensætningen af de to cremer og deres dynamiske viskositet ses i nedenstående Tabel 1.

TABEL 1

O/V emulsion

Sammensætning (g)	1 (if. Martind.)	2. (omtr. som Eks. 1)
10 Cetomacrogol 1000	15	15
Cetylstearylalkohol	60	30
Flydende paraffin	75	90
Gul blød paraffin	150	165
Renset vand	200	200
15 Dynamisk viskositet (Pa's)	96	41

O/V præparater med fysiske egenskaber, som man normalt forbinder med ordet creme, vil have dynamiske viskositeter mellem de omtrentlige grænser 1-60 Pa's, idet præparater med lavere viskositeter er for flydende, i grænsen endog mælkeagtige væsker, og præparater med for høje viskositeter er for stive, i grænsen endog talgagtige.

Forsøget viser, at en O/V fed salve ifølge Martindale med dennes højest angivne fedtstofindhold, 57 vægt%, er noget for stift til at være velegnet som creme.

FORSØG B

Til vurdering af indflydelsen af det fortykkende middel cetylstearylalkohol på fede O/V cremer fremstillede man en række cremer med 62 vægt% fedtstoffer, heraf 1,5-15 vægt% cetylstearylalkohol, og 3% Cetomacrogol 1000 som overfladeaktivt middel, og målte den dynamiske viskositet for disse cremer som angivet ovenfor i Forsøg A.

Omstående Tabel 2 viser sammensætningen af en række O/V emulsioner, nr. 3-11, samt deres dynamiske viskositeter. Det bemærkes, at emulsionerne nr. 6 og 8 er i omegnen af at være cremer ifølge opfindelsen, og nr. 7 er en creme ifølge opfindelsen. Emulsion nr. 10

kan betragtes som et forsøg på at forøge fedtstofindholdet i en kendt Martindalecreme.

Tabellen viser tydeligt, i det mindste for det angivne indhold (3% som hos Martindale) af overfladeaktivt middel, at der er en direkte forbindelse mellem indholdet af cetylstearylalkohol og den dynamiske viskositet af cremen.

35 30 25 20 15 10 5

TABEL 2

O/V emulsion nr.

Sammensætning (g)	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Cetomacrogol 1000	15	15	15	15	15	15	15	15	15
Cetylstearylalkohol	7,5	15	20	25	30	37,5	45	60	75
Hvid petrolatum	212,5	205	200	195	190	182,5	175	160	145
Flydende paraffin	90	90	90	90	90	90	90	90	90
Renset vand	175	175	175	175	175	175	175	175	175
Dynamisk viskositet (Pa's)	0,1	3	21	43	57	63	87	90	150

Emulsion nr. 7 repræsenterer en creme ifølge opfindelsen.

Eksempel 1

50 kg af en fed creme blev fremstillet på følgende måde:

3000 g Cetylstearylalkohol, 1500 g cetomacrogol 1000,
5 9000 g flydende paraffin og 21000 g hvid blød paraffin
blev sammenblandet og opvarmet til 70-80°C.

I en egnet salveblander (f.eks. en 50 kg Unimix,
fra Heagen & Rinau, Bremen, Vesttyskland) blev 60 g na-
triumcitrat, 90 g citronsyre og 100 g methylhydroxybenzo-
10 at sat til 15500 g deioniseret vand. Under omrøring blev
denne blanding opvarmet til 70-80°C og holdt ved denne
temperatur, indtil forbindelserne var opløst. Af den re-
sulterende opløsning blev 2000 g fraskilt og afkølet til
stuetemperatur.

15 Den fremstillede flydende fedtstofkomposition blev
ved en temperatur på 70-80°C sat til den resterende op-
løsning. Efter kraftig omrøring under reduceret tryk (50
mm Hg) blev massen gradvis afkølet til 20-25°C.

50 g Hydrocortison-17 α -butyrat blev suspenderet
20 ensartet i den fraskilte del af den vandige opløsning (f.
eks. i en Ultra-Turrax-blander, fra Janke & Kunkel, Vest-
tyskland). Efter frigøring af vakuum'et i salve-blanderen
under anvendelse af filtreret atmosfærisk luft blev sus-
pensionen indeholdende hydrocortison-17 α -butyrat sat til
25 cremen. Efter lukning af blanderen og kraftig omrøring af
indholdet under reduceret tryk (50 mm Hg) i mindst en
halv time var cremen homogeniseret. Efter frigøring af
vakuum'et blev den fede creme (50 kg) overført til en be-
holder, fra hvilken den kunne fyldes i tuber og krukker.

30 Ved undersøgelse under mikroskop viste den fede
creme sig at indeholde olie-globuler med en middeldiame-
ter på 1-2 μ m, idet de større var på 5 μ m.

Eksempel 2

Fremgangsmåden fra Eksempel 1 til fremstilling af en fed creme anvendtes, men de 50 g hydrocortison-17 α -butyrat blev erstattet med 500 g hydrocortison, og der 5 anvendtes 15050 g deioniseret vand i stedet for 15500 g.

Eksempel 3

Fremgangsmåden fra Eksempel 1 til fremstilling af en fed creme fulgtes, men i stedet for 50 g hydrocorti- 10 son-17 α -butyrat anvendtes 50 g triamcinolon-acetonid.

Eksempel 4

Fremgangsmåden fra Eksempel 1 fulgtes med den undtagelse, at hydrocortison-17 α -butyratet (dvs. det tera- 15 peutiske middel) blev udeladt. Trinnet med fraskillelse af 2000 g af den fremstillede vandige opløsning gennemførtes derfor ikke.

Der vandtes en fed creme-basis, der kunne anvendes som farmaceutisk eller terapeutisk hjælpemiddel. 20

Eksempler 5-8

Fremgangsmåderne fra eksemplerne 1-4 anvendtes, men cetylstearylalkoholen blev erstattet med glycerylmonoste- 25 arat.

Eksempler 9-12

Fremgangsmåderne fra eksemplerne 1-4 fulgtes, men cetomacrogol 1000 blev erstattet med polysorbat 80.

30

Eksempler 13-16

Fremgangsmåderne fra eksemplerne 1-4 fulgtes, men den flydende paraffin blev erstattet med en vegetabilsk olie valgt blandt bomuldsfrø-, raffineret kokosnød- og sojabønneolier.

35

Eksempler 17-20

Fremgangsmåderne fra eksemplerne 1-4 fulgtes, men en del af eller al den hvide bløde paraffin blev erstattet med en tilsvarende mængde hærdet jordnøddolie.

5

Eksempler 21-24

Fremgangsmåderne fra eksemplerne 1-4 fulgtes, men citronsyren og natriumcitratet blev erstattet med andre puffersystemer, nemlig phosphorsyre og natriumphosphat, idet modifikation af forholdet mellem de to gav det ønskede pH.

Eksempler 25-28

Fremgangsmåderne fra eksemplerne 1-4 fulgtes med den undtagelse, at der ikke blev tilsat noget puffermiddel (dvs. citronsyre og natriumcitrat).

15

Eksempler 29-32

Fremgangsmåderne fra eksemplerne 1-4 fulgtes, idet methylhydroxybenzoatet blev erstattet med andet konserveringsmiddel valgt blandt chlorcresol, sorbinsyre og benzoesyre.

20

Alle produkterne fra eksemplerne 5-32 var fede cremer svarende til den i Eksempel 1 vundne.

25

13
P A T E N T K R A V

1. Fed O/V creme til topisk legemsanvendelse indeholdende en fed basis, vand, mindst ét ikke-ionisk overfladeaktivt middel og eventuelt et topisk aktivt terapeutisk middel bortset fra dithranol og derivater deraf, k e n d e t e g n e t ved, at cremen indeholder fra 60 til 80 vægt% fedtstofmateriale(r) heriblandt ca. 6 vægt% fede alkoholer og estre, og at nævnte ikke-ioniske overfladeaktive middel er et hydrofilt overfladeaktivt middel med et HLB(Hydrofil-Lipofil-Balance)-tal på 14 eller højere og er indeholdt i en mængde på fra 1,5 til 5 vægt%, idet de angivne vægtprocenter er baseret på cremens totale vægt.

2. Fed creme ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at mængden af fedtstofmateriale(r) er på fra 60 til 70 vægt% af cremen.

3. Fed creme ifølge krav 1 eller 2, k e n d e t e g n e t ved, at fedtstofmaterialerne, der er indeholdt i cremen, er cetylstearylalkohol som repræsentant for fede alkoholer og estre, flydende paraffin og hvid blød paraffin.

4. Fed creme ifølge et hvilket som helst af kravene 1-3, k e n d e t e g n e t ved, at mængden af overfladeaktivt middel er på fra 1,5 til 3,5 vægt% af cremen.

5. Fed creme ifølge et hvilket som helst af kravene 1-4, k e n d e t e g n e t ved, at det hydrofile ikke-ioniske overfladeaktive middel er cetomacrogol 1000.

6. Fed creme ifølge et hvilket som helst af kravene 1-5, k e n d e t e g n e t ved, at mængden af tilstedeværende vand ligger fra 20 vægt% op til 35 vægt% af cremen, fortrinsvis ca. 30 vægt%.

7. Fed creme ifølge et hvilket som helst af kravene 1-6, k e n d e t e g n e t ved, at den som terapeutisk middel indeholder et steroid, fortrinsvis hydrocortison-17 α -butyrat.

8. Fed creme ifølge et hvilket som helst af kravene 1-7, k e n d e t e g n e t ved, at den omfatter et puffermiddel til opretholdelse af en ønsket pH-værdi i cremen.

9. Fed creme ifølge krav 8, k e n d e t e g -
n e t ved, at puffermidlet er en kombination af citron-
syre og natriumcitrat.

10. Fed creme ifølge et hvilket som helst af kra-
5 vene 1-9, k e n d e t e g n e t ved, at den omfatter et
konserveringsmiddel.