



F 1000108277B



SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

(12) PATENTTIJULKAISU
PATENTSKRIFT

(10) FI 108277 B

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats

31.12.2001

(51) Kv.lk.7 - Int.kl.7

A61K 9/51, 9/10, 9/06, 7/00

(21) Patenttihakemus - Patentansökning

921251

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag

23.03.1992

(24) Alkupäivä - Löpdag

23.03.1992

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig

26.09.1992

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

25.03.1991 EP 91200664 P

(73) Haltija - Innehavare

1 •Yamanouchi Europe B.V., Elisabethhof 19, P.O. Box 108, 2350 AC Leiderdorp, ALANKOMAAT, (NL)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1 •de Vringer, Tom, Juweellaan 173, 2719 SB Zoetermeer, ALANKOMAAT, (NL)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab
Iso Roobertinkatu 4 - 6 A, 00120 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

**Topikaalinen valmiste, joka sisältää kiinteiden lipidipartikkeleiden suspension
Topikalt preparat som innehåller en suspension av fasta lipidpartiklar**

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

EP A 14509 (A61K 7/48), EP A 167825 (A61K 9/50), US A 4537782 (A61K 7/021)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksinnön mukaisesti on aikaansaatu keholle topikaalisesti levitettäväksi tarkoitettu kiinteiden lipoidinanohiukkasten vesipitoinen suspensio, joka sisältää ainakin yhtä lipidiä ja suositeltavasti myös ainakin yhtä emulgaattoria. Kiinteiden lipoidinanohiukkasten keskihiukkaskoko on 50 - 1000 nm, ja niiden konsentraatio on 0,01 - 60 p. % suspension painosta laskettuna. Keksinnön mukaisesti on myös aikaansaatu topikaalisesti käytettäviä valmisteita, jotka sisältävät tätä kiinteiden nanohiukkasten suspensiota. Suspension jatkuvaan faasiin tai suspensioon lisättävään väliaineeseen voidaan lisätä lääkeainetta.

Keksinnön mukaisesti on lisäksi aikaansaatu menetelmä kiinteiden lipoidinanohiukkasten vesipitoisen suspension sekä tällaista suspensiota sisältävien valmisteiden valmistamiseksi.

108277

Uppfinningen avser en vattenhaltig suspension av fasta lipoida nanopartiklar som innehåller minst en lipid och företrädesvis också minst en emulgator, för topisk applikation på kroppen. De fasta lipoida nanopartiklarna har en medelpartikelstorlek av mellan 50-1000 nm och deras koncentration är mellan 0,01-60 vikt-%, beräknat på suspensionens vikt. Uppfinningen avser även topiska preparat som innehåller nämnda suspension av fasta lipoida nanopartiklar. Ett läkemedel kan inkorporeras i suspensionens kontinuerliga fas eller i ett bärarmedel, vilket tillförs den nämnda suspensionen.

Uppfinningen avser vidare ett förfarande för framställning av den vattenhaltiga suspensionen av fasta lipoida nanopartiklar samt preparat innehållande en sådan suspension.

Topikaalinen valmiste, joka sisältää kiinteiden lipidipartikkeleiden suspension

- 5 Tämä keksintö koskee kiinteiden lipidihiukkasten suspensiota ja tätä suspensiota sisältäviä nestemäisiä tai puolikiinteitä valmisteita, jotka on tarkoitettu levitettäväksi topikaalisesti keholle, sekä niiden valmistusta.
- 10 Topikaalisesti keholle annosteltavia nestemäisiä tai puolikiinteitä valmisteita on olemassa suuri valikoima, ja ne perustuvat yleensä vesipitoisiin tai muihin polaarisiin nesteisiin, nestemäisiin tai puolikiinteisiin lipideihin, tai näiden seoksiin. Kun valmiste perustuu vesipitoisen
- 15 nesteen ja lipidiaineen seokseen, valmiste on emulsio, joka voi olla vesi-öljyssä (v/ö) emulsio, jossa lipidiaine on jatkuva faasi, tai öljy-vedessä (ö/v) emulsio, jossa vesipitoinen neste on jatkuva faasi. Kumpikin näistä emulsiotyypeistä valmistetaan oman tyyppisellä emulgaattorillaan.
- 20 EP-B-69423:ssa on esitetty, että emulsion tyyppi määräytyy enemmänkin käytetystä emulgaattorityypistä kuin läsnäolevien vesi- tai lipidikomponenttien suhteellisista konsentraatioista. Esimerkkejä tunnetuista v/ö-tyypin emulsioista ovat voiteet tai salvat, jotka yleensä ovat puolikiinteitä.
- 25 Esimerkkeinä tunnetuista ö/v-tyypin emulsioista voidaan mainita lotionit, jotka ovat nestemäisiä, sekä voiteet ja geelit, jotka ovat puolikiinteitä.

- Nestemäiset tai puolikiinteät lipidit, jotka sisältyvät
- 30 edellä kuvattuihin nestemäisiin tai puolikiinteisiin v/ö- tai ö/v-emulsioihin, vastaavat yleensä okklusion nimellä tunnetusta kosmeettisesti ja lääketieteellisesti tärkeästä vaikutuksesta. Okklusiolla tarkoitetaan sen "sulun" muodostumista, joka aikaansaa orvaskeden kautta tapahtuvan
- 35 vesihäviön pienenemisen, kun se on käsitelty tällaisilla lipidiä sisältävillä emulsioilla. Okklusiovaikutuksella on positiivinen korrelaatio emulsion lipidipitoisuuteen.

Okklusion aikaansaama edullinen kosmeettinen vaikutus on pehmeneminen. Okklusion aikaansaama edullinen lääketieteellinen vaikutus on monien lääkeaineiden, jotka sisältyvät okkludoivaan emulsioon, parempi tunkeutuminen ihoon ja
5 parempi tehokkuus sen topikaalisen annostuksen jälkeen. Toisaalta tällaisten lipidipitoisten emulsioiden haittana on niiden rasvaisuus ja sotkevuus, mikä johtaa käsitellyn alueen kiiltävään ulkonäköön ja vaatteiden tahraantumiseen, jolloin myös näillä ei-toivotuilla ominaisuuksilla on
10 positiivinen korrelaatio emulsion lipidipitoisuuteen.

H. Tsutsumi *et al.*, J. Soc. Cosmet. Chem., 30, 1979, 345-356, kuvaa hiukkaskokojakautumaltaan erilaisia öljyvedessä emulsioita, jotka on valmistettu vedestä, kiinteästä parafiinista (sulamispiste 48°C) ja polyoksietyleeni (20) sorbitaanimononoleaatin ja sorbitaanimononoleaatin seoksesta. Saatujen emulsioiden kiinteiden hiukkasten keskihalkaisija oli noin 3-65 µm. Emulsioiden okklusiivisuuden havaittiin olevan kääntäen verrannollinen hiukkaskoon. Kuitenkin nyt kyseessä olevien keksijöiden kokemuksen
20 mukaan tämän tyyppiset emulsiot, jotka sisältävät mikrometridimensioisia kiinteitä parafiinihiukkasia (mikrohiukkasia), ovat luonteeltaan epästabiileja. Tämän tyyppisillä emulsioilla on havaittu myös olevan pienempi okklusiivisuus
25 kuin tavanomaisilla emulsioilla.

EP-B-167825:ssä on kuvattu peroraaliseen käyttöön tarkoitettu lääkeainetta sisältävä kantajajärjestelmä, joka sisältää hiukkaskooltaan 50-1000 nm:n kiinteiden lipoidinanolopellettien 1-20 p. %:n vesisuspensiota, jossa lipoidihiukkaset sisältävät 5-70 p. % lipidejä, 0,01-70 p. % emulgaattoria ja 0,05-25 p. % lääkeainetta. Pienestä koostaan johtuen lipoidihiukkaset absorboituva helposti in toto ruuansulatuselimistä. Tällaisen oraaliseen annostukseen
30 tarkoitettua lääkeainetta sisältävän kantajajärjestelmän eduista voidaan mainita erityisesti näiden lääkeaineiden, jotka ovat niukkaliukoisia, huonosti ruuansulatuselimistä

absorboituvia, ruuansulatuselimissä kemiallisesti tai entsyymaattisesti inaktivoituja tai taipuvaisia nk. first-pass vaikutukseen, parantunut biosaatavuus.

5 Tämän keksinnön tuloksena on aikaansaatu topikaalisesti keholle levitettäväksi tarkoitettu kiinteiden lipoidinanohiukkasten stabiili vesisuspensio, joka sisältää ainakin yhtä lipidiä ja suositeltavasti myös ainakin yhtä emulgaattoria.

10

Keksinnön mukaisesti on myös aikaansaatu topikaalisesti keholle levitettäväksi tarkoitettu valmiste, joka sisältää kiinteiden lipoidinanohiukkasten stabiilia vesisuspensiota, joka sisältää ainakin yhtä lipidiä ja suositeltavasti myös
15 ainakin yhtä emulgaattoria, ja jonka keskihiukkaskoko on 50 - 1000 nm, ja joka mahdollisesti sisältää kiinteiden lipoidinanohiukkasten ulkopuolella yhtä tai useampaa lääkeainetta.

20 Keksintöön kuuluu lisäksi mainittujen suspension ja valmisteen valmistusmenetelmät, joihin kuuluu vaiheet, joissa:

a. sulatetaan sopiva määrä kiinteää lipidiä tai (kiinteiden) lipidien seosta kuumennetussa vesipitoisessa nesteessä, suositeltavasti tehollisen määrän emulgaattoria
25 (-reita) läsnäollessa;

b. dispergoidaan sula(t) lipidi(t) vesipitoiseen nesteeseen voimakkaasti siten, että muodostuu 50-1000 nm:n sulia lipoidipisaraita;

c. annetaan dispersion jäähtyä kunnes dispergoituneet lipoidipisarot kiinteytyvät ja muodostuu kiinteiden lipoidinanohiukkasten suspensio;

d. mahdollisesti lisätään vaiheessa c. saatuun suspensioon farmaseuttisesti hyväksyttävää kantoainetta; ja

e. mahdollisesti lisätään suspension jatkuvaan
35 faasiin tai farmaseuttisesti hyväksyttävään kantoaineeseen topikaalisesti tehollinen määrä yhtä tai useampaa lääkeainetta.

Kuva 1 on graafinen esitys ihon vaalenemisesta ajan funktiona sen jälkeen kun sille on levitetty topikaalisesti neljää hydrokortisoni-17 α -butyraattia sisältävää valmistetta;

Kuva 2 on graafinen esitys keskimääräisistä oksikonatsolikonentraatioista tunkeutumissyvyyden siansorkkaan funktiona kahden oksikonatsolinitraattia sisältävän valmisteen topikaalisen levityksen jälkeen; ja

Kuva 3 on graafinen esitys siansorkkaan tunkeutuneista oksikonatsolin kokonaismäärästä kahden oksikonatsolinitraattia sisältävän valmisteen topikaalisen levityksen jälkeen.

Nyt on yllättäen havaittu, että korvaamalla alalla yleisesti käytetty nestemäinen tai puolikiinteä lipidipitoinen emulsio osittain tai kokonaan keskihiukkaskooltaan 50-1000 nm:n kiinteiden lipoidihiukkasten (nanopartikkeleiden) suspensiolla saadaan erittäin stabiili valmiste, jossa on säilynyt se okklusiivinen vaikutus, jota yleensä pidetään lipidiä sisältäville emulsioille tyypillisenä, samalla kun keksinnön mukaisten valmisteiden kosmeettiset ominaisuudet ovat huomattavasti parantuneet verrattuna alalla tunnettuihin lipidipitoisiin emulsioihin. Tätä uutta valmistetta voidaan edullisesti käyttää antamaan iholle joustavuutta ja pehmeyttä.

Edelleen on havaittu, että topikaalisesti tehokkaita lääkeaineita voidaan edullisesti sisällyttää kiinteiden lipoidinanohiukkasten uuden suspension jatkuvaan faasiin. Lääkeainetta sisältäville okkludoiville valmisteille luonteenomaisten ja tunnettujen etujen, joista voidaan mainita parempi tunkeutuminen ihoon ja kynsiin ja niiden sisältämien lääkeaineiden parempi teho, lisäksi näillä uusilla valmisteilla on osoittautunut olevan myös muita yllättäviä

etuja: paremmin säädelty lääkeaineen luovutus, erityisesti pitkäkestoinen vapautuminen, ja niiden sisältämien luonteeltaan ärsyttävien lääkeaineiden vähäisempi ärsyttävyys.

5 Siten keksinnön tuloksena on aikaansaatu keholle topikaalisesti levitettäväksi tarkoitettu kiinteiden lipoidinahiukkasten vesipitoinen suspensio, joka sisältää ainakin yhtä lipidiä ja suositeltavasti myös ainakin yhtä emulgointiainetta.

10

Keksinnön tuloksena on myös aikaansaatu keholle topikaalisesti levitettäväksi tarkoitettuja valmisteita, jotka sisältävät tätä kiinteiden lipoidinahiukkasten vesipitoista suspensiota.

15

Topikaalisella keholle levittämällä on tässä ymmärrettävä tarkoitettavan mm. iholle, hiuksiin, karvoihin ja kynsiin levittämistä.

20 Keksinnön mukaisten kiinteiden lipoidinahiukkasten keskihiukkaskoko on 50-1000 nm. Suositeltavasti hiukkaskoko on 100-400 nm ja vielä suositeltavammin 150-300 nm.

25 Keksinnön mukaisten kiinteiden lipoidinahiukkasten konsentraatio on 0,01-60 paino%, suositeltavasti 5-45 paino%, suositeltavammin 10-30 paino% suspension painosta laskettu-
na.

30 Keksinnön mukaiset lipoidinahiukkaset ovat kiinteitä huoneen lämpötilassa. Sen vuoksi keksinnön mukaisten nano-
hiukkasten kiinteät lipidit ovat sellaisia lipidejä, joiden sulamislämpötila-alue on 30-100°C, suositeltavasti 40-
95°C. Kun käytetään lipidien seoksia, ne voivat osaksi
sisältää lipidejä, joiden sulamislämpötila-alue on alempi
35 tai ylempi kuin vastaavasti 30 ja 100°C, mikäli koko seoksen sulamislämpötila-alue on näiden rajojen sisällä.

Keksinnön lipoidinanohiukkaset voivat muodostua yhdestä kiinteästä lipidistä tai (kiinteiden) lipidien seoksesta. Sopivia kiinteitä lipidejä ovat esimerkiksi:

- korkeammat tyydyttyneet alkoholit, erityisesti 14-30 hiiliatomin alifaattiset alkoholit kuten setostearyylialkoholi;
- vahat kuten karnaubavaha;
- hiilivedyt kuten kiinteät parafiinit (= kovat parafiinit);
- 10 - sfingolipidit;
- synteettiset esterit kuten setyyllipalmitaatti;
- korkeammat 12-30 hiiliatomin rasvahapot kuten steariinihappo; ja
- korkeampien 10-30 hiiliatomin tyydyttyneiden rasvahappojen mono-, di- ja triglyseridit kuten glyseryyltrilauraatti ja hydrattu risiiniöljy.
- 15

Suosittelava keksinnön mukainen lipidi on kiinteä parafini, jonka sulamislämpötila-alue on 54-57°C.

20

Vaikkakin on olemassa kiinteitä lipidejä, joita käyttäen keksinnön mukainen valmiste voidaan valmistaa mitään emulgaattoria lisäämättä (esimerkkejä näistä ovat sfingolipidit), emulgaattoria tarvitaan kuitenkin useimmissa tapauksissa.

25

On selvää, että nanohiukkasten, jotka ovat muodostuneet lipidien ja emulgointiaineiden seoksesta, on yhä oltava kiinteitä huoneenlämmössä.

30

Emulgaattori(e)n konsentraatio vaihtelee riippuen käytettyjen lipidien ja emulgaattorien tyypistä, ja se voi olla 0,01-20 paino%, suositeltavasti 0,1-10 paino%, suositeltavammin 1-5 paino% suspension painosta laskettuna.

35

Useiden emulgaattorien, jotka kuuluvat sekä v/ö- että ö/v-emulgaattorien ryhmään ja joiden HLB-luku (Hydrophilic-

Lipophilic-Balance) on noin 2 - noin 80, on havaittu olevan tehokkaita dispergoimaan sulatetut kiinteät lipidit kuumentuun vesipitoiseen nesteeseen. Suositeltavasti emulgaattorin HLB-luku on noin 8-40. Emulgaattorin valinta riippuu
5 käytetystä kiinteän lipidin tyypistä.

Esimerkkejä sopivista emulgaattoreista ovat:

- kationiset emulgaattorit kuten setyylitrietyyliammoniumbromidi;
- 10 - anioniset emulgaattorit kuten natriumlauryylisulfaatti;
- amfoteeriset emulgaattorit kuten hydroksietyyli-imidatsoliini (VARINE^(R));
- lohkosekapolymeerit kuten polyoksietyleenipolyoksipropyleenialkyylietterit (esim. PLURONIC F68^(R));
- 15 - ei-ioniset emulgaattorit kuten polyoksietyleenisorbitaanirasvahappoesterit (esim. TWEEN 20^(R)), polyoksietyleenialkyylietterit (esim. BRIJ 97^(R) ja CETOMACROGOL 1000^(R)), polyoksietyleenirasvahappoesterit (esim. MYRJ 52^(R)), sorbitaaniesterit (esim. SPAN 80^(R)), sakkaroosies-
- 20 terit (esim. WASAG ESTER 7^(R)); ja
- muut sopivat emulgaattorit kuten lesitiinit, silikonisurfaktantit, betaiinit ja polyglyserolirasvahappoesterit.

Suosittelavasti käytetään ei-ionisia emulgaattoreita. Vielä
25 suositeltavammin emulgaattorit valitaan polyoksietyleenialkyylietterien ja sorbitaaniesterien ryhmistä.

Edullisesti voidaan käyttää myös erilaisten emulgaattorien seosta.

30

Tämän keksinnön mukaisen kiinteiden lipoidinanihiukkasten suspension jatkuva faasi sisältää suositeltavasti vettä, mutta se voi myös sisältää veden seosta vedettömien polaaristen nesteiden kanssa, esim. alkoholiin kuten etyylialkoholin, glyserolin, propyleeniglykolin ja pyrrolidoniin kuten N-metyylipyrrolidonin ja 2-pyrrolidonin kanssa.

35

Keksinnön tuloksena on myös aikaansaatu menetelmä keholle topikaalisesti levitettäväksi tarkoitetun kiinteiden lipoidinanohiukkasten vesisuspension valmistamiseksi, johon kuuluu vaiheet, joissa:

5 a. sulatetaan sopiva määrä ainakin yhtä kiinteää lipidiä (0,01-60 paino% suspension painosta laskettuna) ja suositeltavasti myös tehollinen määrä ainakin yhtä emulgaattoria (0,01-20 paino% suspension painosta laskettuna) 10 kuumennettuun vesipitoiseen nesteeseen, suositeltavasti veteen;

b. dispergoidaan sula(t) lipidi(t) vesipitoiseen nesteeseen voimakkaasti siten, että muodostuu hiukkaskooltaan 50-1000 nm:n sulia lipoidipisaroiita;

15 c. annetaan dispersion jäähtyä kunnes dispergoituneet lipoidipisarot kiinteytyvät ja muodostuu kiinteiden lipoidinanohiukkasten suspensio;

Sulan lipidin (lipidien) voimakas dispergointi vesipitoiseen nesteeseen on olennainen tekijä sulan lipidin (lipidien) pienien pisaroiden muodostumiseksi. Tämä voidaan suorittaa millä tahansa alalla tunnetuista lukuisista menetelmistä, esim. EP-B-167825:ssä kuvatulla menetelmällä, johon kuuluu mekaaninen sekoitus suurinopeuksisella sekoittimella, jota seuraa mahdollisesti utraäänikäsittely. Myös 25 menetelmää, johon kuuluu voimakkaasti hiertävän homogenointilaitteen, kuten Manton-Gaulin homogenisaattorin, käyttö, voidaan käyttää. Suositeltava menetelmä on mikrofluidisointi. MICROFLUIDIZER^(R)-laitetta, valmistaja Microfluidics Corporation, Newton, MA, USA, voidaan edullisesti käyttää 30 minkä tahansa pisaramikronisoinnin aikaansaamiseksi alueella 50-1000 nm. Pisaroiden kokoon vaikuttaa lisäksi erilaisia tekijöitä, kuten käytetty lipoidimateriaali, emulgaattori(t), käsittelylämpötila ja -paine ja käsittelyn kesto- 35 aika.

Kun pienet pisarat on muodostettu edellä kuvatulla tavalla

la, dispersion annetaan jäähtyä kunnes lipoidipisarat jähmettyvät ja muodostavat näin keksinnön mukaisia kiinteitä lipoidinanohiukkasia. Jäähdytys voi olla aktiivista, ja se voidaan suorittaa alalla tunnetuilla menetelmillä.

5

Näin valmistettua kiinteiden lipoidinanohiukkasten suspensiota vesipitoisessa nesteessä voidaan käyttää sellaisenaan iholla, ja sillä on edellä kuvatut edulliset kosmeettiset ominaisuudet. Siihen voidaan myös lisätä topikaalisesti vaikuttavaa lääkeainetta, jolloin tuloksena saadaan edellä
10 kuvatut lääketieteellisesti edulliset lisäominaisuudet. Vaihtoehtoisesti tämä suspensio, yhdessä topikaalisesti vaikuttavan lääkeaineen kanssa tai ilman sitä, voidaan edelleen sekoittaa sopivan, suositeltavasti vesipitoisen,
15 polaarisen nesteen kanssa, nestemäisen tai puolikiinteän lipidin kanssa, tai näiden seoksen kanssa, joka puolestaan voi olla v/ö-emulsio kuten voide tai salva, tai ö/v-emulsio kuten liuos, voide tai geeli. Iholle levitettävä valmis valmiste voi sisältää myös muita farmaseuttisia
20 lisäaineita.

Topikaalisesti vaikuttavia lääkeaineita, joita voidaan käyttää keksinnön mukaisessa kiinteiden lipoidinanohiukkasten suspensiossa tai sen kanssa, ovat esimerkiksi antibiootit, kemoterapeuttiset aineet, antiviraaliaineet, ei-steroidiset anti-inflammatoriset yhdisteet kuten indometasii-
25 ni, salisyylihappo ja sen johdannaiset, antipruriitit, tervatuotteet, nikotiinihappo ja sen johdannaiset, retinoidit, talisynteesi-inhibiittorit kuten EP-B-124186:n
30 imidatsoli-etanoliesterit, haavanparannusaineet, kasvuteki- jät, tai desinfektantit kuten heksaklorofeeni, mutta keksinnön mukaisiin valmisteisiin suositeltavasti lisättäviä ovat antimykootit kuten oksikonatsolinitraatti, steroidiset anti-inflammatoriset yhdisteet kuten hydrokortisoni, hydro-
35 kortisoni-17 α -butyraatti, budesonidi tai triamkinoloni- asetonidi, antiproliferatiivit, antipsoriaatit, antieksema- aineet ja ditranoli. Voidaan myös käyttää kahden tai

useamman paikallisesti vaikuttavan lääkeaineen yhdistelmää.

5 Ei-vesipitoisia, polaarisia nesteitä, joita voidaan sekoittaa keksinnön mukaisen kiinteiden nanohiukkasten suspension kanssa, ovat esimerkiksi alkoholit kuten etyylialkoholi, glyseroli, propyleeniglykoli, ja pyrrolidonit kuten N-metyylipyrrolidoni ja 2-pyrrolidoni.

10 Nestemäisiä tai puolikiinteitä lipidejä, joita voidaan sekoittaa, joko sellaisenaan tai v/ö- tai ö/v-emulsiaina, keksinnön mukaisen kiinteiden nanohiukkasten suspension kanssa, ovat esimerkiksi:

- vahat kuten jojobaöljy;
- 15 - mineraaliöljyt kuten nestemäiset tai pehmeät parafiinit;
- rasva-alkoholit kuten oleyylialkoholi;
- esterit kuten isopropyylimysristaatti;
- kasviöljyt kuten kookospähkinäöljy;
- rasvahapot kuten linolihappo; ja
- 20 - silikoniöljyt.

Kun käytetään v/ö- tai ö/v-emulsiota keksinnön mukaisen kiinteiden lipoidinanohiukkasten suspensioon sekoitettavaksi, se sisältää myös jotain v/ö- tai ö/v- emulsioiden valmistustekniikassa tunnettua sopivaa v/ö- tai ö/v-emulgaattoria.

Yleisesti käytettyjä farmaseuttisia lisäaineita ovat puskurit, säilöntäaineet, antioksidantit, kostutusaineet, imeytymisen parannusaineet, UV-absorbointiaineet, väriaineet ja hajusteet.

Keksinnön tuoksena on lisäksi aikaansaatu menetelmä sellaisten topikaalisesti keholle levitettävien valmisteiden valmistamiseksi, jotka sisältävät kiinteiden lipoidinanohiukkasten vesisuspensiota, johon menetelmään kuuluu lisävaihe, jossa:

kiinteiden lipoidinanohiukkasten suspensioon lisätään sopivaa, suositeltavasti vesipitoista, polaarista nestettä, tällaiseen nesteeseen perustuvaa geeliä, neste-
mäistä tai puolikiinteää lipidiä, ö/v-emulsiota, tai jotain
5 edellisten seosta, sellaisen liuoksen, geelin, v/ö-emulsion tai ö/v-emulsion valmistamiseksi, johon kiinteät lipoidinanohiukkaset on suspensoitu.

10 Keksinnön tuloksena on vielä aikaansaatu menetelmä sellaisen valmisteen valmistamiseksi, joka sisältää kiinteiden lipoidinanohiukkasten vesisuspensiota ja yhtä tai useampaa näiden nanohiukkasten ulkopuolella olevaa lääkeainetta, johon menetelmään kuuluu lisävaihe, jossa:

15

kiinteiden lipoidinanohiukkasten suspension jatkuvaan faasiin, tai liuokseen, v/ö-emulsioon tai ö/v-emulsioon, johon kiinteät lipoidinanohiukkaset on suspensoitu, lisätään topikaalisesti tehollinen määrä lääkeainetta ja
20 mahdollisesti farmaseuttisesti hyväksyttäviä lisäaineita.

Kaikki tässä asiakirjassa lainatut julkaisut ja patenttihakemukset otetaan tähän viitteinä mukaan siten kuin kukin näistä julkaisuista tai patenttihakemuksista olisi spesifisesti ja erikseen mainittu otettavaksi viitteenä mukaan.
25

Samalla kun nyt käsillä olevaa keksintöä on selitetty sen joiltakin yksityiskohdilta esimerkinomaisesti ja sen havainnollistamiseksi, jotta se tulisi paremmin ymmärretyksi, on alan ammattimiehelle selvää keksinnön määrittelyjen puitteissa, että siihen on mahdollista tehdä tiettyjä muutoksia ja muunnoksia oheisissa vaatimuksissa määrittelystä suojapiiristä irtaantumatta.
30

35 Seuraavat esimerkit havainnollistavat keksintöä. Niissä kuvatuissa koostumuksissa mainitut prosenttiosuudet ovat kaikki painosta laskettuja.

Esimerkki 1Kiinteiden lipoidihiukkasten suspensioiden valmistus

5 1.1. Valmistettiin kiinteiden lipoidimikrohiukkasten suspensio seuraavalla tavalla:

300 g kiinteää parafiinia, sulamispistealue 54-57°C, kuumennettiin 80°C:ssa. 50 g CETOMACROGOL 1000^(R) (HLB=16,1)
10 liuotettiin 650 ml:aan vettä 80°C:ssa. Lipidifaasi lisättiin vesifaasiin ja dispersio homogenoitiin 5 minuutin aikana TURRAX^(R)-homogenisoijalla, nopeudella 2000 rpm, ja jäähdytettiin ympäristön lämpötilaan. Saadun kiinteiden lipoidimikrohiukkasten suspension hiukkaskoko oli yli 2 µm
15 (mitattuna valomikroskoopilla). Se ei ollut stabiili, vaan erottui 20 tunnin seisomisen kuluessa.

1.2. Valmistettiin kiinteiden lipoidinanohiukkasten suspensio seuraavalla tavalla:

20

300 g kiinteää parafiinia, sulamispistealue 54-57°C, kuumennettiin 80°C:ssa. 50 g CETOMACROGOL 1000^(R) liuotettiin 650 ml:aan vettä 80°C:ssa. Lipidifaasi lisättiin vesifaasiin ja dispersio homogenoitiin 5 minuutin aikana TURRAX^(R)-homogenisoijalla, nopeudella 2000 rpm. Tämä dispersio syötettiin MICROFLUIDIZER^(R)-laitteeseen (tyyppi M-110 T, varustettu vuorovaikutuskammilla F₂₀Y ja vastapainekammilla H₃₀Z), kuumennettiin vesihauteessa 70°C:ssa käyttöpaineen ollessa 10000 psi.

30

Yhden ajon jälkeen MICROFLUIDIZER-laitteen läpi saatu dispersio jäähdytettiin ympäristön lämpötilaan. Saadun kiinteiden lipoidinanohiukkasten suspension keskihiukkaskoko oli 132 nm (mitattuna dynaamisella valonsironnalla), ja se oli erittäin stabiili: 30 kuukauden varastoinninkaan
35 jälkeen ei esiintynyt hiukkasten erottumista eikä agglome-

roitumista.

1.3. Valmistettiin samalla tavalla kuin kohdassa 1.2. toinen kiinteiden lipoidinanohiukkasten suspensio käyttäen:

5

100 g lauriinihappotriglyseridiä (DYNASAN-112^(R)), sulamispistealue 43-45°C, ja 40 g natriumlauryylisulfaattia (HLB=40) liuotettuna 860 ml:aan vettä 55°C:ssa.

10 Yhden ajon jälkeen MICROFLUIDIZER^(R)-laitteen läpi, kuumennettuna vesihauteessa 50°C:ssa, saatu dispersio jäädytettiin ympäristön lämpötilaan, jolloin saatiin erittäin stabiili kiinteiden lipoidinanohiukkasten suspensio, jonka keskihiukkaskoko oli 180 nm.

15

1.4. Valmistettiin vielä yksi kiinteiden lipoidinanohiukkasten suspensio samalla tavalla kuin 1.2., käyttäen:

50 g glyseryylistearaattia, sulamispiste 56°C, ja 50 ml vettä 80°C:ssa.

20

Kahden ajon jälkeen MICROFLUIDIZER^(R)-laitteen läpi, kuumennettuna vesihauteessa 70°C:ssa, saatu suspensio jäädytettiin ympäristön lämpötilaan, jolloin saatiin kiinteiden nanohiukkasten stabiili suspensio, jonka keskihiukkaskoko oli 191 nm.

25

1.5. Valmistettiin vielä yksi kiinteiden lipoidinanohiukkasten suspensio samalla tavalla kuin 1.2., käyttäen:

30

50 g kiinteää parafiinia, sulamispistealue 54-57°C, ja 10 g SPAN 85^(R) (HLB=1,8) kuumaan parafiiniin liuotettuna, ja 940 ml vettä 80°C:ssa.

35

Kolmen ajon jälkeen MICROFLUIDIZER^(R)-laitteen läpi, kuumennettuna vesihauteessa 70°C:ssa, saatu suspensio jäädytettiin ympäristön lämpötilaan, jolloin saatiin

kiinteiden lipoidinanohiukkasten stabiili suspensio, jonka keskihiukkaskoko oli 118 nm.

5 1.6. Valmistettiin vielä yksi kiinteiden lipoidinanohiukkasten suspensio samalla tavalla kuin 1.2., käyttäen:

50 g kiinteää parafiinia, sulamispistealue 54-57°C, ja 5 g PHOSPHOLIPON 90^(R) (lesitiiniseos, jossa min. 90% hydrattua soijafosfatidyylikoliinia ja max. 6% lysofosfatidyylikoliinia, HLB ± 80, toimittaja Nattermann Phospholipid GmbH),
10 kuumaan parafiiniin liuotettuna, ja 945 g vettä 80°C:ssa.

Kahden ajon jälkeen MICROFLUIDIZER^(R)-laitteen läpi, kuumennettuna vesihauteessa 70°C:ssa, saatu suspensio
15 jäähdytettiin ympäristön lämpötilaan, jolloin saatiin kiinteiden nanohiukkasten stabiili suspensio, jonka keskihiukkaskoko oli 428 nm.

20 1.7. Valmistettiin vielä yksi kiinteiden lipoidinanohiukkasten suspensio samalla tavalla kuin 1.2., käyttäen:

200 g kiinteää parafiinia, sulamispistealue 54-57°C, ja 200 g TAGAT 02^(R) (polyoksietylenei-glyseryyli-monooleaatti),
600 g:aan vettä liuotettuna.

25

•
•
Yhden ajon jälkeen MICROFLUIDIZER^(R)-laitteen läpi, kuumennettuna vesihauteessa 80°C:ssa, saatu suspensio jäähdytettiin ympäristön lämpötilaan, jolloin saatiin kiinteiden nanohiukkasten erittäin stabiili suspensio, jonka keskihiukkaskoko oli 140 nm.
30

35

Esimerkki 2

Tavanomaisen voiteen, ja voiteiden, jotka sisältävät kiinteiden lipoidimikrohiukkasten suspensiota tai kiinteiden lipoidinanohiukkasten suspensiota, valmistus

5

2.1. Tavanomainen voide valmistettiin seuraavalla tavalla:

52 g vaseliinia, 72 g setostearyylialkoholia, 88,8 g propyleeniglykolia ja 0,8 g metyyli-p-hydroksibentsoaattia
10 (NIPAGIN M^(R)) kuumennettiin yhdessä 70°C:ssa. 16 g CETOMACROGOL 1000^(R) liuotettiin 176 g:aan vettä 70°C:ssa. Kummatkin faasit sekoitettiin yhteen käyttäen samanaikaisesti sekoitinta nopeudella 200 rpm ja TURRAX^(R)-homogenisoijaa nopeudella 2000 rpm. Dispersio jäähdytettiin
15 alipaineessa ympäristön lämpötilaan.

2.2. Valmistettiin toinen tavanomainen voide samalla tavalla kuin 2.1., käyttäen:

20 26 g setostearyylialkoholia kuumennettuna 70°C:ssa ja 4 g CETOMACROGOL 1000^(R) liuotettuna 50 g:aan vettä 70°C:ssa. Molemmat faasit sekoitettiin yhteen käyttäen samanaikaisesti sekoitinta nopeudella 200 rpm ja TURRAX^(R)-homogenisoijaa nopeudella 2000 rpm. Dispersio jäähdytettiin alipaineessa ympäristön lämpötilaan.
25

2.3. Valmistettiin kiinteiden lipoidimikrohiukkasten suspensiota sisältävä voide seuraavalla tavalla:

30 200 g 1.1.:n mukaista suspensiota sekoitettiin 30°C:ssa 80 g:n kanssa 2.2.:n mukaista voidetta käyttäen peräkkäin sekoitinta nopeudella 200 rpm ja TURRAX^(R)-homogenisoijaa nopeudella 2000 rpm. Saadun voiteen ulkonäkö oli rakeinen.

35 2.4. Valmistettiin samalla tavalla kuin 2.3.:ssa kiinteiden lipoidinanohiukkasten suspensiota sisältävä voide sekoitta-

malla toisiinsa 200 g 1.2.:n mukaista suspensiota ja 80 g 2.2.:n mukaista voidetta.

5 2.5. Valmistettiin samalla tavalla kuin 2.3.:ssa kiinteiden lipoidinanohiukkasten suspensiota sisältävä voide sekoittamalla toisiinsa 200 g 1.2.:n mukaista suspensiota, johon oli lisätty 2 g NIPAGIN M^(R), ja 200 g 2.1.:n mukaista voidetta.

10 2.6. Valmistettiin vielä yksi kiinteiden lipoidinanohiukkasten suspensiota sisältävä voide sekoittamalla toisiinsa 30°C:ssa 134 g 1.2.:n mukaista suspensiota, johon oli lisätty 2 g NIPAGIN M^(R), 22 g BRIJ 99^(R), 22 g setyylialkoholia ja 22 g propyleeniglykolia sekoittimella nopeudella
15 200 rpm.

Esimerkki 3

Tavanomaisen geelin ja kiinteiden lipoidinanohiukkasten suspensiota sisältävän geelin valmistus

20

3.1. Valmistettiin tavanomainen geeli suspensoimalla 20 g CARBOPOL 940^(R) 980 g:aan vettä, pH säädetty 5,0:aan TRIS:llä (trometamiini).

25 3.2. Valmistettiin kiinteiden lipoidinanohiukkasten suspensiota sisältävä geeli sekoittamalla (siipisekoittimella nopeudella 1500 rpm) 10 minuutin ajan 600 g 1.3.:n mukaista suspensiota ja 400 g 3.1.:n mukaista geeliä.

30 3.3. Valmistettiin vielä yksi kiinteiden lipoidinanohiukkasten suspensio samalla tavalla kuin 1.2., käyttäen:

100 g hydrattua risiiniöljyä (CUTINA HR^(R)), sulamispiste noin 85°C, ja 40 g natriumlauryylisulfaattia liuotettuna
35 860 ml:aan vettä 85°C:ssa.

Yhden ajon jälkeen MICROFLUIDIZER^(R)-laitteen läpi, kuumen-

nettuna vesihauteessa 90°C:ssa, saatu suspensio jäädytettiin ympäristön lämpötilaan, jolloin saatiin kiinteiden lipoidinanohiukkasten stabiili suspensio, jonka keskihiukkaskoko oli 195 nm. 24 tunnin varastoinnin jälkeen tämä suspensio geeliiytyi, ja geelillä oli hyvät kosmeettiset ominaisuudet.

Esimerkki 4

Kiinteiden lipoidinanohiukkasten suspensiota sisältävän lotionin ja kiinteitä lipoidinanohiukkasia ja lääkeainetta sisältävän lotionin valmistus

4.1. Valmistettiin kiinteiden lipoidinanohiukkasten suspensiota sisältävä lotioni seuraavalla tavalla:

15

Kirkas nestemäinen seos, joka sisälsi 15 g isopropyylis-tearaattia ja 15 g oktametyylisyklotetrasiloksaania, lisättiin kirkkaaseen liuokseen, joka sisälsi 119 g vettä, 3 g polyetylenei-(20) oleyylietteriä ja 50 g propyleeniglykolia 75°C:ssa.

20

Seosta sekoitettiin tässä lämpötilassa nopeudella 200 rpm ja homogenoitiin samanaikaisesti TURRAX^(R)-homogenisoijalla nopeudella 2000 rpm. Saatu nestemäinen emulsio jäädytettiin 30°C:seen samalla kun seosta sekoitettiin nopeudella 100 rpm.

25

100 g 1.2.:n mukaista suspensiota lisättiin tähän neste-emulsioon 30°C:ssa ja sekoitettiin sekoittimella nopeudella 100 rpm.

30

Saatiin ohut nestemäinen lotioni, joka sisälsi neste-emulsiopisaroita ja kiinteitä lipoidinanohiukkasia. Lotionilla oli hyvät kosmeettiset ominaisuudet.

35

4.2. Valmistettiin kiinteitä lipoidinanohiukkasia ja lääkeainetta sisältävä lotioni seuraavalla tavalla:

1.2.:n dispersioon lisättiin 5 g NIPAGIN B^(R) ja 10 g NIPAGIN A^(R). 33,3 g:aan tätä suojattua dispersiota sekoitettiin 48,35 g kirkasta hydroksipropyyliselluloosan 2,1 p./til.:%:n vesidispersiota käyttäen sekoitinta nopeudella 200 rpm. Seokseen lisättiin 2 g bentsyylialkoholia, 0,2 g limettihajustetta, 15 g N-asetyylikysteiniä ja 1,15 g oksikonatsolinitraattia, ja sekoitettiin nopeudella 150 rpm ympäristön lämpötilassa.

10

Esimerkki 5

Kiinteiden lipoidinahiukkasten suspensiota sisältävän voiteen valmistus

15 5.1. Valmistettiin kiinteiden lipoidinahiukkasten suspensiota sisältävä voide seuraavalla tavalla:

Sekoitettiin 30°C:ssa 25 g isopropyylistearaattia, 54 g oktametyylisyklotetrasiloksaania ja 6 g setyylidimetikoni-sekapolymeeria käyttäen sekoitinta nopeudella 300 rpm. Saatiin kirkas nestemäinen öljyinen seos.

Laimennettiin 100 g 1.2.:n mukaista suspensiota natriumkloridin vesiliuoksella (1 p.%) 215 g:ksi.

25

Kiinteiden lipoidinahiukkasten vesisuspensio lisättiin öljyiseen seokseen 30°C:ssa, samalla kun seosta sekoitettiin nopeudella 200 rpm sekoittimen avulla. Saatu seos homogenoitiin TURRAX^(R)-homogenisaattorilla nopeudella 2000 rpm, sekoittaen tuotetta samanaikaisesti nopeudella 100 rpm.

30

Tällä tavalla saatiin voide, joka sisälsi kiinteitä lipoidinahiukkasia, ja jolla oli erittäin hyvät kosmeettiset ominaisuudet.

35

Esimerkki 6Kiinteiden lipoidinanohiukkasten suspensiota ja lääkeainetta sisältävien voiteiden ja salvojen valmistus

5 6.1. 5 mg ditranolia ja 5 g 2.5.:n mukaista voidetta sekoitettiin käsin huhmaressa.

6.2. 10 mg tretinoiinia ja 10 g 2.5.:n mukaista voidetta sekoitettiin käsin huhmaressa.

10

6.3. 10 mg ditranolia ja 10 g 2.6.:n mukaista voidetta sekoitettiin käsin huhmaressa.

15 6.4. Valmistettiin kiinteitä lipoidinanohiukkasia ja lääkeainetta sisältävä voide seuraavalla tavalla:

20 41,2 g setostearyylialkoholia, 18,5 g isopropyyli-myristaattia ja 19,6 g oktametyylisyklotetrasiloksaania kuumennettiin yhdessä 55°C:ssa. 10,3 g CETOMACROGOL 1000^(R), 2,4 g sitruunahappoa (1 aq) ja 2,3 g trinatiiumsitraattia liuotettiin 165,6 g:aan vettä 55°C:ssa.

25 Molemmat faasit sekoitettiin sekoittimella nopeudella 200 rpm. Dispersio jäähdytettiin alipaineessa 30 °C:n lämpötilaan. 1.2.:n dispersioon lisättiin 5 g NIPAGIN B^(R) ja 10 g NIPAGIN P^(R).

30 146,3 g 1.2.:n säilytettyä dispersiota ja 44,2 g propyleeniglykolia, johon oli liuotettu 0,45 g hydrokortisoni-17 α -butyraattia, sekoitettiin jäähdytetyn dispersion kanssa sekoittimella nopeudella 220 rpm. Saatu voide jäähdytettiin ympäristön lämpötilaan alipaineessa.

35 6.5. Valmistettiin kiinteitä lipoidinanohiukkasia ja lääkeainetta sisältävä salva seuraavalla tavalla:

6 g setyyliidimetikonikopolyolia, 30 g isopropyyli-myristaattia

tia ja 50 g oktametyylisyklotetrasiloksaania kuumennettiin yhdessä 30°C:ssa. 1.2.:n dispersioon lisättiin 5 g NIPAGIN B^(R) ja 10 g NIPAGIN P^(R). 100 g 1.2.:n säilytettyä dispersiota, 1 g natriumkloridia, 2,5 g sitruunahappoa (1 ag) ja 2,4 g trinatriumsitraattia, 0,3 g hydrokortisoni-17 α -butyraattia ja 108,1 g vettä sekoitettiin 30°C:ssa magneettisella sekoittimella nopeudella 500 rpm.

Sekoituksen jälkeen vesipitoinen faasi homogenisoitiin sonifioimalla. Homogenisoitu vesifaasi lisättiin edellä kuvattuun öljyfaasiin samalla sekoittamalla nopeudella 175 rpm sekoittimella. Dispersiota sekoitettiin nopeudella 200 rpm tunnin ajan ja 300 rpm 1,5 tunnin ajan peräkkäin. Saatu voide jäähdytettiin ympäristön lämpötilaan alipaineessa.

15

Esimerkki 7

Kiinteiden lipoidinanohiukkasten suspensiota ja lääkeainetta sisältävän geelin valmistus

7.1. 5 mg ditranolia ja 5 g 3.3.:n mukaista geeliä sekoitettiin käsin huhmaressa.

7.2. Valmistettiin kiinteitä lipoidinanohiukkasia ja lääkeainetta sisältävä geeli seuraavalla tavalla:

25

1.2.:n dispersioon lisättiin 5 g NIPAGIN B^(R) ja 10 g NIPAGIN P^(R). 100 g 1.2.:n suojattua dispersiota, 6 g isopropyylimyristaattia, 1,8 g sitruunahappoa (1 aq), 8,2 g 10 p.:%:n natriumhydroksidiliuosta ja liuos, jossa oli 0,305 g hydrokortisoni-17 α -butyraattia 60 g:ssa propeeniglykolia, sekoitettiin yhteen käyttäen sekoitinta nopeudella 150 rpm ja TURRAX^(R)-homogenisoijaa nopeudella 2000 rpm. Lisättiin 128,1 g CARBOPOL 981^(R):n 5 p.:%:n vesiliuosta samalla sekoittaen nopeudella 150 rpm alipaineessa.

35

Esimerkki 8In vitro okklusiivisuustesti

1.1.:n ja 1.2.:n mukaisia suspensioita ja 2.2.:n, 2.3.:n ja
5 2.4.:n mukaisia voiteita verrattiin seuraavassa in vitro
okklusiivisuustestissä:

Astiana käytettiin dekanteria. Astian halkaisija oli 5,5
cm ja korkeus 7 cm, ja se oli suunniteltu vastaanottamaan
10 yläpäätänsä sulkevan tavallisen laboriopaperisuodattimen
(TVN, toimittaja Schut, Alankomaat), pinta-ala 23,8 cm².
Testi suoritettiin panemalla astiaan 50 g tislattua vettä,
sulkemalla astia paperisuodattimella, jonka yläpinnalle
jaettiin tasaisesti 200 mg testattavaa valmistetta, ja
15 panemalla suljettu astia 72 tunnin ajaksi uuniin 33°C:seen,
RH 58%. Kun kaikki muut olot pidettiin vakioina, astian
vesihäviö (vesivuo) 72 tunnin jälkeen riippui pelkästään
testatun valmisteen okklusiivisuudesta.

20 Testatun valmisteen okklusiokerroin laskettiin seuraavasta
yhtälöstä:

$$F = 100((A-B)/A)$$

jossa A on vesivuo peittämättömän suodattimen läpi ja B on
vesivuo testattavalla valmisteella peitetyn suodattimen
25 läpi.

Kaikki valmisteet testattiin kolmeen kertaan, maksimihajon-
nan yhden valmisteen tulosten välillä ollessa 10%. Seuraa-
vassa taulukossa 1 on esitetty saatujen okklusiokertoimien
30 keskiarvot.

Taulukko 1

	Valmiste	Vesi- pitois.	Lipidi- pitois.	Kiint.lipoidi- hiukkaskoko	Okklusio- kerroin
5		%	%	nm	F
	1.1.	65,0	30,0	> 2000	5,7
	1.2.	65,0	30,0	132	78,5
	2.2.	62,5	32,5	---	73,0
10	2.3	64,3	30,7	> 2000	57,0
	2.4.	64,3	30,7	132	87,0

Näistä tuloksista käy ilmi, että kiinteät lipoidimikrohiukkaset ovat okklusiovaikutukseltaan selvästi kiinteitä lipoidinanohiukkasia huonompia, ja että kiinteiden lipoidimikrohiukkasten lisääminen voiteeseen pienentää voiteen okklusiivisuutta, kun taas kiinteiden lipoidinanohiukkasten lisääminen voiteeseen lisää voiteen okklusiivisuutta.

20

Esimerkki 9In vivo ditranolin ärsyttävyydestä kaniinin nahassa

6.1.:n ja 6.3.:n mukaisten ditranolia sisältävien voiteiden ja 7.1.:n mukaisen ditranolia sisältävän geelin ärsyttävyyttä testattiin vertailemalla niitä PSORICREME^(R)-tuotteeseen, joka on kaupallisesti saatava voide, toimittaja Essex labs, ja joka myös sisältää 0,1% ditranolia.

Neljän kaniinin (Uuden Seelannin valkoisen rodun albinonaaraan) selät ajeltiin. Seuraavana päivänä levitettiin testattavat valmisteet yhden kerran, 8 valmistetta selkää kohti, satunnaisesti a-valintatavalla. Kullakin levityksellä nahkaan pantiin 0,05 ml valmistetta 2 x 2 cm:n alueelle. 20 ja 140 tunnin kuluttua valmisteiden levityksestä nahkan ärsytys arvosteltiin kahden riippumattoman arvostelijan toimesta asteikolla 0 - 4 (jossa 0 tarkoittaa ei eryteemaa

ja 4 tarkoittaa vakava eryteema).

Taulukossa 2 on esitetty ärsytyksen keskiarvot.

5

Taulukko 2

	Valmiste	Ihon ärsytys 20 tunnin jälkeen	Arvostelu 140 tunnin jälkeen
10	6.1.	1,0	0,5
	6.3	1,7	1,3
	7.1.	0,5	0,6
	PSORICREME ^(R)	2,4	3,4

15 Näistä tuloksista käy ilmi, että keksinnön mukaiset valmisteet ovat iholle paljon vähemmän ärsyttäviä kuin tavanomaiset valmisteet, jotka sisältävät saman määrän ärsyttävää lääkeainetta.

20

Esimerkki 10

In vivo ditranolin anti-proliferatiivisuusaktiivisuustesti hiiren nahassa

25 6.1.:n ja 6.3.:n mukaisten ditranolia sisältävien voiteiden ja 7.1.:n mukaisen ditranolia sisältävän geelin aktiivisuus testattiin verrattuna kaupallisesti saatavaan PSORICREME^(R)-tuotteeseen, toimittaja Essex labs, joka sisältää myös 0,1% ditranolia.

30

Ditranolin antiproliferatiivisuusaktiivisuuden mittana käytettiin orvaskeden DNA:n vastaanottaman tymidiinimäärän pienenemistä.

35

Käytettiin 10 karvattoman hiiren (Hr/hr; Bomnice; naaraita) ryhmiä. Testattavat koostumukset levitettiin 25 μ l:n määrinä 2 x 2 cm:n alueelle niiden nahkaan, jota verrattiin 2 x

2 cm:n käsittelemättömään nahkaan (kontrolli). Tunnin kuluttua levityksestä hiiret saivat ihonalaisen 25 μ l:n ruiskeen, joka sisälsi 25 μ Ci 3 H-tymidiiniä (Amersham). Kolmen tunnin kuluttua levityksestä hiiret tapettiin, niiden käsitellyt ja käsittelemättömät 2 x 2 cm:n alueet preparoitiin, ja niiden orvaskedet erotettiin inkuboimalla 1 N kaliumbromidissa. Sen jälkeen mitattiin orvaskeden DNA:n kahden tunnin aikana vastaanottama radioaktiivisen tymidiinin määrä käyttäen tuikelaskuria (TRI-CARB^(R), Packard).

Taulukossa 3 on esitetty käsiteltyjen alueiden vastaanottamien tymidiinimäärien keskiarvot ja keskihajonnat prosentteina käsittelemättömistä kontrollialueista.

Taulukko 3

Valmiste	Tymidiinimäärä %:na kontrollista	
	Keskiarvo	Keskihajonta
6.1.	45	14
6.3.	42	15
7.1.	47	18
PSORICREME	39	15

Näistä tuloksista käy ilmi, että neljän testatun ditranoli-koostumuksen antiproliferatiivisuusaktiivisuudet ovat samaa luokkaa.

Esimerkki 11

Vaalenemis- ja kosmeettisen testin yhdistelmä in vivo ihmisellä

Valmisteita 6.4., 6.5., 7.2. ja LOCOID^(R)-voide (0,1 p.% hydrokortisoni-17 α -butyraatti; Brocades Pharma B.V., Alankomaat), jotka sisälsivät vastaavasti 23, 20, 12 ja 28,1 p.% haihtumattomia okklusiivisia lipidejä, testattiin

McKenzie-Stoughton vasokonstriktioteestillä ja kosmeettisella testillä.

11.1. McKenzie-Stoughton vasokonstriktioteesti

5

6.4.:n, 6.5.:n, 7.2.:n ja LOCOID^(R)-voiteen in vivo ihonvaalentamisvaikutuksia verrattiin McKenzie-Stoughton vasokonstriktioteestillä.

10 Testi suoritettiin ei-potilas-vapaaehtoisten raadilla (1 nainen ja 7 miestä). Testikohdat merkittiin kummankin kyynärvarren fleksoriaspektiin kevyesti halkaisijaltaan 15 mm:n pyöreällä piirrinmeistillä painamalla. Kohdat olivat vähintään 4 cm:n etäisyydellä ranteesta ja kyynärpästä.

15 Esikoodatut valmisteet levitettiin näihin kohtiin latinalaisen neliön koejärjestelyllä. Avustajat levittivät valmisteet määrinä 10 μ l/kohta käyttäen Hamilton injektioruis-
 20 kua (Gastight 1710), jossa oli 18 gaugen tylppä neula. Levityskohdat peitettiin sitten, mutta ei tukittu, suojalla, joka pidettiin paikallaan kirurgisella teippirenkaalla (halkaisija: ulko 50/60 mm, sisä 25 mm). Siteet poistettiin ja käsivarret pestiin saippualla ja haalealla vedellä 17 tuntia koostumuksen levityksen jälkeen. Sitten eri kohtien vaaleneminen arvioitiin määrittämällä käsitellyn ihon
 25 luminesenssiparametrin L* muutos verrattuna käsittelemättömään ihoon (L*₀), käyttämällä MINOLTA CHROMAMETER C300^(R)-laitetta. Tämä tehtiin 1, 3 ja 6 tunnin kuluttua valmisteiden poistamisesta. Koe suoritettiin kaksoissokkojärjestelyllä.

30

:: Tämän kokeen tulokset (kts. kuva 1) osoittavat, että neljän testatun valmisteen välillä ei ole tilastollisesti merkitseviä eroja.

35 11.2. Kosmeettinen hyväksyttävyysesti

Kosmeettisen hyväksyttävyysestin suorittamiseksi valmis-

- tettiin valmisteita 6.4.:n, 6.5.:n ja 7.2.:n mukaisesti mutta lisäämättä hydrokortisoni-17 α -butyraattia. Referensseinä käytettiin LOCOID^(R)-voidepohjaa (ilman hydrokortisoni-17 α -butyraattia) ja arvostettua kosmeettista ei-ionista liposomaalista voidetta CANDERMYL^(R) (Alcon, Galderma, Ranska). Kaikki valmisteet värjättiin pienellä määrällä keltaista väriainetta E102 ja parfymoitiin pienellä määrällä lavendelihajustetta.
- 10 Valmisteita verrattiin 20 ei-potilas-vapaaehtoisella vasen-oikea kosmeettisella hyväksyttävyydestutkimuksella. Jokainen vapaaehtoinen osallistui kolme kertaa kaksoissokkokeeseen. Avustaja levitti 50 μ l esikoodattuja valmisteita kummankin kyynärvarren fleksoriaspektiin. Kunkin vapaaeh-
- 15 toisen oli vastattava kysymyksiin, jotka koskivat valmisteiden ulkonäköä, levittymisominaisuuksia, tarttuvuutta, ihotuntua, ja lopuksi vapaaehtoista pyydettiin asettamaan valmisteet mieltymyksensä mukaiseen paremmuusjärjestykseen. Ensimmäisiä sijoja oli yhteensä 60. Tulokset on esitetty
- 20 taulukossa 4.

Taulukko 4

<u>Valmiste</u>	<u>1. sijojen lukumäärä</u>
25 6.4.	14
6.5.	16
7.2.	15
LOCOID-voidepohja	7
30 CANDERMYL-voide	8

Taulukossa 4 esitetyistä tuloksista käy ilmi, että kiinteitä lipoidinanohiukkasia sisältävät kolme valmistetta ovat kosmeettisesti erittäin paljon parempia kuin kaksi referenssivalmistetta.

35

Ottaen huomioon sekä McKenzie-Stoughton vasokonstriktiotes-

tin että kosmeettisen hyväksyttävyydestin tulokset voidaan
nähdä, että lääkeaineen teho pysyy samana, mutta kosmeettisten
ominaisuuksien arvostus paranee, kun paikallisesti käytettävien
valmisteiden haihtumattomat okklusiiviset lipidit korvataan
keksinnön mukaisella kiinteiden lipoidinanoihiukkasten suspensiolla.

Esimerkki 12

In vitro sorkkaan tunkeutuminen käyttäen lotioneita, jotka
sisältävät kiinteitä lipoidinanoihiukkasia ja oksikonatso-
linitraattia, ja lotioneita, jotka sisältävät N-asetyyli-
kysteiniä ja oksikonatsolia

4.2.:n lotionilla ja referenssinä kirkkaalla liuoksella,
joka sisälsi 1,5 g N-asetyylikysteiniä, 0,115 g oksikonatso-
linitraattia, 0,02 g limettihajustetta ja 0,0375 g hydroksi-
propyyliiselluloosaa väliaineessa, joka sisälsi 0,2 g
bentsyylialkoholia, 0,33 g vettä ja 6,52 g etanolia, tes-
tattiin oksikonatsolin kykyä tunkeutua sian sorkkaan.
Kumpaankin valmisteeseen lisättiin 1 μCi ^{14}C -oksikona-
tsolia/30 μl valmistetta.

Sian sorkasta leikattiin 8 mm:n kiekkoja. Kaksi kertaa
päivässä (7 päivän ajan) leviettiin 1 μl valmistetta sen
jälkeen kun levitysalue oli kahteen kertaan puhdistettu 15
 μl :lla demineralisoitua vettä ja 15 μl :lla dehydratoitua
alkoholia. 7 päivän levityksen jälkeen levitysalueelta
leikattiin 3 mm:n kiekkoja, jotka viipaloitiin 50 μm :n
viipaleiksi.

Viipaleitten merkattu oksikonatsolimäärä mitattiin tuike-
laskurilla. Merkattu oksikonatsolin mitattua määrää
käytettiin viipaleen sisältämän kokonaisoksikona-
tsolimäärän laskemiseen.

Oksikonatsolin määrä viipaletta kohti ja tunkeutuneen
oksikona-
tsolin kokonaismäärä on esitetty graafisesti vas-

taavasti kuvissa 2 ja 3.

5 Kuvista 2 ja 3 käy ilmi, että kiinteitä lipoidinahiukkas-
sia sisältävä valmiste aikaansaa oksikonatsolikonsentraati-
on kasvun sorkkaviipaleessa ja vastaavasti koko sorkassa,
verrattuna valmisteeseen, joka sisältää N-asetyylikyste-
iiniä ja oksikonatsolinitraattia.

Patenttivaatimukset

1. Keholle topikaalisesti levitettäväksi tarkoitettu kiinteiden lipoidinanohiukkasten vesipitoinen suspensio, joka sisältää ainakin yhtä lipidiä ja suositeltavasti myös ainakin yhtä emulgaattoria, ja jonka keskihiukkaskoko on 50 - 1000 nm, edullisesti 100 - 400 nm, **tunnettu** siitä, että mainittu lipidi on hiilivety.
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen suspensio, **tunnettu** siitä, että kiinteiden lipoidinanohiukkasten konsentraatio on 0,01 - 60 p-%, edullisesti 5 - 45 p-% suspension painosta laskettuna.
3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen suspensio, **tunnettu** siitä, että kiinteä lipidi on kova parafiini, jonka sulamislämpötila-alue on 54-57°C.
4. Keholle topikaalisesti levitettäväksi tarkoitettu valmiste, **tunnettu** siitä, että se sisältää jonkin patenttivaatimuksista 1-3 mukaista kiinteiden lipoidinanohiukkasten suspensiota, ja edullisesti lisäksi polaarista nestettä, geeliä, nestemäistä tai puolikiinteää lipidiä tai ö/v-emulsiota.
5. Menetelmä keholle topikaalisesti levitettäväksi tarkoitettun kiinteiden lipoidinanohiukkasten suspension valmistamiseksi, joka suspensio sisältää ainakin yhtä lipidiä ja suositeltavasti myös ainakin yhtä emulgaattoria, ja jonka keskihiukkaskoko on 50 - 1000 nm, jossa menetelmässä
- a. sulatetaan sopiva määrä kiinteää lipidiä tai (kiinteiden) lipidien seosta kuumennetussa vesipitoisessa nesteessä, suositeltavasti tehollisen määrän emulgaattoria (emulgaattoreita) läsnäollessa;
- b. dispergoidaan sula(t) lipidi(t) vesipitoiseen nesteeseen voimakkaasti siten, että muodostuu 50 - 1000

nm:n sulia lipoidipisaroiita;

c. annetaan dispersion jäähtyä kunnes dispergoidut lipoidihiukkaset jähmettyvät ja muodostuu kiinteiden lipoidinanohiukkasten suspensio,

5 **tunnettu** siitä, että sen jälkeen kiinteiden lipoidihiukkasten muodostaman suspension jatkuvaan faasiin lisätään topikaalisesti tehokas määrä lääkeainetta.

Patentkrav

10

1. En vattenhaltig suspension av fasta lipoida nanopartiklar som innehåller minst en lipid och företrädesvis också minst en emulgator och vars medelpartikelstorlek är 50 - 1000 nm, företrädesvis 100 - 400 nm, för topisk
15 applikation på kroppen, **kännetecknad** därav, att nämnda lipid är ett kolväte.

2. Suspension enligt patentkrav 1, **kännetecknad** därav, att koncentrationen av de fasta lipoida nanopartiklarna
20 är 0,01 - 60 vikt-%, företrädesvis 5 - 45 vikt-%, beräknat på suspensionens vikt.

3. Suspension enligt patentkrav 1 eller 2, **kännetecknad** därav, att den fasta lipiden är ett hårt paraffin, vars
25 smältningstemperaturområde är 54-57°C.

4. Preparat för topisk applikation på kroppen, **kännetecknat** därav, att det innehåller en suspension av fasta lipoida nanopartiklar enligt något av patentkraven 1-3,
30 och företrädesvis dessutom en polär vätska, en gel, en flytande eller halvfast lipid eller en ö/v-emulsion.

5. Förfarande för framställning av en suspension av fasta lipoida nanopartiklar, som innehåller minst en lipid och
35 företrädesvis också minst en emulgator och vars medelpartikelstorlek är 50 - 1000 nm, för topisk applikation på kroppen, i vilket förfarande man

a. smälter en lämplig mängd av en fast lipid eller en blandning av (fasta) lipider i en upphettad vattenhaltig vätska, företrädesvis i närvaro av en effektiv mängd emulgator (emulgatorer);

5 b. kraftigt dispergerar smält(a) lipid(er) i den vattenhaltiga vätskan så att smälta lipoiddroppar av 50 - 1000 nm bildas;

10 c. låter dispersionen svalna tills de dispergerade lipoidpartiklarna stelnar och en suspension av fasta lipoidnanopartiklar bildas,

kännetecknat därav, att man därefter tillsätter en topiskt effektiv mängd av ett läkemedel till den kontinuerliga fasen av den av de fasta lipoida partiklarna bildade suspensionen.

15

FIG.1

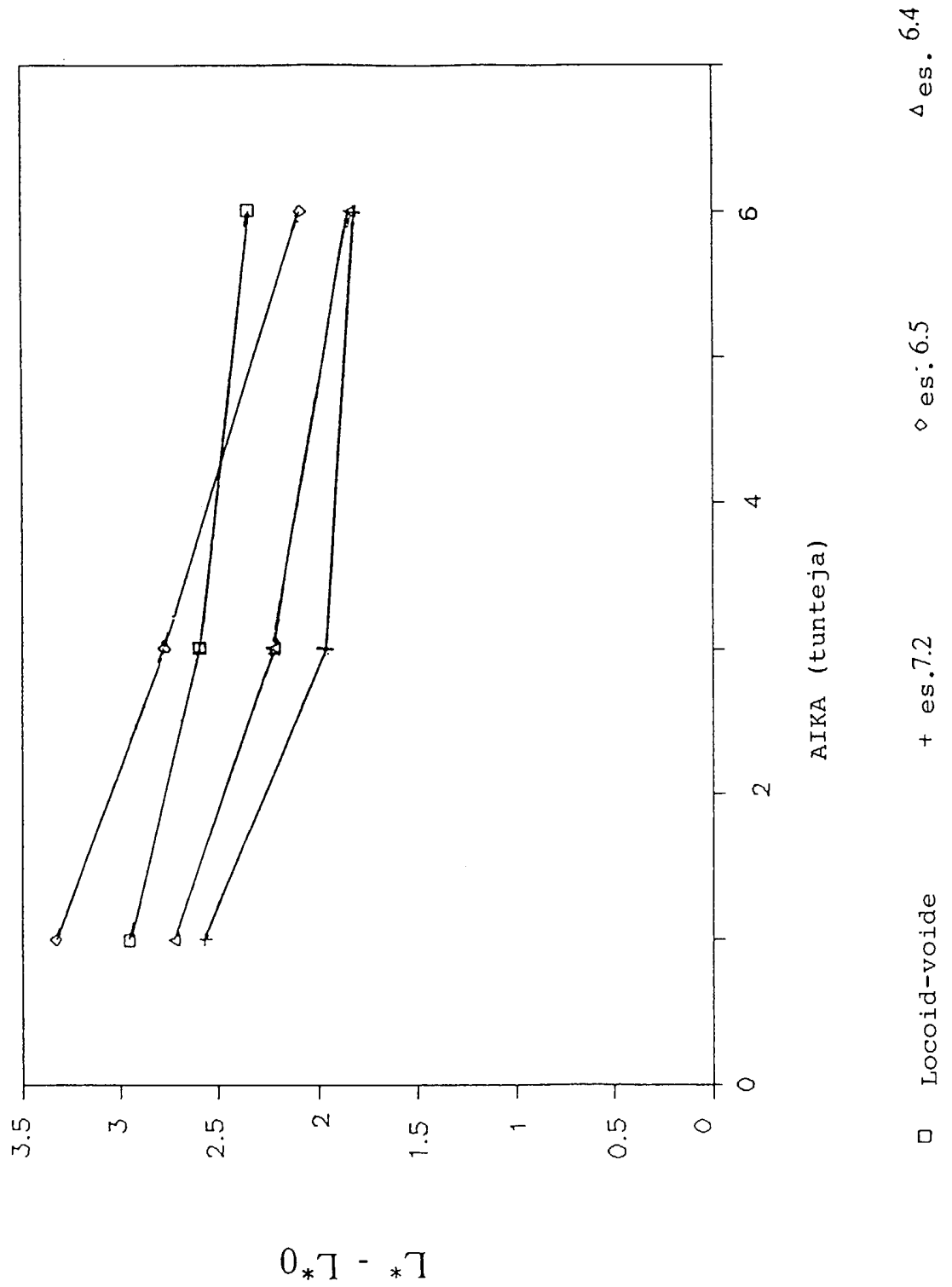


FIG.2

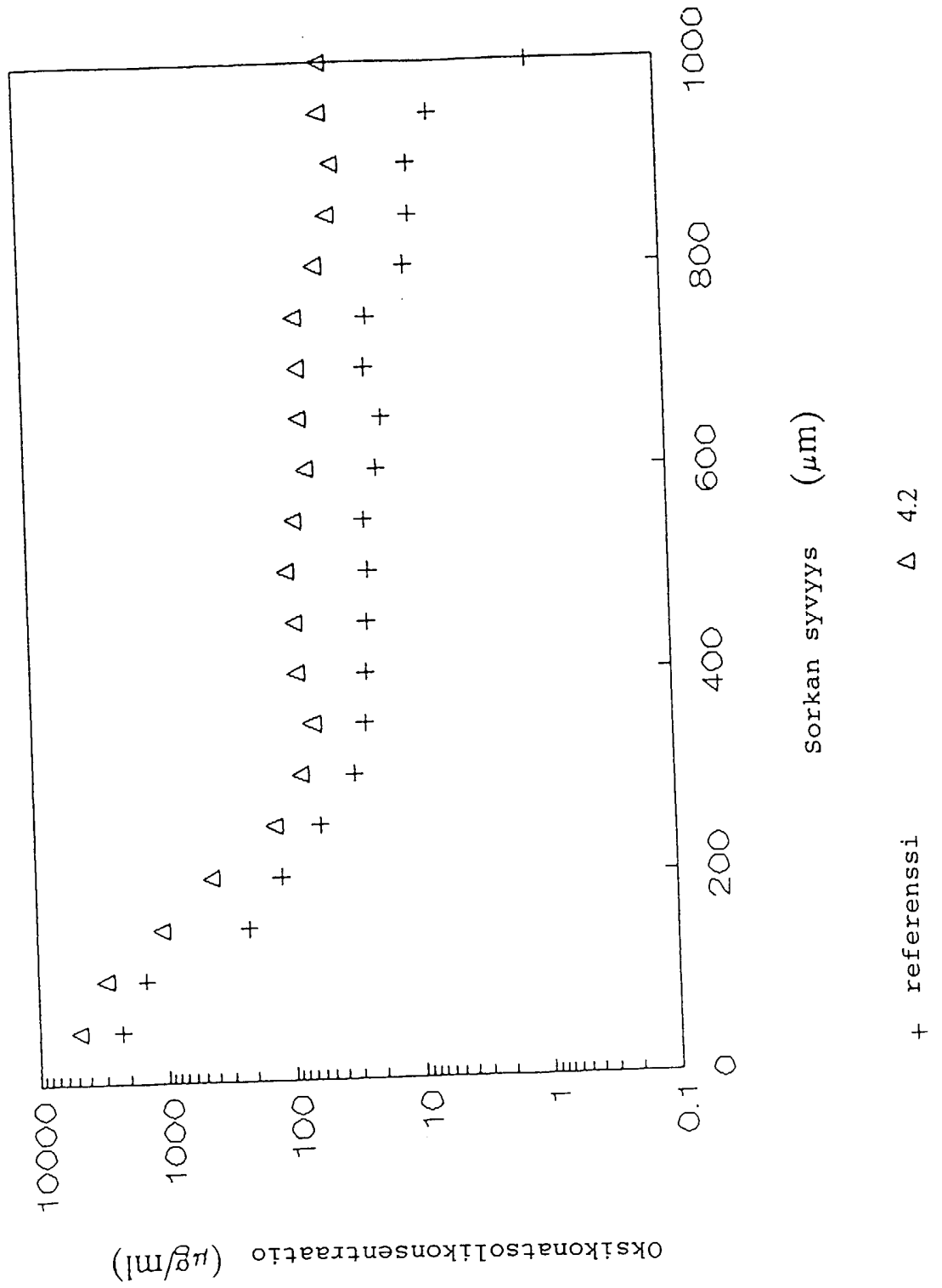


FIG.3

