

(19)



SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 903216 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **903216**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
**A61K 31/65
A61K 7/48**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **26.06.1990**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **26.06.1990**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **28.12.1990**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

27.06.1989 US 371948

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • American Cyanamid Company, One Cyanamid Plaza, Wayne, NJ 07470-8426, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Ritter, Lawrence, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Stabiili, kosmeettisesti hyväksyttävä topikaalinen geeliformulaatio ja menetelmä aknen hoitamiseksi

Stabil, kosmetiskt acceptabel topikal gelformulation och förfande förvård av acne

Stabiili, kosmeettisesti hyväksyttävä topikaalinen geeli-formulaatio ja menetelmä aknen hoitamiseksi

5 Käsillä oleva keksintö kohdistuu farmaseuttisiin valmisteisiin ja erityisesti stabiileihin, kosmeettisesti elegantteihin topikaalisiin (paikallisesti käytettäviin) valmisteisiin aknen hoitamiseksi. Tämä keksintö käsittää lisäksi menetelmän ihmisten hoitamiseksi näillä farmaseut-
10 tisilla valmisteilla ja ainesosat aknen lääkinälliseen hoitoon.

Akne on yleinen tulehdustauti niillä ihoalueilla, joilla esiintyy runsaslukuisimmin suurimpia ja aktiivisimpia talirauhasia. Lievimmässä muodossaan akne on enemmän tai vähemmän ulkonäöllinen häiriö, joka tulee ilmi
15 pieninä, epätasaisina ihoärskytyksinä ja tavanomainen iohygienia on riittävä hoito. Kuitenkin aknen tulehduksellisemmissa muodoissa bakteerien tunkeutumista elimistöön karvoihin ja talirauhasiin liittyvistä rakkuloista esiin-
20 tyy ja iholle ilmestyy märkärakkuloita, infektoituneita rakkuloita ja äärimmäisissä tapauksissa tulehtuneita ja infektoituneita pusseja. Ilman tehokasta hoitoa näistä vaurioista saattaa tulla ekstensiivisiä ja ne saattavat jättää pysyviä, ulkonäköä rumentavia arpia.

Akne on hyvin yleinen puberteettivaiheessa. S. Hunnitz on raportoinut teoksessa Clinical Pediatric Dermatology, Philadelphia, W. B. Saunders Co. (1985) sivulla
25 107, että 85 prosentilla lukiolaisista on aknea ja on realistista sanoa, että akne on niin yleistä, että 100 prosentilla 9 - 19 vuotiaista ihmisistä on jotain kokemusta
30 aknesta. Usein yli kaksikymmentä vuotiailla aknen muodostuminen hidastuu merkittävästi.

Vaikkakaan akne ei ole hengenvaarallinen tauti se saattaa olla kosmeettisesti ja emotionaalisesti vaurioitava. Kasvojen ihottumien tiedetään aiheuttavan psyykkisiä
35 traumoja. Kärsijä saattaa olla jatkuvasti tietoinen ilmei-

sistä kasvoja rumentavista vioista. Sen vuoksi hoidon välitön tarkoitus on fyysisen ja psykologisen arpeutumisen rajoittaminen.

Vaurioiden muodostumisen syy ymmärretään seuraavalla tavalla. Aikaisimmat akneauriot ovat ihomatoja ja ne johtuvat sarvinaisen epidermaaliset (orvasketeen liittyvien) solujen rakkulamaisesta kanavasta irtoamisen epäonnistumisesta. Talirakkulan aukon laajeneminen ihomadon päällä johtaa tämän massan ulostyöntymiseen pinnalle aiheuttaen avoimen ihomadon, mustapään. Jos ihomadon päällä oleva huokonen ei laajene, tulee tästä kiilautumisesta suljettu ihomato tai valkopää. Suljetun ihomadon muodostumisesta voi aiheutua tulehdusvammoja. Rakkulat voivat olla seurauksena prosessista, jossa rakkulamaisesta talliysiköistä tulee Corynebacterium acnes (P. Acnes) bakteerin, normaalin anaerobisen bakteerin, useiden tuotteiden toimintapaikka. Silloin aknen hoitaminen lääkärin valvonnassa tulee tarpeelliseksi.

Nykyisin aknea hoidettaessa käytetään ihomatoja liuottavia aineita, kuorinta-aineita, oraalisia ja topikaalisia bakteriostaattisia sekä systeemisiä antibiootteja. Tetrasykliiniantibioottien ja erityisesti minosykliinihydrokloridin tiedetään olevan erityisen tehokkaita tilan hoitamisessa, kun niitä annetaan systeemisesti. Kuitenkin oraaliset antibiootit voivat aiheuttaa hiivan aiheuttamaa emätintulehdusta, valoreaktioita, kynsien irtoamista ja gram-negatiivista follikuliittia karvan juuritupen tulehdus), samoin kuin päänsärkyä, huimausta ja muita keskushermostoon liittyviä sivuvaikutuksia.

Paikallisesti käytettävät antibiootit ovat edullisempia lääkeaineen kokonaisabsorption sekä sitä seuraavan toksisuuden vähenemisen suhteen koko elimistöön vaikuttaviin antibiootteihin verrattuna. Lisäksi paikallisesti käytettävät antibiootit ovat edullisempia siinä suhteessa,

että lääkitystä voidaan käyttää pelkästään halutulle alueelle.

Aknen vähentämiseksi on tehty useita yrityksiä formuloimalla tetrasykliiniantibioottien paikallisesti
 5 käytettäviä valmisteita aknen hoidossa. Näitä yrityksiä on kuitenkin estänyt valmisteiden epävakaisuus vesiväli-
 aineessa. Tetrasykliiniantibioottien tiedetään hajoavan nopeasti proottisilla liuottimilla, jolloin muodostuu epi-
 10 tetrasykliiniä, anhydrotetrasykliiniä, epianhydrotetrasyk-
 liiniä ja muita hajoamistuotteita. Näillä hajoamistuot-
 teilla on merkityksetön terapeutinen aktiivisuus. Hajoa-
 misen havaitaan alkavan välittömästi liuoksessa ja se jat-
 kuu nopeasti, kunnes saavutetaan tasapaino tetrasykliinin
 ja epimeerin pitoisuuksissa. Tämä tasapainokohta on lämpö-
 15 tilasta ja pH:sta riippuvainen ja epimeeriä muodostuu
 enemmän korkeammissa lämpötiloissa ja alhaisemmassa
 pH:ssa. Esimerkiksi pH:ssa 4,2 ja lämpötilassa 3 °C mino-
 sykliinin ja epimeerin suhde on noin 87:113, kun taas
 pH:ssa 2,0 ja lämpötilassa 37 °C minosykliinin ja epimee-
 20 rin suhde on 10:90. Vielä tämän tasapainon saavuttamisen
 jälkeenkin hajoaminen jatkuu hapettumisesta ja muista si-
 vureaktioista johtuen. Tämä johtaa sellaisten tetrasyklii-
 nituotteiden rajoitettuun kesto-aikaan vesiväliaineessa.

Stabiilisuusongelman voittamiseksi tetrasykliini-
 25 antibiootteja on liitetty useisiin vedettömiin kantajiin.
 Tetrasykliiniantibioottiliuosten alkoholiin pohjautuvia
 liuottimia on esitetty US-patenttijulkaisuissa 3 219 529,
 3 389 174 ja 4 376 118. Kuitenkaan tällaisten alkoholipoh-
 jaisten liuottimien käyttö ei ole ollut kosmeettisesti
 30 hyväksyttävää niiden ärsytystä ja ihon kuivumista aiheut-
 tavien vaikutusten vuoksi. Tetrasykliinihydrokloridin ve-
 sipitoista etanoliliuosta yhdessä hajoamistuotteen, 4-epi-
 tetrasykliinihydrokloridin, tasapainopitoisuudessa on
 markkinoitu kaupallisesti tavaramerkillä "Topicycline",
 35 mutta se on suhteellisen epästabiili liuosmuodossa jatku-

van hajoamisen vuoksi. Tuote täytyy valmistaa jauheesta ennen käyttöä, jonka jälkeen se on stabiili vielä useita kuukausia.

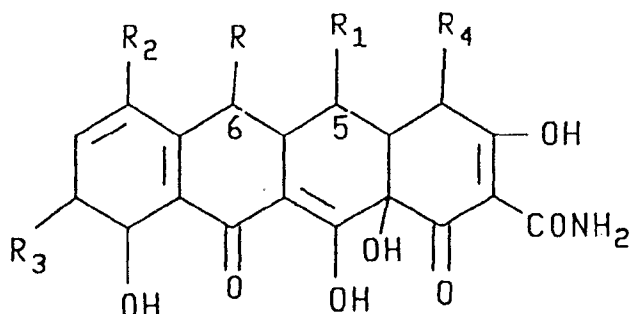
5 Tetrasykliiniantibiootteja on formuloitu myös vedettömissä voidepohjissa, jotka ovat stabiileja pitkän aikaa. Vaikkakin tällaiset formulaatiot ovat haluttuja sen vuoksi, että ne ovat okklusiivisia ja ne antavat käyttöön paremman lääkkeen läpäisevyyden aktiiviseen kohtaan kuin liuos, niin niiden rasvaista koostumusta on mahdoton hyväksyä aknen hoidossa. Formulaatio, joka ei ole rasvainen, 10 kuten voide, olisi hyväksyttävämpi, mutta useimmat voidformulaatiot ovat öljy vedessä (ö/v) emulsioita, joissa tetrasykliinin aktiivinen ainesosa on epästabiili.

15 Edellä mainituista syistä johtuen aknen hoidossa on olemassa tarve paikallisesti käytettävästä antibioottivalmisteesta, joka on stabiili, josta lääke imeytyy hyvin ihon pintaan ja joka silti on kosmeettisesti hyväksyttävä aknen hoidon tarkoituksiin.

20 Käsillä olevan keksinnön mukaisesti annetaan käyttöön ihmisten aknen paikalliseen hoitoon tarkoitettu tetrasykliiniantibiootin stabiili geelivalmiste, jota on helppo käyttää, joka on rasvaton, pehmeä, ärsyttämätön hoitokohdassa ja joka on käyttäjälle kosmeettisesti miellyttävä. Käsillä olevan keksinnön mukainen tyypillinen 25 koostumus sisältää tetrasykliiniantibiootin seoksen, haihtumattoman silikoniliuottimen ja pehmittävän lisäliuottimen yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävän geeliä muodostavan aineen, kuten polyetyleenin, kanssa. Edullisesti tetrasykliiniantibiootti on 7-dimetyyliamino-6-deoksi-6- 30 demetyylitetrasykliinihydrokloridi, joka tunnetaan myös minosykliinihydrokloridina.

 Käsillä olevassa keksinnössä voidaan käyttää antibioottina yleensä tetrasykliiniyhdisteitä ja erityisesti tetrasykliiniperheen jäseniä, jotka käsittävät substituoii-

tuja 4-, 7- ja 9-aminotetrasykliinejä, jotka voidaan esittää seuraavalla yleisellä kaavalla:



jossa R on vety tai metyyli, R_1 on vety tai hydroksyyli ja R_2 , R_3 ja R_4 ovat vety, mono(alempi alkyyli)amino tai di(alempi alkyyli)amino edellyttäen, että R_2 , R_3 ja R_4 eivät kaikki voi olla vetyjä. Tyypillisiä edellä esitetyn yleisen kaavan mukaisia yhdisteitä ovat esimerkiksi seuraavat:

7-metyyliamino-6-deoksi-6-demetyylitetrasykliini,
 7-etyyliamino-6-deoksi-6-demetyylitetrasykliini,
 7-isopropyyliamino-6-deoksi-6-demetyylitetrasykliini,
 9-metyyliamino-6-deoksi-6-demetyylitetrasykliini,
 9-etyyliamino-6-deoksi-6-demetyylitetrasykliini,
 9-isopropyyliamino-6-deoksi-6-demetyylitetrasykliini,
 7,9-di(etyyliamino)-6-deoksi-6-demetyylitetrasykliini,
 7-dimetyyliamino-6-deoksi-6-demetyylitetrasykliini,
 9-dimetyyliamino-6-deoksi-6-demetyylitetrasykliini,
 7-metyyliamino-6-deoksitetrasykliini,
 9-etyyliamino-6-deoksitetrasykliini,
 7,9-di(metyyliamino)-6-deoksitetrasykliini,
 7-dietyyliamino-6-deoksitetrasykliini,
 9-dietyyliamino-6-deoksitetrasykliini,
 7,9-di(metyylietyyliamino)-6-deoksitetrasykliini,
 7-metyyliamino-9-etyyliamino-6-deoksitetrasykliini, ja
 9-metyyliamino-5-hydroksi-6-deoksitetrasykliini.

Tämän perheen edulliset jäsenet käsittävät seuraavat tetrasykliiniyhdisteet:

- a) 7-dimetyyliamino-6-deoksi-6-demetyylitetrasykliini,
 b) 7-metyyliamino--6-deoksi-6-dimetyyli-tetrasykliini,
 5 c) 9-metyyliamino-6-deoksi-6-demetyylitetrasykliini,
 d) 7-etyyliamino-6-deoksi-6-demetyylitetrasykliini,
 e) 7-isopropyyliamino-6-deoksi-6-demetyylitetrasykliini,
 10 f) 6-deoksi-5-oksitetrasykliini,
 g) myrkytön yhdisteiden a)-f) happoadditiosuola tai hydraatti, mukaan luettuna tai
 h) minkä tahansa edellä esitettyjen seos.
- Spesifisiä esimerkkejä edullisista antibioottisista
 15 aineista ovat tetrasykliinit (tetrasykliini, minosykliini, doksisykliini, oksitetrasykliini, klooritetrasykliini, demeklosykliini, metasykliini) ja edellä mainittujen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat ja hydraatit.
- Erityisen edullisia tetrasykliiniyhdisteitä ovat 7-
 20 dimetyyliamino-6-deoksi-6-demetyylitetrasykliini, 6-deoksi-5-oksitetrasykliini ja niiden myrkyttömät happoadditiosuolat tai hydraatit, esim. suolahapon, rikkihapon, trikloorietikkahapon suolat ja vastaavat, erityisesti suolahapon additiosuolat. Ensimmäinen nimetty yhdiste sen monohydrokloridin muodossa tunnetaan myös minosykliininä ja
 25 toinen nimetty yhdiste tunnetaan myös sen monohydraatin muodossa doksisykliinihyklaattina. Näitä yhdisteitä ja menetelmiä niiden valmistamiseksi on kuvattu US-patenttijulkaisuissa 3 148 212, 3 200 149 ja 3 226 436.
- 30 Minosykliini on tehokas puolisynteettinen tetrasykliinianalogi, joka on aktiivinen useita gram-positiivisia ja gram-negatiivisia organismeja vastaan. Sen on osoitettu olevan erityisen tehokas yhteisterapiassa vakavan aknen hoidossa mahdollisesti sen lipidiliukoisuuden vuoksi, joka

antaa käyttöön paremman lääkeaineen läpäisevyyden aktiiviseen kohtaan.

Niinpä käyttämällä käsillä olevan keksinnön mukais-
ta koostumusta aknen hoidossa tetrasykliinin, minosyklii-
5 nin, doksisykliinin ja vastaavien aineiden oraalisesta
antotavasta johtuvia sivuvaikutuksia, kuten ruuansulatus-
kanavasta johtuvia sivuvaikutuksia, esimerkiksi ruokaha-
luttomuutta, pahoinvointia ja ripulia, kielitulehdusta,
suolistotulehdusta ja monilia-sienen liikakasvua, samoin
10 kuin mahdollisesti vakavia biokemiallisia tavallisuudesta
poikkeavuuksia, kuten trombositopeniaa (verihiutaleiden
niukkuus veressä) ja eosinofiliaa (eosiinisolujen runsas
esiintyminen veressä) voidaan vähentää. Käsillä olevan
keksinnön mukainen koostumus on erittäin hyödyllinen klii-
15 nisestä näkökulmasta katsottuna.

Käsillä olevan keksinnön perusajatus on siinä ha-
vainnossa, että minosykliiniä voidaan formuloida merkit-
tävästi odottamattoman stabiilissa geelissä paikalliseen
käyttöön aknen hoidossa. Formulaatiolla on etuja tyyppil-
20 lisiin öljypohjaisiin voiteisiin verrattuna siinä, että se
on rasvaton, tehokas, ärsyttämätön, helposti hierottavissa
paikallisesti annettuna, jolloin ei jää näkyvää sakkaa, ja
sillä on voiteen kosmeettinen eleganssi. Lisäksi ihon tah-
rattomuus tai peite edistävät sen hyväksymistä potilaiden
25 keskuudessa. Minosykliinihydrokloridin geeliformulaation
poikkeuksellinen stabiilisuus poistaa muiden jauhemaisten
koostumusten valmistamisen tarpeen ja säästää potilaan
kuluja, koska tarvetta erityiseen säilytykseen tai usein
toistuvaan täydennykseen ei ole.

30 Käsillä olevassa valmisteessa on edullista käyttää
liuotinta, joka on valittu seuraavasta haihtuvien siliko-
nien ryhmästä, niihin kuitenkin rajoittumatta:

syklometikoni(oktametyylisyklotetrasiloksaani),
syklometikoni(dekametyylisyklopentasiloksaani),
35 heksametyylidisiloksaani tai niiden seokset.

Lisäksi lisäliuottimena valmisteessa on edullista käyttää pehmittävää ainetta, joka on valittu seuraavasta ryhmästä, näihin kuitenkin rajoittumatta: isopropyyylipalmitaatti, isopropyyylimyristaatti, isopropyylistearaatti, di-isopropyyliadipaatti, tridekyylioktanoaatti, propyleeniglykolidipelargonaatti, oktyylioktanoaatti, oktyylisyearaatti, polypropyleeniglykoli-2-myristyylietteripropionaatti, oktyylisalisylaatti, oktyylimetoksisinnanaatti, isodekyylineopentanoaatti tai niiden seokset.

Käsillä olevan keksinnön mukaisesti on edullista käyttää yhdistelmää, jossa on liuottimen ja lisäliuottimen seosta, geeliä muodostavaa ainetta, joka on valittu polyetyleenihomopolymeerien ja kopolymeerien seuraavasta ryhmästä, niihin kuitenkin rajoittumatta: homopolymeerit A-C 617, 617A, 6, 6A, 7, 7A, 8, 8A, 9 ja 9A, hapetetut homopolymeerit A-C316A, kopolymeeri/akryylihappo A-C 540, 540A, 580, kopolymeeri/vinyyliasetaatti A-C 400, 400A, 405, 430, ja niiden seoksia.

Käsillä olevan keksinnön mukainen stabiili koostumus koostuu seuraavasta tetrasykliiniantibioottigeelistä:

Tetrasykliiniantibiootti	0,1 - 10,0% w/w
Geeliä muodostava aine	1,0 - 40,0% w/w
Lisäliuotin	5,0 - 75,0% w/w
Liuotin qs	20,0- 70,0% w/w

Spesifinen formulaatio on seuraava:

Minosykliinihydrokloridi	0,1 - 5,0% w/w
Geeliä muodostava aine	1,0 -40,0% w/w
Lisäliuotin	5,0 -75,0% w/w
Liuotin qs	20,0-70,0% w/w

Käsillä olevan keksinnön mukainen edullinen koostumus sisältää seuraavan koostumuksen omaavaa geeliä:

Tetrasykliiniantibiootti	1,0% w/w
Geeliä muodostava aine	17,0% w/w
Lisäliuotin	41,0% w/w
Liuotin qs ad	100,0% w/w

5

Käsillä olevan keksinnön mukainen vielä edullisempi koostumus sisältää seuraavan koostumuksen omaavaa geeliä:

	Minosykliini	1,0% w/w
	Polyetyleni	17,0% w/w
10	Isopropyylipalmitaatti	41,0% w/w
	Syklometikoni qs ad	100,0% w/w
	(qs = tarpeen mukaan, ad = johonkin asti)	

Koostumus valmistetaan sopivasti seuraavalla tavalla. 15 Lisäliuotin ja osa liuotinta sekoitetaan vaipalla varustetussa höyrykattilassa. Geeliä muodostava aine lisätään kuivien granuloiden muodossa ja ne liuotetaan korkeassa lämpötilassa kevyesti ravistaen. Kun liuos on kirkas, liuottimen tasapainoa lisätään hitaasti jatkamalla 20 ravistusta. Sitten kierrätetään kylmää vettä vaipan läpi gelatoitumisen aikaansaamiseksi samalla kun ravistelua jatketaan. Tetrasykliiniantibiootti dispergoidaan liuotinisäliuotin seoksen osissa käyttäen agitaattoria, sitten se viedään, kuten edellytetään, roottori-staattori tyyppisen kolloidimyllyn läpi. 25 Kun pääpanosseoksen lämpötila on riittävästi jäähtynyt, lisätään tetrasykliiniantibiootin dispersio ja ravistamista jatketaan kunnes dispersio on täydellinen. Seos asetetaan lopulliseen haluttuun väkevyyteen lisäämällä liuotinta. Kylmän veden kierrätystä jatketaan, 30 kunnes gelatoituminen on riittävä. Sitten ravistelua suspendoidaan ja annos siirretään sopiviin lopullisiin säiliöihin.

Erityisesti kyseessä olevan koostumuksen valmistamiseksi sekoitetaan isopropyylipalmitaattia ja annos syklo- 35 lometikonia vaipalla varustetussa höyrykattilassa. Poly-

etyleenä (Allied Corp., Morristown, N.J. No. AC617A) lisätään kuivien granuloiden muodossa ja ne liuotetaan 90 - 95 °C:ssa kevyesti ravistaen. Kun liuos on kirkas, syklometikonin tasapainoa lisätään hitaasti jatkamalla ravistusta. Sitten kierrätetään kylmää vettä (20 - 25 °C) vaipan läpi gelatoitumisen aikaansaamiseksi samalla kun ravistamista jatketaan. Minosykliinihydrokloridi dispergoidaan liuotin-lisäliuotin seoksen osissa käyttäen agitaattoria, sitten se viedään, kuten edellytetään, roottori-staattori tyyppisen kolloidimyllyn läpi. Kun pääeräseoksen lämpötila on noin 55 °C, lisätään minosykliinihydroklorididispersio ja ravistamista jatketaan, kunnes dispersio on täydellinen.

Seos asetetaan lopulliseen haluttuun väkevyyteen lisäämällä syklometikonia ja kylmän veden kierrätystä jatketaan, kunnes annoksen lämpötila on 35 - 40 °C. Sitten ravistelua suspendoidaan ja annos siirretään sopiviin lopullisiin säiliöihin.

Keksinnön mukaisella koostumuksella on stabiiliisuus, jonka pitäisi kestää 2+ vuoden säilytysaika kontrolloidussa huoneenlämpötilassa. Käsillä olevan keksinnön mukaisia koostumuksia on varastoitu pitkiä ajanjaksoja lämpötiloissa 23 °C, 37 °C ja 42 °C ilman merkittävää hajoamista. Mitään erityisiä säilytysolosuhteita ei vaadita (kuten säilytettäessä kuivaa jauhetta ja koostumuksen valmistamisessa juuri ennen käyttöä, kuten tuotteen "Topicycline" yhteydessä vaaditaan).

Seuraavassa esimerkissä verrataan käsillä olevaa keksintöä vesisysteemiin. Missä tahansa formulaatiossa, jossa käytetään proottista liuotinta, lääkeväkevyyks pienenee nopeasti, kuten vesisysteemeille on osoitettu.

Esimerkki 1

Valmistettiin vertailukoostumus (Näyte A), joka sisältää minosykliinihydrokloridin vesiliuosta sopivassa

puskurissa pH:n saamiseksi 4,2:ksi, ja sillä on seuraava koostumus:

Näyte A

5		Prosenttia (paino/tilavuus)
	Minosykliinihydrokloridi	0,01*
	Natriumfosfaatti, yksiemäksinen, monohydraatti	0,0138
	Fosforihappo	q.s. pH 4,2
10	Puhdistettu vesi	q.s. 100,00

* neutraalia minosykliiniä

15 Valmistettiin koeseos (Näyte B) ja sillä on seuraava koostumus:

Näyte B

		Prosenttia (paino/tilavuus)
	Minosykliinihydrokloridi	3,0*
20	Isopropyylipalmitaatti	41,4
	Polyetyleenin A-C 617A	17,2
	Silicone 244 neste	q.s.
		100,0

25 * neutraalia minosykliiniä

30 Yllä olevista kahdesta koostumuksesta varastoitiin sopivia näytteitä erilaisissa lämpötiloissa pidennettyjä aikoja. Näytteistä määritettiin minosykliini ja sen hajoamistuote epi-minosykliini määrääjain käyttäen alla kuvattuja menetelmiä. Tulokset on esitetty seuraavissa taulukoissa I ja II.

Taulukko I

Alkuperäisestä tehosta jäljelle jäänyt prosenttiosuus vesipitoisessa fosfaattipuskurissa olevan minosykliinihydrokloridin (Näyte A) säilytyksen jälkeen.

5

% alkuperäisestä pitoisuudesta

Aika (vuorokausia)		3°C	23°C	37°C
10	0	100	100	100,0
	0,208	103	100,5	87,5
	1	99,7	88,2	69,6
	3	94,3	76,8	60,5
	6	87,4	68,6	54,5
15	7	93,2	68,9	54,3
	10	88,2	67,5	43,1
	14	87,3	67,7	43,2
	17	77,9	60,8	32,8
	21	79,6	60,7	32,2
20	24	79,9	61,7	-
	29	80,2	62,0	27,0

Taulukko II

Alkuperäisestä tehosta jäljelle jäänyt prosenttiosuus minosykliinihydrokloridin topikaalisen geelin (Näyte B) säilytyksen jälkeen.

5

% alkuperäisestä pitoisuudesta

Aika (kuukausia)		3°C	23°C	37°C
10	0	100,0	-	-
	1	100,4	100,1	99,1
	2	99,8	97,8	101,3
	3	98,3	99,8	97,9
	6	100,6	-	-

15

Verrattaessa taulukoissa I ja II esitetyjä tietoja nähdään, että käsillä olevan keksinnön mukainen koostumus on stabiili laajalla aikavälillä ja se on merkittävästi stabiilimpi kuin vesikantajaa käyttävä formulaatio. Happamissa olosuhteissa (pH 4,2) huoneenlämmössä ja alhaisemmissa lämpötiloissa vesiliuoksen hajoamisen pääreaktioreitti oli epimerisaatio ja minosykliinin ja sen C-4 epimeerin myöhempi tasapaino. Korkeammissa lämpötiloissa ja pidempinä ajanjaksoina muodostui lisätuotteita.

25

Edellä esitetyt tiedot minosykliinin ja epiminosykliinin erilaisten koostumusten hajoamistuotteista saatiin käyttämällä korkeatehonestekromatografia-spektrofotometri-menetelmää. Minosykliinigeeliformulaation analyysiolosuhteet olivat seuraavat:

30

Kolonni: Supelcosil LC-8, 5 mikronin pakattu, 150 x 4,6 mm, saatavana yhtiöstä Supelco Inc., tai vastaava.

35

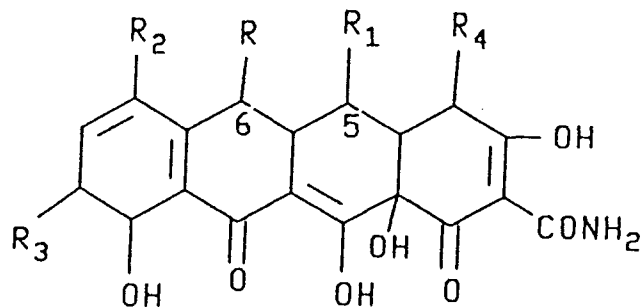
Liutinsysteemi: 50 % dimetyyliformamidia
50% metanolia

Liikkuva faasi: Dimetyyliformamidi/EDTA/ammoniumok-
salaatti, 2,0 ml/min.

Detektori: Ultravioletti aallonpituudella 280 nm ja
0,05 AUFS

Patenttivaatimukset:

1. Stabiili, paikallinen farmaseuttinen geeliformulaatio, joka sisältää tehokkaan määrän yhdistettä, joka on valittu seuraavan kaavan sisältävien yhdisteiden ryhmästä:



jossa R on vety tai metyyli, R₁ on vety tai hydroksyyli ja R₂, R₃ ja R₄ ovat vety, mono(alempi alkyyli)amino tai di(alempi alkyyli)amino edellyttäen, että R₂, R₃ ja R₄ eivät kaikki voi olla vetyjä pitoisuudessa 0,10 % - 10,0 % w/w farmaseuttisessa kantajassa, joka sisältää:

a) noin 1,0 % - 40,0 % w/w geeliä muodostavaa ainetta, joka on muodostunut:

(i) polyetyleenihomopolymeeristä tai

(ii) polyetyleni/vinyyliasetaatti kopolymeeristä

tai

(iii) polyetyleni/akryylihappokopolymeeristä tai

(iv) mistä tahansa niiden yhdistelmästä;

b) noin 5,0 % - 75 % w/w pehmittävää esterilisiä liuotinta; ja

c) noin 20,0 % - 70,0 % w/w haihtuvaa silikoniliuotinta.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen koostumus, tunnettu siitä, että tetrasykliiniantibiootti on 7-dimetyyliamino-6-deoksi-6-demetyylitetrasykliini ja sen

myrkyttömät happoadditiosuolat tai hydraatit, kuten suolahapon, rikkihapon ja trikloorietikkahapon suolat.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen koostumus, t u n n e t t u siitä, että tetrasykliiniantibiootti on 5 7-dimetyyliamino-6-deoksi-6-demetyylitetrasykliini hydrokloridisuolanaan, joka tunnetaan myös minosykliinihydrokloridina.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen koostumus, t u n n e t t u siitä, että tetrasykliiniantibiootin pitoisuus on noin 1,0 % w/w. 10

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen koostumus, t u n n e t t u siitä, että tetrasykliiniantibiootti on 6-deoksi-5-oksitetrasykliini ja sen myrkyttömät happoadditiosuolat tai hydraatit, kuten suolahapon, rikkihapon ja 15 trikloorietikkahapon suolat.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen koostumus, t u n n e t t u siitä, että liuotin on valittu seuraavasta silikonien ryhmästä: syklometikoni (oktametyylisyklopentasiloksaani), syklometikoni (dekametyylisyklopentasiloksaani), heksametyylidisiloksaani ja niiden seokset, ja 20 lisäliuotin on valittu seuraavasta pehmittävien aineiden ryhmästä: isopropyylipalmitaatti, isopropyylimyristaatti, isopropyylistearaatti, di-isopropyyliadipaatti, C₁₂₋₁₅ alko- holien bentsoaatit, tridekyylineopentanoaatti, tridekyyli- 25 oktanoaatti, propyleeniglykolidipelargonaatti, oktyyli- oktanoaatti, oktyylistearaatti, polypropyleeniglykoli-2 myristyylietteripropionaatti, oktyylisalisylaatti, oktyylimetoksisinnanaatti, isodekyylineopentanoaatti ja niiden seokset.

7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen koostumus, t u n n e t t u siitä, että liuotin on syklometikoni pitoisuudessa noin 20,0 - 70,0 % w/w ja lisäliuotin on pro- 30 pyylipalmitaatti pitoisuudessa noin 5,0 - 75,0 % w/w.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen koostumus, 35 t u n n e t t u siitä, että geeliä muodostava aine on va-

littu seuraavasta polyetyleenihomopolymeerien ja kopoly-
meerien ryhmästä: homopolymeerit A-C 617, 617A, 6, 6A, 7,
7A, 8, 8A, 9 ja 9A, hapetetut homopolymeerit A-C316A, ko-
polymeerit/akryylihapo A-C 540, 540A, 580, kopolymeeri-
5 t/vinyyliasetaatti A-C 400, 400A, 405, 430, ja niiden
seokset.

9. Patenttivaatimuksen 8 mukainen koostumus,
t u n n e t t u siitä, että geeliä muodostava aine on po-
lyetyyleeni pitoisuudessa 1,0 - 40,0 % w/w.

10 10. Patenttivaatimuksen 1 mukainen koostumus,
t u n n e t t u siitä, että ainesosat ovat

Minosykliinihydrokloridi 0,10 - 5,0 % w/w

Polyetyyleeni 1,0 - 40,0 % w/w

Isopropyylipalmitaatti 5,0 - 75,0 % w/w

15 Syklometikoni 20,0 - 70,0 % w/w.



Missing part