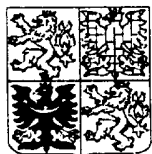


(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1132-95**

(22) Přihlášeno: **01. 09. 94**

(30) Právo přednosti:
01. 09. 93 JP 93/217261

(40) Zveřejněno: **15. 11. 95**
(Věstník č. 11/95)

(47) Uděleno: **13. 08. 98**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **14. 10. 98**
(Věstník č. 10/98)

(86) PCT číslo: **PCT/JP94/01443**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 95/06482**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶:

A 61 K 7/48

A 61 K 47/44

A 61 K 31/59

(73) Majitel patentu:

TEIJIN LIMITED, Osaka, JP;

(72) Původce vynálezu:

Makino Yuji, Tokyo, JP;

Matugi Hideo, Tokyo, JP;

Suzuki Yoshiki, Tokyo, JP;

(74) Zástupce:

PATENTSERVIS PRAHA, a.s., Jivenská

1/1273, Praha 4, 14021;

(54) Název vynálezu:

**Kosmetický a farmaceutický prostředek
na bázi 1alfa,24-(OH)₂-Vitaminu-D₃ pro
péči o pokožku a léčení kožních
onemocnění**

(57) Anotace:

Kosmetický a farmaceutický prostředek na bázi
1α,24-(OH)₂-Vitaminu D₃ pro péči o pokožku a léče-
ní kožních onemocnění, vyznačující se tím, že obsa-
huje

a) terapeuticky účinné množství 1α,24-(OH)₂-Vita-
minu D₃,

b) olejovou fází, obsahující

i) pevnou olejovou složku, obsahující 5 až 20
hmotnostních dílů bílé vazelíny a 5 až 15
hmotnostních dílů alkoholu, vybraného ze skupiny,
obsahující stearylalkohol a cetylalkohol, a

ii) kapalnou olejovou složku, obsahující 3 až 10
hmotnostních dílů skvalanu,

c) vodnou fází, obsahující vodu,

d) 2,5 až 7,5 hmotnostních dílů alespoň dvou po-
vrchově aktivních látek,

příčemž hmotnostní poměr pevné olejové složky ku
kapalné olejové složce je alespoň 2, hmotnostní
poměr stearylalkoholu k celkovému množství ste-
arylalkoholu a cetylalkoholu je 0,65 až 0,9, ales-
poň 50 % hmotnostních povrchově aktivních látek
tvorí alespoň jedna povrchově aktivní látka, mající

HLB hodnotu 5 nebo nižší, a přičemž HBL
hodnota povrchově aktivních látek jako celku je
8 až 18.

Kosmetický a farmaceutický prostředek na bázi $1\alpha,24-(\text{OH})_2$ -Vitaminu- D_3 pro péči o pokožku a léčení kožních onemocnění

5 Oblast techniky

Vynález se týká kosmetických a farmaceutických prostředků na bázi $1\alpha,24-(\text{OH})_2$ -Vitaminu- D_3 ($1\alpha,24-(\text{OH})_2$ -V- D_3). Blíže se týká kosmetických a farmaceutických prostředků na bázi $1\alpha,24-(\text{OH})_2$ -V- D_3 , majících dobrou propustnost aktivní složky $1\alpha,24-(\text{OH})_2$ -V- D_3 do pokožky, a zlepšenou chemickou stabilitu aktivní složky $1\alpha,24-(\text{OH})_2$ -V- D_3 , vynikající fyzikální stabilitu jako krémovitý prostředek a při aplikaci na kůži dávají příjemný pocit.

15 Dosavadní stav techniky

$1\alpha,25-(\text{OH})_2$ -V. D_3 ($1\alpha,25$ -dihydroxylcholecalciferol), $1\alpha,24-(\text{OH})_2$ -V. D_3 ($1\alpha,24$ -dihydroxylcholecalciferol), atd. prokazuje Ca-homeostatické regulační účinky, což je známo jako biologické působení V. D_3 a proto se nazývá aktivní typ V. D_3 . Aktivní typ V. D_3 má rozličné biologické účinky. Kromě výše uvedených Ca-homeostatických regulačních účinků lze uvést působení na tvorbu kostí, působení na diferenciaci buněk, působení na potlačování vyměšování para-thyroid hormonu, atd. Mezi těmito zmíněnými účinky, jako je působení na Ca-homeostatickou regulaci, se výše uvedené látky též klinicky podávají jako formulace pro orální podávání při léčení osteoporózy, osteomalacie a jiných tzv. kostních onemocnění, přičemž mají uznávané výborné terapeutické účinky. Na druhé straně byly studovány klinické aplikace při působení na diferenciaci buněk ještě později než Ca-homeostatické regulační účinky. Obzvláště se studují aplikace aktivního typu V. D_3 od té doby, kdy se stalo stále naléhavějším problémem řešit těžká kožní onemocnění, psoriázu (lupénku), a je třeba se zabývat problematikou nekompletní nediferencované a zrychlené proliferace (bujení) epidermických buněk. Psoriáza je kožní onemocnění, a to onemocnění vrchní vrstvy pokožky, při němž se lokálním podáváním působí místně na onemocněnou část pokožky, což je výhodnější než orální podávání, injekce a jiné běžné způsoby podávání, přičemž je třeba posuzovat též biologickou dostupnost a schopnost prevence s ohledem na vedlejší účinky; při takovém celkovém posouzení se jeví právě prvně uvedené lokální podávání jako nejvýhodnější způsob podávání.

Mezi dávkové formy pro lokální podávání na pokožku patří masti, krémy a jiné polotuhé léčivé formy, náplasti, kataplazma, prášky, zásypy, pudry, atd., avšak pokud se projevují příznaky psoriázy, jsou nejlepší polotuhé léčivé formy. Žadatelé již objevili masťovou formu pro $1\alpha,24-(\text{OH})_2$ -V. D_3 ve formě nevodné masti (viz popis Japonské patentové přihlášky (Kokoku) č. 3-68009). Tato nevodná masť vykazuje dobré terapeutické účinky, ale poněvadž je základem této masti bílá vazelína, nelze se vyvarovat lepivého, olejovitého pocitu po aplikování této masťové formy. Proto bylo třeba najít lepší formulaci pro aplikaci na povrch pokožky, kdy by nebyly aplikace provázeny nepříjemnými pocity.

Krémovité prostředky obsahují velká množství vody a proto nejsou lepivé, jako je tomu u mastí, a byly po dlouhou dobu používány jako prostředky pro povrchové aplikace. Tyto prostředky lze rozdělit do dvou typů emulzních typů krémovitých prostředků, tj. typy olej-ve-vodě (O/V) nebo typy voda-v-oleji (V/O), i jako vodné gelové typy krémovitých prostředků. Porovnání těchto tří uvedených typů ukazuje, že při potření kůže prokazuje vodný gelový typ krémovitých prostředků sklon k určitým problémům tím, že se usazuje na kůži polymer, jenž je základem gelu, zatímco typ emulze voda-v-oleji (V/O) krémovitých prostředků trpí problémem, působeným bílou vazelínou a jinými použitými barvivy, které nemizí při vstřebávání. Naproti tomu typ olej-ve-vodě (O/V) emulzní krémovitý prostředek má výhody v tom, že bílé barvivo a jiná další použitá barviva snadno sama vymizí.

Nicméně v případě psoriázy, zejména pokud se objevuje na obličeji, je zapotřebí takový typ olej-ve-vodě emulzního krémovitého prostředku, který nejen že umožňuje zmizení použitých barev z povrchu, ale který také nezůstává po aplikování na obličeji, zejména se neleskne a po aplikaci zůstává příjemný pocit.

5

Typy olej-ve-vodě emulzních krémovitých prostředků jsou složeny z olejové fáze, sestávající z takové komponenty tuhého oleje, jež je běžně v tuhé nebo polotuhé formě za obvyklé teploty, a z takové komponenty kapalného oleje, jež je za obvyklé teploty v kapalně formě, a vodná fáze obsahuje propylenglykol nebo glycerin nebo jiné zvlhčovačlo atd., a povrchově aktivní látku atd. (Informace o obecné technologii, týkající se těchto krémovitých prostředků, viz například "Shin Keshohingaku" (New Cosmetic Science), vydáno Takeo Mitsui, 1993, Nanzando.)

10

Jako výše uvedená pevná olejová složka se běžně používá k přípravě bílá vazelína, pevný parafín a jiné uhlovodíky; cetylalkohol, stearylalkohol a jiné vyšší alkoholy; kyselina palmitová a jiné vyšší mastné kyseliny; včelí vosk, karnaubský vosk a jiné vosky (estery); a lanolin a jiné sterolové estery. Jako výše uvedené komponenty z kapalného oleje se používá pro přípravu kapalných parafín, skvalan a jiné uhlovodíky; se středně dlouhým řetězcem mastná kyselina triglycerid, mandlový olej, olivový olej, diizopropyladipát a jiné estery atd. (Dermatological Formulation: B. W. Barry. Marcel Dekker Co., 1983).

20

Jako výše uvedené povrchově aktivní látky lze použít buď samotné z mnoha neiontových povrchově aktivních látek a iontových povrchově aktivních látek, nebo je lze použít ve směsích, složených ze dvou typů nebo z více. Pro emulgaci typu olej-ve-vodě emulze je běžně třeba, aby HLB hodnota dané povrchově aktivní látky byla v rozmezí od 8 do 18. (Například viz "Bunsan Nyukakei no Kagaku" (Chemistry of Dispersions and Emulsions), Kitahara et al., 1988, Kogaku Tosho, str. 63).

25

Pokud se týká krémovitých prostředků aktivního typu V.D₃, bylo v dané oblasti techniky nalezeno více druhů.

30

Například v patentové přihlášce EP-A-0 129 003 je popsán krémovitý prostředek 1 α -OH-V.D₃ nebo 1 α ,25-(OH)₂-V.D₃. Formulace obsahuje 20 hmotnostních dílů včelího vosku jako komponenty z tuhého oleje a 40 hmotnostních dílů kapalného parafínu a 1 hmotnostní díl mandlového oleje jako složku z kapalného oleje. Dále je v patentové přihlášce japonského patentu (Kokai) č. 60-174705 popsán krémovitý prostředek z 1 α ,25-(OH)₂-V.D₃ a je popsána formulace krémovitého prostředku, obsahující komponentu z pevného oleje, jež obsahuje vazelínu, včelí vosk, vyšší mastné kyseliny atd., a komponentu z kapalného oleje, obsahující kapalných parafín, skvalan atd.

35

Dále je v patentové přihlášce japonského patentu (Kokai) č. 4-210903 popsán emulzní typ prostředku pro lokální podávání, přičemž tento léčivý prostředek obsahuje 1 α ,25-(OH)₂-V.D₃, je popsán jako krémovitý prostředek, v němž je cetylalkohol, stearylalkohol a další jiné pevné olejové složky (Pozn.: v přihlášce jsou uvedeny jako látky pro upravování viskozity) a kapalných parafín a jiné kapalně olejovité složky (Pozn.: v přihlášce jsou uvedeny jako lyofilní solubilizátory) atd., a dále se uvádí, že chemické stability 1 α ,25-(OH)₂-V.D₃ v 1 α ,25-(OH)₂-V.D₃ emulzním prostředku je dosaženo upravením pH na 6,5 až 7,5.

45

V přihlášce WO 92/01454 a WO 91/1280 se uvádí krémovitý prostředek recalcipotriolového nebo 20(R)-22-oxa-V.D₃ derivátu a je popsána formulace krémovitého prostředku včetně pevné olejovité složky, obsahující bílou vazelínu, stearylalkohol apod. a kapalnou olejovitou složku, obsahující kapalných parafín.

50

Tyto krémovité prostředky, jež zde slouží pro ilustraci, nebo emulzní prostředky pro ilustraci dané problematiky, sestávají z komponent, jež se běžně používají pro obvyklé krémovité prostředky. (Například viz výše uvedenou knihu od Barryho.) Jako důležitá vlastnost nebo charakteristika u složek nebo podílů, jež si zaslouží zvláštní pozornost, se uvádí v japonské patentové přihlášce (Kokai) č. 4-210903, že pH se reguluje tak, aby jeho hodnota byla 6,5 až 7,5 pro stabilizaci aktivní složky, avšak žádná další zmínka není uvedena. Tedy se neklade zvláštní důraz na zkoumání s ohledem na složky, tvořené olejovou fází nebo složky, tvořené povrchově aktivní látkou.

Žadatelé se zabývali intenzivními studiemi rozmanitých typů krémovitých prostředků, připravovaných podle technologického způsobu, popsaného ve výše uvedeném pro přípravu krémovitých prostředků $1\alpha,24-(OH)_2-V-D_3$, což je jeden z aktivního typu $V.D_3$, přičemž při vyhodnocování se setkali s těmito problémy: (1) způsoby v dané oblasti techniky nelze získat aktivní složku $1\alpha,24-(OH)_2-V-D_3$ s dostatečnou propustností vzhledem k pokožce nebo dosáhnout výborného farmakologického účinku při testování na zvířatech (zvláště ty byly horší než masti podle žadatelů - viz patentovou přihlášku japonského patentu (Kokoku) č. 3-68009), (2) v dané oblasti techniky lze ovlivňovat chemickou stabilitu aktivní složky $1\alpha,24-(OH)_2-V-D_3$, (3) u některých krémových prostředků, vyrobených dříve objeveným způsobem, bylo zjištěno, že nemají dostačující stabilitu z fyzikálního hlediska, a (4) u některých krémových prostředků, vyrobených dříve objeveným způsobem, bylo zjištěno, že nemají dostatečně dobré vlastnosti z hlediska pocitu na kůži, jako je pocit lepivosti po aplikování na kůži nebo lesknutí místa, kde se aplikuje.

Zejména u krémových prostředků $1\alpha,24-(OH)_2-V-D_3$, vyrobených za použití $1\alpha,24-(OH)_2-V-D_3$ jako aktivní složky podle obecných vzorců, uvedených v EP-A-0,129,003, v japonské přihlášce patentu (Kokai) č. 60-174705, v patentové přihlášce (Kokai) č. 4-210903 a v přihláškách WO 92/01454 a WO 91/1280 byl farmakologický účinek $1\alpha,24-(OH)_2-V-D_3$ a propustnost kůží horší než u mastí podle žadatelů (viz přihláška japonského patentu (Kokoku) č. 3-68009) a byla ovlivněna také úroveň chemické stability.

Dále bylo zjištěno, že u látek obecných vzorců, jež jsou uvedeny v patentových přihláškách EP-A-0,129,003 a v přihlášce japonského patentu (Kokai) č. 60-174705, se projevovaly problémy, jako je pocit lepivosti při aplikování na kůži, lesknutí ošetřeného místa a problémy s fyzikální stabilitou, tj. snadné oddělování olejové fáze a vodné fáze při zahřívání nebo při odstředování. Dále se pak u látek obecných vzorců, jež jsou uvedeny v japonské přihlášce nepřezkoušeného patentu (Kokai) č. 4-210903, projevovaly problémy s fyzikální stabilitou, tj. snadné oddělování olejové a vodné fáze při zahřívání nebo odstředování. U látky obecného vzorce, uvedeného v WO 92/01454 a 91/1280 nelze odstranit při lokální aplikaci lesknutí.

V dané oblasti techniky tedy byly objeveny některé prostředky, jejichž příklady uvádíme, kdy se používá emulzních prostředků s aktivním typem $V.D_3$ (např. krémové prostředky), ale nebylo u nich dosaženo dostatečného pronikání do kůže a farmakologické účinnosti a chemické stability $1\alpha,24-(OH)_2-V-D_3$, a také fyzikální stabilita krémového prostředku a pocit při aplikování na postiženém místě nebyl dostatečně uspokojivý.

Podstata vynálezu

Problém, který řeší tento vynález, je poskytnutí krémového prostředku s $1\alpha,24-(OH)_2-V.D_3$, majícího zlepšené pronikání do kůže u aktivní složky $1\alpha,24-(OH)_2-V.D_3$, a výsledný prostředek projevuje dostatečnou farmakologickou účinnost a zlepšenou chemickou stabilitu. Navíc je zde současně poskytnut krémový prostředek s $1\alpha,24-(OH)_2-V.D_3$, mající zlepšenou fyzikální stabilitu a lepší pocit při aplikování.

Žadatelé se zabývali intenzivním výzkumem, zaměřeným na řešení výše uvedených problémů a zjistili, že pronikání kůži aktivní složky $1\alpha,24-(OH)_2-V.D_3$ je závislé na složkách krémového prostředku, zejména na typech a podílech složek olejové fáze a že chemická stabilita $1\alpha,24-(OH)_2-V.D_3$ v krémovém prostředku je více závislá na typech a podílech povrchově aktivních látek, a objevili též, že fyzikální stabilita krémového prostředku je závislá na poměru složky olejové fáze v pevném stavu ku kapalně složce olejové fáze v celé olejové fázi a že pocit při aplikování silně souvisí s typem složky olejové fáze, což je zejména důležité a významně doplňuje celkově vynález. To, co vedlo ke zde uvedeným objevům, a technický postup při koncipování práce na vynálezu, lze uvést takto:

Pokud se týká první vlastnosti, tedy pronikání do kůže, pak lze uvést, že obecně se pronikání aktivní složky do kůže požaduje takové, aby aktivní složka v krémovém prostředku byla v koncentraci, jež pokud možno odpovídá nasycenému roztoku. Ale $1\alpha,24-(OH)_2-V.D_3$ není chemicky stabilní a nerozpouští se ve všech nepolárních rozpouštědlech a proto je velmi obtížné najít takovou formulaci krémového prostředku, v němž by byla složka $1\alpha,24-(OH)_2-V.D_3$ stabilně přítomna v koncentraci, blízké stavu nasycení.

Na druhé straně jsou známy k používání v krémových prostředcích (krátce: v krémech) pevné olejové složky, jako je například směs cetylalkoholu, stearylalkoholu nebo cetostearylalkoholu nebo vyšších alkoholů a uhlovodíků.

Žadatelé však překvapivě zjistili, že při použití směsi vyšších alkoholů a bílé vazelíny jako pevné olejovité složky je pronikání složky $1\alpha,24-(OH)_2-V.D_3$ do kůže značně závislé na složení prostředku. Žadatelé tedy objevili, že pronikání aktivní složky $1\alpha,24-(OH)_2-V.D_3$ kůži je závislé na typech a množstvích složek v olejové fázi a že například mění-li se hmotnostní poměr stearylalkoholu ku cetylalkoholu a porovnává se pronikání kůži aktivní složky $1\alpha,24-(OH)_2-V.D_3$, rychlost pronikání náhle stoupá, když hmotnostní poměr stearylalkoholu překročí hodnotu 70 %. Navíc žadatelé zjistili, že se vzrůst rychlosti pronikání kůži odráží i ve farmakologickém účinku složky $1\alpha,24-(OH)_2-V.D_3$ u modelových případů psoriázy na zvířatech a že při překročení poměru stearylalkoholu nad 65 % a zejména nad 70 %, je farmakologický účinek ekvivalentní účinku bezvodé masti, jež se dříve používala a byla komerčně dostupná.

Pokud se týká druhého hlediska, kdy se posuzuje chemická stabilita aktivní složky $1\alpha,24-(OH)_2-V.D_3$, žadatelé objevili, že je pro dlouhodobou chemickou stabilitu velmi důležité, aby v olejové fázi bylo distribuováno tolik složky $1\alpha,24-(OH)_2-V.D_3$, kolik je možné, a tedy je velmi důležité, jaké typy a množství povrchově aktivních látek se použijí, neboť tyto faktory velmi ovlivňují rychlost distribuce látky $1\alpha,24-(OH)_2-V.D_3$ v olejové a vodné fázi a kromě toho také typy a podíly složek olejové fáze.

Žadatelé tedy objevili, že pro chemickou stabilitu látky $1\alpha,24-(OH)_2-V.D_3$ je důležité, aby krémový prostředek podle tohoto vynálezu obsahoval alespoň 50 % hmotnostních nebo více povrchově aktivních látek, jež tvoří 2,5 až 7,5 hmotnostních dílů krému podle tohoto vynálezu, přičemž povrchově aktivní látky mají hodnotu HLB 5 nebo nižší a mají takovou hodnotu HLB, aby celková hodnota HLB byla 8 až 18, výhodněji 8 až 12, což je nezbytné pro vysokou distribuci $1\alpha,24-(OH)_2-V.D_3$ v olejové fázi a také pro uvedenou chemickou stabilitu.

Třetí hledisko se týká fyzikální stability krému, zejména oddělování pevné olejové fáze od kapalně při zahřívání (nebo při nanášení za tepla) nebo při odstředování, přičemž žadatelé zjistili, že je velmi důležité, které složky tvoří pevnou složku olejové fáze a které složky tvoří kapalnou složku olejové fáze. Bylo zjištěno, že k udržení krému v krémovitém stavu, dokonce i za velmi přísných podmínek, je třeba, aby poměr pevné olejové složky ku kapalně olejové

složce v olejové fázi (tj. hmotnostní poměr pevné olejové složky ku kapalně olejové složce) byl s výhodou 2 nebo větší.

Obecně například pro zabezpečení dobrého pocitu při aplikování na kůži, například k snížení lepivosti, se často používá způsob zvyšování podílu kapalně olejové složky. Žadatelé překvapivě objevili, že při zvyšování podílu pevné olejové složky, zejména při použití hmotnostního poměru pevné olejové složky ku kapalně olejové složce 2 nebo větším, se zlepšuje fyzikální stabilita krému.

Z tohoto hlediska je známo v dané oblasti techniky, že u pevné složky ve formulaci krémového prostředku, popsaného v patentové přihlášce EP-A-0,129,003, bylo obsaženo 20 hmotnostních dílů včelího vosku a kapalná olejová složka byla tvořena 40 hmotnostními díly parafínu a 1 hmotnostním dílem mandlového oleje, celkově 41 hmotnostních dílů, tedy hmotnostní poměr pevné olejové složky ku kapalně olejové složce je 0,5 nebo menší. Dále pevná olejová složka ve formulaci krému podle přihlášky japonského patentu (Kokai) č. 60-174705 je tvořena 10 hmotnostními díly bílé vazelíny, 4 hmotnostními díly pevného parafínu, 3 hmotnostními díly včelího vosku a 2 hmotnostními díly kyseliny stearové, na celkově 19 hmotnostních dílů, kapalná olejová složka sestávala z 25 hmotnostních dílů kapalného parafínu a 5 hmotnostních dílů olivového oleje, celkově 30 hmotnostních dílů, a tedy hmotnostní poměr pevné olejové složky ku kapalně olejové složce je 0.63. Pevná olejová složka ve formulaci pro emulzní typ lokálního prostředku, objeveného podle přihlášky japonského patentu (Kokai) č. 4-210903, sestávala z 1,5 hmotnostních dílů cetylalkoholu a 2, 5 hmotnostních dílů stearylalkoholu, celkově 4 hmotnostní díly, a kapalná olejová složka sestávala ze 4 dílů hmotnostních kapalného parafínu a tedy hmotnostní poměr pevné olejové složky ku kapalně olejové složce je 1.

Na druhé straně pevná olejová složka ve formulacích krémových prostředků v přihláškách WO 92/01454 a WO 91/1280 sestává ze 17 dílů bílé vazelíny a 6 hmotnostních dílů cetostearylalkoholu, celkově 23 hmotnostních dílů, zatímco kapalná olejová složka sestávala z 5 hmotnostních dílů kapalného parafínu a tedy hmotnostní poměr pevné olejové složky ku kapalně olejové složce byl 4,6.

Čtvrté hledisko se týká pocitu při aplikování krému obecně a lesknutí krému, kdy se udržuje poměr olejové fáze tak malý, jak je to možné a vybírá se olejová složka, jež poskytuje dobrý pocit jako kapalná složka. V případě $1\alpha,24-(OH)_2-V.D_3$ krému podle tohoto vynálezu je však nezbytné udělat olejovou složku 1/3 nebo nižší v olejové fázi, aby se udržela fyzikální stabilita, jak je výše uvedeno, a tedy je obtížné k tomu použít výše uvedené obecné způsoby.

Ovšem obecně se jako kapalná olejová složka používají mnohé uhlovodíky a estery, jak je výše uvedeno. Překvapivě ale žadatelé zjistili, že při použití skvalanu jako kapalně olejové složky se při aplikaci dosahuje výborného pocitu v porovnání s případem, kdy byl například použit kapalný parafín tak, jak se používá v dané oblasti techniky, například lepivost se snižuje při aplikování a také lesknutí je mnohem menší při lokální aplikaci.

Tedy se podle tohoto vynálezu poskytuje:

$1\alpha,24-(OH)_2-V.D_3$ krém, obsahující

(a) terapeuticky účinné množství $1\alpha,24-(OH)_2-V.D_3$,

(b) složku olejové fáze, obsahující

(i) pevnou olejovou složku, tvořenou 5 až 20 hmotnostními díly bílé vazelíny a 5 až 15 hmotnostními díly vyšších alkoholů, a

(ii) kapalnou olejovou složku, obsahující 3 až 10 hmotnostních dílů skvalanu,

(c) složku ve vodné fázi obsahující vodu, a

- 5 (d) 2,5 až 7,5 hmotnostních dílů alespoň dvou povrchově aktivních látek, vyznačující se tím, že $1\alpha,24-(OH)_2-V.D_3$ krém má hmotnostní poměr pevné olejové složky ku kapalně olejové složce (tj. pevná olejová složka/kapalná olejová složka) alespoň 2, vyšší alkoholy jsou složeny ze stearylalkoholu a cetylalkoholu, hmotnostní poměr stearylalkoholu k vyšším alkoholům (tj. stearylalkohol/vyšší alkoholy) je 0,65 až 0,9, alespoň 50 % hmotnostních povrchově aktivních
- 10 látek, přičemž alespoň jedna povrchově aktivní látka má hodnotu HLB 5 nebo nižší a hodnota HLB povrchově aktivních látek jako celku je 8 až 18, a

farmaceutický přípravek pro léčení psoriázy, obsahující uvedený krém.

- 15 Vynález bude dále popsán detailněji s odkazem na obrázek č. 1, který znázorňuje testovací aparaturu, použitou v porovnávacím testovacím způsobu 4.

Dále bude popisován nejlepší způsob provádění vynálezu.

- 20 Olejová fáze, tvořící $1\alpha,24-(OH)_2-V.D_3$ krém podle tohoto vynálezu, je složena z pevné olejové složky, sestávající z 5 až 15 hmotnostních dílů vyšších alkoholů a z kapalně olejové složky, tvořené 3 až 10 hmotnostními díly skvalanu.

- 25 Bílá vazelína podle tohoto vynálezu je získávána bělením a rafinací směsi uhlovodíků, získaných z ropy. Pro účely podle tohoto vynálezu je to například výrobek firmy Japan Pharmacopoeia. Zejména uvedený výrobek, který má vysokou čistotu, je vhodný vzhledem ke stabilitě $1\alpha,24-(OH)_2-V.D_3$. Například má peroxidovou hodnotu 0,5 nebo nižší. Vyšší alkoholy podle tohoto vynálezu jsou směsí cetylalkoholu a stearylalkoholu. Hmotnostní poměr stearylalkoholu ve směsi jako celku je od 0,65 do 0,9. Zejména je výhodné, jestliže je uvedené rozmezí 0,7 až 0,9 a zvláště
- 30 pak výhodné je rozmezí od 0,70 do 0,85. Zvyšující tendenci má pronikání kůží s postupným zvyšováním podílu stearylalkoholu. Když převýší hmotnostní poměr stearylalkoholu 0,7, dojde k náhlému zvýšení pronikání kůží. Maximální hodnoty se dosahuje samotným stearylalkoholem. Když tento poměr překročí hodnotu 0,9, je tendence projevena u fyzikální stability emulze, zejména pak se projevuje fyzikální stabilita za zahřívání, kdy dochází ke znehodnocování.

- 35 Na trhu obvyklý cetylalkohol a stearylalkohol často nejsou zcela čisté produkty. Například se často jako cetylalkohol nazývá směs 0,7 cetylalkoholu a 0,3 dílů stearylalkoholu. Jako cetostearylalkohol se někdy označuje směs 0,6 až 0,3 dílů cetylalkoholu a 0,4 až 0,7 dílů stearylalkoholu. Cetylalkohol a stearylalkohol podle tohoto vynálezu jsou čisté produkty.
- 40 Poměry ve směsích se počítají zde tak, že se vychází z čistých uvedených alkoholů.

Skvalan podle tohoto vynálezu je nasycený uhlovodík, získaný redukcí uhlovodíků, získaných z oleje z jater, například ze žraloků z hlubokých moří. Tak jak se zde uvádí, jde například o látky, uložené v Cosmetic Ingredient Standards.

- 45 Do složky olejové fáze podle tohoto vynálezu je možné kromě výše uvedené bílé vazelíny, vyšších alkoholů a skvalanu přidat jiné pevné olejové složky a kapalně olejové složky. Přidávaná množství by měla být taková, aby se udrželo uvedené rozmezí podle tohoto vynálezu, například se to týká fyzikální stability. Výhodné je množství ne vyšší než 1/10 hmotnostních dílů pevné
- 50 olejové složky podle tohoto vynálezu, aby se udržela požadovaná tuhost krému. Jako kapalně olejové složky, jež se zde uvažují, lze uvést triglycerid mastné kyseliny se středně dlouhým řetězcem, diizopropyladipát, izopropylmyristát a jiné estery. Přidávané množství těchto kapalných olejových složek by mělo být takové, aby se udržovaly požadované vlastnosti,

například pronikání $1\alpha,24-(OH)_2-V.D_3$ kůži. Množství by nemělo být vyšší než 3/10 hmotnostních dílů skvalanu. Je výhodné, aby se udržela požadovaná hodnota, odpovídající dobrému pronikání $1\alpha,24-(OH)_2-V.D_3$ kůži.

- 5 Mezi povrchově aktivní látky podle tohoto vynálezu patří dva nebo více typů povrchově aktivních látek, jejichž celkové množství by mělo být 2,5 až 7,5 hmotnostních dílů v krému jako celku. Dále alespoň 50 % hmotnostních povrchově aktivních látek je alespoň jedna povrchově aktivní látka, mající hodnotu HLB 5 nebo nižší. Hodnota HLB povrchově aktivních látek jako celku je 8 až 18. Výhodněji je pak 8 až 12.

10

- Jako alespoň jedna povrchově aktivní látka s hodnotou HLB 5 nebo nižší, jež tvoří alespoň 50 % hmotnostních povrchově aktivních látek, použitých podle tohoto vynálezu, může být použita povrchově aktivní látka, vybraná ze skupiny, již tvoří např. sorbitanmonooleát, sorbitanmonostearát, sorbitanseskviroleát, sorbitantrioleát, glycerylmonostearát, glycerylmonooleát, propylen-
15 glykolmonostearát, atd. Pro takové povrchově aktivní látky neplatí žádná zvláštní omezení, pokud je celková hodnota 8 až 18, výhodněji 8 až 12, ale je například možné vybrat alespoň jednu z povrchově aktivních látek ze skupiny, jež obsahuje polyoxyethylen (30 nebo 60) sorbitantetraoleát, polyoxyethylen (60) ztužený ricinový olej, sorbitanmonolaurát, sorbitanmonopalmitát, polyoxyethylen (20) sorbitanmonolaurát, polyoxyethylen (20) sorbitanmonopalmitát,
20 polyoxyethylen (20) sorbitan monostearát, polyoxyethylen (20) sorbitanmonooleát, polyoxyethylen (10) monolaurát, polyoxyethylen (23 nebo 30) cetylerether atd.

- Do krému podle tohoto vynálezu lze přidat do složky olejové fáze antioxidant. Jako antioxidant se přidává butylhydroxytoluen, butylhydroxyanisol, dl- α -tokoferol atd., s výhodou pak dl- α -
25 tokoferol. Přidávané množství je obvykle 0,001 až 5,0 hmotnostních dílů, výhodněji 0,01 až 3,0 hmotnostních dílů.

- Do složky ve vodné fázi v $1\alpha,24-(OH)_2-V.D_3$ krému podle tohoto vynálezu lze přidat zvlhčovací prostředek, konzervační prostředek, chelatační činidlo, pufr, tlumivý roztok atd. Jako zvlhčovací
30 prostředek může být použit propylenglykol, glycerin, sorbitol atd. Přidávané množství je 1 až 20 hmotnostních dílů, výhodněji 2 až 15 hmotnostních dílů. Jako konzervační prostředek lze použít methylhydroxybenzoát, propylhydroxybenzoát, směs těchto látek a také jiné hydroxybenzoáty; chlorbutanol; monothioglycerol; kyselina sorbová, natriumsorbát; benzylalkohol, atd. Přidávané množství je 0,001 až 10,0 hmotnostních dílů, výhodněji 0,01 až 5,0 hmotnostních dílů. Jako
35 chelatační činidlo lze použít kyselinu citronovou, natriumcitrát; natriummethyldiamintetraacetát atd. Přidávané množství je 0,001 až 5,0 hmotnostních dílů, výhodněji 0,01 až 3,0 hmotnostních dílů. Jako pufr lze zde použít dinatriumhydrogenfosfát, natriumdihydrogenfosfát, atd. Přidávají se v takových hmotnostních podílech, aby se hodnota pH složky ve vodné fázi upravila na 6,5 až 8,0.

40

- Jako $1\alpha,24-(OH)_2-V.D_3$ aktivní složka podle tohoto vynálezu je z $1\alpha,24(R)-(OH)_2-D_3$ a $1\alpha,24(S)-(OH)_2-V.D_3$, výhodnější je $1\alpha,24(R)-(OH)_2-D_3$ díky své farmakologické účinnosti. Dále jsou z typů $1\alpha,24(R)-(OH)_2-V.D_3$ výhodné krystaly z hlediska čistoty. Například jsou vhodné pro používání hydráty uvedených látek.

45

- V krému $1\alpha,24-(OH)_2-V.D_3$ podle tohoto vynálezu je takové množství $1\alpha,24-(OH)_2-V.D_3$, které je terapeuticky účinné při aplikování na kůži, nemocnou uvedenou chorobou. Obvykle je to v rozmezí 0,00005 do 0,01 % hmotnostních v krému.

50

- $1\alpha,24-(OH)_2-V.D_3$ krém podle tohoto vynálezu se připravuje obvyklým způsobem zahříváním a rozpuštěním potřebného množství aktivní složky $1\alpha,24-(OH)_2-V.D_3$ spolu s povrchově aktivní látkou ve složce olejové fáze, jejím smícháním se složkou ve vodné fázi, zahříváním v emulgátoru, poté emulgací složek, čímž se získá homogenní emulze, která se pak ochladí.

1 α ,24-(OH)₂-V.D₃ krém podle tohoto vynálezu se používá k léčení například psoriázy obecné, psoriázy pustulózní, psoriázy "kapkovité", psoriázy erytrodermické (tj. postižení celé kůže), psoriázy artropatické, psoriázy inveteratární a jiných typ psoriázy. Podávané množství se liší podle stupně a závažnosti nemoci atd., ale krém s koncentrací 1 α ,24-(OH)₂-V.D₃ od 100 μ g do 0,1 μ g/g je výhodné aplikovat jednou až několikrát denně.

Činí se tedy taková opatření, aby 1 α ,24-(OH)₂-V.D₃ krém, který má 1 α ,24-(OH)₂-V.D₃ aktivní složku, měl výborné pronikání kůží a zlepšenou chemickou stabilitu a dále aby měl výbornou fyzikální stabilitu jako krém a měl výborné vlastnosti vzhledem k pocitu při aplikování na kůži. Tento vynález je velice významný tím, že poskytuje pro klinické použití 1 α ,24-(OH)₂-V.D₃, jež je srovnatelný svou farmakologickou účinností s bezvodou mastí se stejným obsahem. Dále je pro klinické využití velmi důležité, že 1 α ,24-(OH)₂-V.D₃ krém podle tohoto vynálezu není jen výborný, pokud se týká pronikání kůží a farmakologické účinnosti, ale je také výborný, pokud se týká pocitu při jeho aplikování na kůži, má výbornou fyzikální stabilitu jako emulze a aktivní složka 1 α ,24-(OH)₂-V.D₃ má vynikající chemickou stabilitu.

Dále budou uvedeny příklady, jejichž účelem je blíže ilustrovat tento vynález, přičemž však žádným způsobem neomezují jeho obsah ani jeho rozsah.

Příklady provedení vynálezu

Před popisem jednotlivých příkladů bude objasněno, jakým způsobem se budou provádět rozmanité typy jednotlivých způsobů, použitých v příkladech.

1. Způsob testování pocitu při aplikování

Vzorky krému se natírají na předloktí u pěti zdravých testovaných subjektů, přičemž se tyto subjekty (osoby) natírají samy testovanými krémy. Testovaná osoba pak každá zvlášť hodnotí: (1) lepivost v době natírání, (2) snadnost, s níž dochází k vymizení bělosti, a (3) lepkavost a lesklost po aplikaci - vyhodnocovalo se ve stupnici o pěti hodnotách (třídách nebo stupních). Aplikovalo se 50 mg krému. Dávka krému se aplikovala na čtverec o rozměru 3 cm $\times$ 3 cm na předloktí. Při hodnocení ve stupnici o pěti hodnotách znamenala nejvyšší hodnota nejlepší ohodnocení.

2. Způsob testování fyzikální stability krému

2 - 1. Testování po odstředování

Vzorek o hmotnosti 1 g krému se vloží do zkumavky v odstředivce, podrobí se odstředování po dobu 3 hodin při rychlosti otáčení 4 000 otáček za minutu, pak se vyjme a posuzuje se vnější vzhled krému, přičemž se zjišťuje, zda dochází k oddělování olejové a vodné fáze.

2 - 2. Testování tepelného zatížení (test na zahřívání)

Vzorek o hmotnosti 1 g krému se vloží do skleněné zkumavky, která je hermeticky utěsněna a uloží se do temperovací nádoby o teplotě 60 °C. Po čase se zkoumá vnější vzhled a pozoruje se, zda dochází k oddělování olejové a vodné fáze.

3. Způsob testování pro porovnávání propustnosti kůže vzhledem k 1 α ,24-(OH)₂-V.D₃ v krému

Pro tento test se použije aparatura, znázorněná na obr. 1. Na tomto obrázku je vzorek vyříznuté kůže (1), vzorek krému (2), otvor pro vzorkování (3), zásobní roztok (4) a nádobka (5). Jako

vzorky kůže se použijí proužky kůže, odříznuté ze zahynulých krys rodu Wistar (celá kůže = zahrnuje stratum corneum, epidermis a dermis). Jako zásobní roztok se použije roztok, připravený z Hanksova pufru (pH = 7,4) a z 10%ního hovězího séra. Nádobka se udržuje při teplotě 37 °C, vzorek krému se aplikuje na vrchní část povrchu kůže 5 mg/cm², zásobní roztok se odebírá k testování otvorem pro vzorkování po určité konstantní době a zjišťuje se 1 α ,24-(OH)₂-V.D₃ v zásobním roztoku pomocí HPLC. (Způsob zkoušky viz níže.)

Testování se provádí při koncentraci 50 μ g/g 1 α ,24-(OH)₂-V.D₃ ve vyrobeném krému.

10 4. Způsob testování chemické stability 1 α ,24-(OH)₂-V.D₃ v krému

Způsobem, který je níže popsán, se testuje 1 α ,24-(OH)₂-V.D₃ krém.

400 mg krému se vloží do odstředivky. Ke krému se přidá 30 ml roztoku vnitřního standardu (130 mcg prednisol/ethanol ml), 3 ml dichlormethanu a 0,5 ml nasyceného fyziologického roztoku. Směs se protřepává po dobu 10 minut, poté se odstředí po dobu 10 minut při 3000 otáčkách za minutu, potom se ochladí na 5 °C. Spodní vrstva nebo dichlormethanová vrstva se odebere a část se nalije do HPLC kolony na zkoušku na 1 α ,24-(OH)₂-V.D₃. Podmínky pro HPLC jsou tyto:

Kolona: Inertsil 5C18 4,6 $\times$ 250 mm
Teplota kolony: 40 °C
Eluční činidlo: n-hexan/ethanol (98/11)
Průtoková rychlost: 1,2 ml/min

25 5. Způsob testování farmakologické účinnosti 1 α ,24-(OH)₂-V.D₃ krému

Na modelovém případě psoriázy na zvířeti se vyhodnocuje účinnost 1 α ,24-(OH)₂-V.D₃ v supresorové růstové buňce za použití ODC (ornithin dekarboxylázy) jako značkovací pro aktivitu růstu buňky. Postupuje se tak, že se na kůži myši, zbavené chloupků, působí TPA (12-O-tetradekanoylforbol-13-acetát), aby se urychlil růst epidermických buněk. K tomu se podává 1 α ,24-(OH)₂-V.D₃ krém a vyhodnocuje se suprese růstu tím, že se měří aktivita ODC. Pro podrobnější vysvětlení lze uvést, že se nejprve aplikuje 10 nmolů TPA na část o rozměru 3 $\times$ 3 cm na zadečku myši, zbaveném chloupků, čímž se urychluje růst epidermických buněk. Pak se na stejné místo aplikuje 50 mg testovaného krému v případě, že se testuje skupina vzorků krémů (u kontrolní skupiny se neaplikuje žádný krém). Po pěti hodinách se odřízne kůže z testovaného místa a měří se aktivita ODC způsobem podle Chiba K. a kol. (Cancer Res., 44, 1387 až 1384 (1984)). Jako rychlost suprese se použije výsledek stanovení poměru aktivity ODC u testované skupiny ku kontrolní skupině. Tato hodnota se použije jako indikátor farmakologické účinnosti 1 α ,24-(OH)₂-V.D₃ krému.

6. Měření rychlosti distribuce 1 α ,24-(OH)₂-V.D₃ krému do olejové a vodné fáze

10 g krému se odebere a odděluje se odstřediváním pomocí odstředivky (15 000 g $\times$ 240 min) na olejovou a vodnou fázi, 1 α ,24-(OH)₂-V.D₃ ve vodné fázi se určuje způsobem podle výše uvedené kapitoly 4 a počítá se rychlost distribuce 1 α ,24-(OH)₂ do olejové a vodné fáze.

Příklad 1

- 5 Pevná olejová složka (složka 2 až 4), kapalná olejová složka (složka 5), povrchově aktivní látky (složka 6 až 8), antioxidant (složka 10) a konzervační látka (složka 12), uvedené v následující tabulce 1, se spolu smíchají a poté se za míchání zahřívají na teplotu 80 °C, přičemž se utvoří homogenní směs. K této směsi se přidá složka 1 a utvoří se homogenní roztok (roztok A). Odděleně do jiné nádoby se dá zvlhčovač (složka 9), konzervační činidlo (složka 11) a pufry - tlumivé roztoky (složka 13, 14) do vody (složka 15) za vzniku homogenního roztoku (roztok B). Zahřeje se na teplotu 80 °C. Roztok A a roztok B se míchají a emulgují ve vakuovém emulgátoru (vyrobeného Mizuhokim), takže se utvoří homogenní emulgovaný prostředek, který se poté ochladí na teplotu místnosti. Takto se získá bílý krém (příklad 1).

Tabulka 1

15

Aktivní složka	1. $1\alpha,24-(OH)_2-V.D_3$	0,0002 hmotnostních dílů
Pevná olejová složka	2. Bílá vazelína 3. Stearylalkohol 4. Cetylalkohol	10 hmotnostních dílů 8 hmotnostních dílů 2 hmotnostní díly
Kapalná olejová složka	5. Skvalan	5 hmotnostních dílů
Povrchově aktivní látka	6. Glycerylmonostearát 7. Polyethylenem (60) ztužený ricinový olej 8. Polyoxyethylen (23) cetyler	2,4 hmotnostních dílů 0,8 hmotnostních dílů látka 0,8 hmotnostních dílů
Zvlhčovač	9. Propylenglykol	10 hmotnostních dílů
Antioxidant	10. dl- α -tokoferol	0,02 hmotnostních dílů
Konzervační prostředek	11. Methylhydroxybenzoát 12. propylhydroxybenzoát	0,1 hmotnostních dílů 0,05 hmotnostních dílů
Tlumivý roztok	13. Dinatrium-hydrogenfosforečnan 14. Natrium-dihydrogenfosforečnan 15. Čištěná voda	hmotnostní podíl, aby pH = 7,2 hmotnostní podíl, aby pH = 7,2 odpovídající hmotnostní podíl, jak se požaduje pro bilanci
Celkem		100 hmotnostních dílů

Kontrolní příklad 1

- 20 Podle formulace, popsané v EP-A-0 129 003, se $1\alpha,24-(OH)_2-V.D_3$ rozpustí ve směsi 40 hmotnostních dílů kapalného parafínu, 1 hmotnostního dílu mandlového oleje a směs se zahřeje na 80 °C. Ke směsi se pak přidá 20 hmotnostních dílů samoemulgačního včelího vosku spolu s 40 hmotnostními díly vody o teplotě 80 °C. Směs se emulguje a ochladí se, takže se získá $1\alpha,24-(OH)_2-V.D_3$ krém (kontrolní příklad 1).

25

Kontrolní příklad 2

- 30 Získá se $1\alpha,24-(OH)_2-V.D_3$ krém podle způsobu v japonské patentové přihlášce (Kokai) č. 60-174705 (kontrolní příklad 2) s následujícími látkami:

Prísada č.	Složka	Název složky	Poměr (hmotnostní díly)
Aktivní složka	1	1 α ,24(R)-(OH) ₂ -V.D ₃	0,0002
Pevná olejová složka	2	Bílá vazelína	10
	3	Pevný parafín	4
	4	Včelí vosk	3
	5	Kyselina stearová	2
Kapalná olejová složka	6	Kapalný parafín	25
	7	Olivový olej	5
Povrchově aktivní látka	8	Polyethylen cetylether	2
	9	Sorbitanmonostearát	1
Zvlhčovaadlo	10	Polyethylenglykol 1500	2
	11	Konzervační prostředek	kvantit. množství
Jiné	12	Čištěná voda	45
Celkem			100

Kontrolní příklad 3

5

Připraví se 1 α ,24-(OH)₂-V.D₃ krém (kontrolní příklad 3) podle formulace, popsané v japonské patentové přihlášce (Kokai) č. 4-210903 s následujícími látkami:

Prísada	Složka č.	Název složky	Poměr (hmotnostní díly)
Aktivní složka	1	1 α ,24(R)-(OH) ₂ -V.D ₃	0,0002
Pevná olejová složka	2	Cetylalkohol	1,5
	3	Stearylalkohol	2,5
Kapalná olejová složka	4	Kapalný parafín	4
Povrchově aktivní látka	5	Sorbitanmonostearát	2,0
	6	Aracel 165 (reg. ochranná značka)	4,0
	7	Polysorbat 60 (reg. ochranná značka)	1,0
Zvlhčovaadlo	8	Propylenglykol	5
	9	Roztok sorbitolu	2
Antioxidant	10	Butylhydroxyanisol	0,05
Stabilizátor	11	Natriumedetát	0,01
Konzervační prostředek	12	Propylhydroxybenzoát	0,05
	13	Methylhydroxybenzoát	0,18
Jiné	14	Čištěná voda	kvantit. množství
Celkem			100

10

Kontrolní příklad 4

Připraví se 1 α ,24-(OH)₂-V.D₃ krém (kontrolní příklad 4) podle formulace, popsané v patentech WO 92/01454 a 91/1280 s následujícími látkami:

Přísada	Složka č.	Název složky	Poměr (hmotnostní díly)
Aktivní složka	1	$1\alpha,24(R)-(OH)_2-V.D_3$	0,0002
Pevná	2	Bílá vazelína	17
olejová složka	3	Cetostearylalkohol	6
Kapalná	4	Kapalný parafin	5
olejová složka			
Povrchově aktivní látka	5	Cematokrogol	3
Zvlhčovací prostředek	6	Propylenglykol	3
Konzervační prostředek	7	Chlorallylhexaminium chlorid	0,05
Tlumivý roztok	8	Dinatriumhydrogenfosforečnan	0,2
	9	Natriumdihydrogenfosforečnan	0,01
Jiné	10	Čištěná voda	kvantit. množství
Celkem			100

Kontrolní příklad 5

5

Připraví se $1\alpha,24-(OH)_2-V.D_3$ bezvodá mast (kontrolní příklad 5) podle formulace, popsané v japonské patentové přihlášce (Kokoku) č. 3-68009 s následujícími látkami:

Přísada	Složka č.	Název složky	Poměr (hmotnostní díly)
Aktivní složka	1	$1\alpha,24(R)-(OH)_2-V.D_3$	0.0002
Substrát	2	Bílá vazelína	95
	3	Kapalný parafin	4.5
Rozpouštědlo	4	Diizopropyladipát	0.5
Celkem			100

10

Referenční test 1

Test chemické stability $1\alpha,24-(OH)_2-V.D_3$ krému z příkladu 1

- 15 Použije se krém z příkladu 1 a z kontrolních příkladů 1 a 2, krém z příkladu 1, ale se včelím voskem, použitým místo bílé vazelíny (kontrolní příklad 6), krém z příkladu 1, ale s kyselinou stearovou místo bílé vazelíny (kontrolní příklad 7), krém z příkladu 1, ale s lanolinem místo bílé vazelíny (kontrolní příklad 8) a krém z příkladu 1, ale s kyselinou stearovou místo vyšších alkoholů z příkladu 1 (kontrolní příklad 9). Krémy jsou balené v hliníkových tubách a uloženy
- 20 při teplotě 40 °C po dobu šesti měsíců, poté se pomocí testovacího způsobu 4 stanovuje reziduální rychlost $1\alpha,24-(OH)_2-V.D_3$ k počáteční rychlosti (%). Výsledky ukazuje tabulka 2.

Tabulka 2

Vzorek (složky pevné olejové složky)	Reziduální rychlost $1\alpha,24-(OH)_2-V.D_3$ (%)
Vzorek 1 (bílá vazelína, stearylalkohol, cetylalkohol)	96
Kontrolní příklad 1 (včelí vosk)	73
Kontrolní příklad 2 (bílá vazelína, pevný parafín, včelí vosk, kyselina stearová)	62
Kontrolní příklad 6 (včelí vosk, stearylalkohol, cetylalkohol)	75
Kontrolní příklad 7 (kyselina stearová, stearyl alkohol, cetylalkohol)	51
Kontrolní příklad 8 (lanolin, stearylalkohol, cetylalkohol)	68
Kontrolní příklad 9 (bílá vazelína, kyselina stearová)	57

Výše uvedené výsledky ukazují, že vosky (kontrolní příklad 1, 2 a 6), lanolin (kontrolní příklad 8) a jiné přírodní odvozené složky, pravděpodobně kvůli nečistotám, a vyšší mastné kyseliny (kontrolní příklad 7 a 9), pravděpodobně vzhledem ke své aciditě, nejsou vhodné z hlediska stability $1\alpha,24-(OH)_2-V.D_3$. Jako výsledek lze uvést, že jako pevné olejové složky pro $1\alpha,24-(OH)_2-V.D_3$ krém je vhodná bílá vazelína a vyšší alkoholy.

Referenční test 2

Test pocitu při aplikování krému z příkladu 1 na kůži

Použije se testovací způsob 1 za použití pěti objektů pro porovnání pocitu a vzhledu při aplikování a po aplikaci krému na kůži. Jako vzorek se použije krém z příkladu 1 a kontrolních příkladů 1, 2, 3 a 4, a činidlo, obsažené v příkladu 1, a kromě toho, že se použije kapalný parafín místo skvalanu (kontrolní příklad 10) a činidlo, obsažené v příkladu 1, kromě použití triglyceridu mastné kyseliny se středně dlouhým řetězcem místo skvalanu (kontrolní příklad 11).

Výsledky ukazuje tabulka 3.

Tabulka 3

Vzorek (složení komponenty tvořené kapalným olejem)	Lepkavost po aplikaci	Vymizení bělosti	Lesklost po aplikaci
Příklad 1 (skvalan)	5	5	5
Kontrolní příklad 1 (kapalný parafín, mandlový olej)	1	1	1
Kontrolní příklad 2 (kapalný parafín, olivový olej)	3	2	1
Kontrolní příklad 3 (kapalný parafín)	5	4,5	4,5
Kontrolní příklad 4 (kapalný parafín)	4,5	5	4,5
Kontrolní příklad 10 (kapalný parafín)	4,5	5	4,5
Kontrolní příklad 11 (triglycerid neutrální mastné kyseliny)	5	5	5

Poznámka: Čísla jsou průměry z pěti měřených subjektů.

Z tabulky 3 je patrné, že krémy z kontrolních příkladů 1 a 2, které obsahují větší množství kapalného parafínu jako olejovou složku, nevymizí tak snadno jako bílé krémy, jež se aplikují na

kůži a jsou lepivé a lesklé v době aplikace a též jsou v době aplikování zřetelně viditelné na vnějším povrchu kůže.

- 5 Naproti tomu, srovnává-li se krém z kontrolního příkladu 1 a 2, pak jsou krémy z kontrolních příkladů 3, 4 a 10, jež obsahují kapalný parafín, relativně zlepšené z hlediska lepkavosti po aplikaci, jejich bílý vzhled rychle mizí a také lesklost po aplikaci, ale nejsou dostatečně výhodné. Ovšem tyto problémy lze řešit tím, že se kapalný parafín nahradí skvalanem nebo triglyceridem mastné kyseliny se středně dlouhým řetězcem (příklad 1, kontrolní příklad 11).

10

Referenční test 3

Testování fyzikální stability krému z příkladu 1

- 15 Testuje se fyzikální stabilita krému za podmínek odstředování a zahřívání podle testovacího způsobu 2. Jako vzorky se použijí krémy z příkladu 1, kontrolních příkladů 1, 2, 3 a 4, krém z příkladu 1, ale s 5 hmotnostními díly skvalanu a dále s 10 hmotnostními díly (příklad 2), krém z příkladu 1, ale s 10 hmotnostními díly bílé vazelíny, 8 hmotnostními díly stearylalkoholu, 2 hmotnostními díly cetylalkoholu a 5 hmotnostními díly skvalanu, bylo vyrobeno 7 hmotnostních
20 dílů, 4 hmotnostní díly, 1 hmotnostní díl a 4 hmotnostní díly (příklad 3), krém z příkladu 1, ale s 5 hmotnostními díly skvalanu, bylo vyrobeno 13 hmotnostních dílů (kontrolní příklad 12), krém z příkladu 1, ale s 10 hmotnostními díly bílé vazelíny, 8 hmotnostními díly stearylalkoholu, 2 hmotnostními díly cetylalkoholu a 5 hmotnostními díly skvalanu, bylo vyrobeno 6 hmotnostních dílů, 4 hmotnostní díly, 1 hmotnostní díl a 10 hmotnostních dílů (kontrolní
25 příklad 13), a krém z příkladu 1, ale s 8 hmotnostními díly stearylalkoholu a 2 hmotnostními díly cetylalkoholu, bylo vyrobeno 10 hmotnostních dílů a 0 hmotnostních dílů (kontrolní příklad 14). Pro vyhodnocení vlivu odstředování se zjišťuje, zda se ze vzorku odděluje olejová a kapalná fáze v odebraných vzorcích, vyhodnocuje se vliv zahřívání, a to podle počtu dnů, kdy se měří oddělování olejové a kapalně fáze. Výsledky ukazuje tabulka 4.

30

- Z tabulky 4 je patrné, že za daných okolností je pro fyzikální stabilitu výhodné, je-li poměr hmotnostního podílu mezi pevnou olejovou fází a kapalnou olejovou fází u daných vzorků alespoň 2. Nicméně pokud by byl poměr 2 nebo vyšší, jako je tomu u kontrolního příkladu 14, kde tvoří pevnou olejovou složku vyšší alkoholy, je fyzikální stabilita vzorku při zahřívání
35 poněkud horší.

Tabulka 4

Vzorek (složení pevné olejové složky/kapalné olejové složky; poměr)	Oddělování oleje a vody při odstředování	Počet dnů, potřebných k oddělení oleje a vody při zahřívání
Příklad 1(bílá vazelína, stearylalkohol, cetylalkohol/skvalan; 4)	Ne	4 dny
Příklad 2 (" ; 2)	Ne	4 dny
Příklad 3 (" ; 3)	Ne	4 dny
Podmínky příkladu 1 (včelí vosk/ kapalný parafín, mandlový olej; 0,49)	Ano	0,5 dne
Podmínky příkladu 2 (bílá vazelína, pevný parafín, včelí vosk, kyselina stearová/kapalný parafín, olivový olej; 0,63)	Ano	1 den

Tabulka 4 - pokračování

Vzorek (složení pevné olejové složky/kapalné olejové složky; poměr)	Oddělování oleje a vody při odstředování	Počet dnů, potřebných k oddělení oleje a vody při zahřívání
Podmínky příkladu 3 (cetylalkohol, stearylalkohol/kapalný parafin; 1)	Ano	2 dny
Podmínky příkladu 4 (bílá vazelína, stearylalkohol/kapalný parafin; 4,6)	Ne	4 dny
Podmínky příkladu 12 (bílá vazelína, stearylalkohol, cetylalkohol/skvalan; 1,54)	Ne	2 dny
Podmínky příkladu 13 (" ; 1,1)	Ano	1 den
Podmínky příkladu 14 (bílá vazelína, stearylalkohol/skvalan; 4)	Ne	2,5 dny

5 Referenční test 4

Test pronikání $1\alpha,24-(OH)_2-V.D_3$ krému z příkladu 1 kůží

- 10 Testování pronikání $1\alpha,24-(OH)_2-V.D_3$ krému kůží se provádí podle testovacího způsobu 3. V tabulce 6 jsou uvedeny relativní rychlosti pronikání (%) u vzorků za použití $1\alpha,24-(OH)_2-V.D_3$ krému v množství 100 při pronikání bezvodé masti z kontrolního příkladu 5 do zásobníku po třech hodinách.

15 Tabulka 5

Vzorek	Složení vyšších alkoholů ve vzorcích	
	Stearylalkohol (hmotnostní díly)	Cetylalkohol (hmotnostní díly)
Příklad 4	9	1
Příklad 5	7	3
Kontrolní příklad 14	10	0
Kontrolní příklad 15	6	4
Kontrolní příklad 16	5	5
Kontrolní příklad 17	4	6
Kontrolní příklad 18	3	7
Kontrolní příklad 19	2	8
Kontrolní příklad 20	1	9
Kontrolní příklad 21	0	10

- 20 Povšimněte si údajů u vzorků, jež byly použity pro přípravu krému z příkladu 1 a kontrolních příkladů 1 až 4 a také krémů z kontrolních příkladů 10 a 11 a (viz referenční test 2) a příkladu 4 a 5 a kontrolních příkladů 14 až 21, včetně příkladu 1, ale s hmotnostními poměry stearylalkoholu a cetylalkoholu změněnými tak, jak je ukázáno v tabulce 5. Dále bylo pro testování použito v krémech a mastech koncentrací $1\alpha,24-(OH)_2-V.D_3$ 50 $\mu\text{g/g}$.

Tabulka 6

	Hmotnostní poměr stearylalkohol/vyšší alkoholy ve skupině vyšších alkoholů v pevné olejové složce	Relativní rychlost pronikání (%)
Kontrolní příklad 5	(-)	100
Příklad 1	(0,8)	98
Příklad 4	(0,8)	98
Příklad 5	(0,7)	96
Kontrolní příklad 1	(-)	25
Kontrolní příklad 2	(-)	47
Kontrolní příklad 3	(0,625)	44
Kontrolní příklad 4	(0,5)	51
Kontrolní příklad 10	(0,8) ⁺	97
Kontrolní příklad 11	(0,8) ⁺⁺	63
Kontrolní příklad 14	(1,0)	98
Kontrolní příklad 15	(0,6)	76
Kontrolní příklad 16	(0,5)	51
Kontrolní příklad 17	(0,4)	44
Kontrolní příklad 18	(0,3)	39
Kontrolní příklad 19	(0,2)	40
Kontrolní příklad 20	(0,1)	33
Kontrolní příklad 21	(0)	29

5 - Jako kapalná olejová složka je použit kapalný parafin.

++ Jako kapalná olejová složka je použit triglycerid mastné kyseliny se středně dlouhým řetězcem.

- 10 Z těchto výsledků je patrné, že krém podle tohoto vynálezu, jak je ukázáno v příkladu 1, je vynikající při pronikání kůží v porovnání s aktivními V.D₃ krémy, jak byly uvedeny dále v kontrolních příkladech 1 až 4, a že pronikání kůží 1 α ,24-(OH)₂-V.D₃ krému podle tohoto vynálezu závisí na skladbě vyšších alkoholů a významně vzrůstá, je-li poměr stearylalkoholu ku celku alespoň 0,7. Všimněte si, že zatímco krém v kontrolním příkladu 14 je vynikající
- 15 v pronikání kůží, je nevhodný z hlediska fyzikální stability jako krém, jak je ukázáno v referenčním testu 3. Dále je krém z kontrolního příkladu 10 nižší kvality, než je krém podle tohoto vynálezu, z hlediska pocitu při působení a z hlediska vzhledu (viz referenční test 2, tabulka 3), ale je významně lepší z hlediska pronikání kůží, zatímco kontrolní příklad je stejný,
- 20 jako je krém podle tohoto vynálezu z hlediska pocitu při působení a z hlediska vzhledu (viz referenční test 2, tabulka 3), ale je mnohem horší z hlediska pronikání kůží.

Referenční test 5

- 25 Test farmakologické účinnosti krému z příkladu 1

V tabulce 7 jsou uvedeny výsledky srovnávacích testů z hlediska farmakologické účinnosti vzorků, které jsou stejné jako u referenčního testu 4, tedy krémy (ale s obsahem základu v krému 2 μ g/g) a masti (ale s obsahem základu v masti 2 μ g/g) podle testovacího způsobu 5. Je zde

30 uveden v následující tabulce jako výsledek hodnoty relativních rychlostí inhibice (%) za použití hodnoty 100 pro rychlost inhibice ODC aktivity bezvodé masti z kontrolního příkladu 5.

Tabulka 7

Vzorek	Relativní rychlost inhibice %
Kontrolní příklad 5	100
Příklad 1	102
Příklad 4	105
Příklad 5	96
Kontrolní příklad 1	12
Kontrolní příklad 2	15
Kontrolní příklad 3	9
Kontrolní příklad 4	23
Kontrolní příklad 10	101
Kontrolní příklad 11	29
Kontrolní příklad 14	103
Kontrolní příklad 15	66
Kontrolní příklad 16	60
Kontrolní příklad 17	48
Kontrolní příklad 18	41
Kontrolní příklad 19	43
Kontrolní příklad 20	41
Kontrolní příklad 21	39

- 5 Z tabulky 7 je patrné, že na modelovém zvířeti s psoriázou prokazují krémy podle tohoto vynálezu (příklady 1, 2 a 5) farmakologickou účinnost $1\alpha,24-(OH)_2-V.D_3$ ekvivalentní bezvodé masti z kontrolního příkladu 5. Navíc tyto výsledky ukazují, že na složení krému podle tohoto vynálezu je závislá schopnost pronikání kůží, jak ukazuje referenční test 4 a má i výbornou farmakologickou účinnost.

10

Referenční test 6

- 15 Testování rychlosti distribuce v olejové a vodné fázi $1\alpha,24-(OH)_2-V.D_3$ v krému podle příkladu 1

- 20 Rychlost distribuce do olejové fáze a do vodné fáze se testuje pro $1\alpha,24-(OH)_2-V.D_3$ v krému podle testovacího způsobu 6. Jako vzorky se použijí krémy z příkladů 1, 2, 3, 4 a 5 a kontrolních příkladů 2, 3 a 4, a také vzorky z příkladu 1 se změněnými povrchově aktivními látkami, jak je ukázáno v tabulce 8.

Tabulka 8

Vzorek	Povrchově aktivní látky	HLB hodnota	hmotnostní díly
Př. 6	Sorbitanmonostearát	3	2
	Polyoxyethylen (60)	14	1
	hydrogenovaný ricinový olej		
	Polyoxyethylen (23) cetyler	18	1
Př. 7	Sorbitanmonostearát	5	2,4
	Polyoxyethylen (60)	14	0,8
	hydrogenovaný ricinový olej		
	Polyoxyethylen (23) cetyler	18	0,8

Tabulka 8 - pokračování

Vzorek	Povrchově aktivní látky	HLB hodnota	hmotnostní díly
Př. 8	Sorbitanmonostearát	4,3	1,2
	Glycerylmonooleát	3	1,2
	Polyoxyethylen (60)	14	0,8
	hydrogenovaný ricinový olej		
	Polyoxyethylen (23) cetylexer	18	1,2
Podm. Př. 23	Sorbitanmonostearát	3	1
	Polyoxyethylen (60)	14	1,5
	hydrogenovaný ricinový olej		
	Polyoxyethylen (23) cetylexer	18	1,5
Podm. Př. 24	Polyoxyethylen (23) cetylexer	18	5
Podm. Př. 25	Polyoxyethylen (20) sorbitan monooleát	15	6
Podm. Př. 26	Polyoxyethylen (20) sorbitan monooleát	15	4
	Glycerylmonooleát	3	2

- 5 V dále uvedené tabulce 9 jsou ukázány rychlosti distribuce ve vodné fázi (%) těchto vzorků a reziduální rychlosti (%) $1\alpha,24-(OH)_2-V.D_3$ za podmínek, kdy se vzorky, zabalené do hliníkových tub, skladují za teploty 40 °C po dobu šesti měsíců.

10 Tabulka 9

Vzorky	Povrchově aktivní látka s hodnotou HLB 5 nebo vyšší/povrchově aktivní látka jako celek (hmotnostní díly)	Rychlost distribuce ve vodné fázi (%)	Reziduální rychlost $1\alpha,24-(OH)_2-V.D_3$ (%)
Př. 1	(60 %)	0,8	96
2	(60 %)	0,9	95
3	(60 %)	0,8	94
4	(60 %)	1,0	93
5	(60 %)	0,7	94
6	(50 %)	1,2	92
7	(60 %)	1,1	93
8	(60 %)	1,0	92
Kontrol.			
Př. 2	(asi 33 %)	1,8	62
3	(asi 85 %)	0,9	88
4	(0 %)	1,7	84
22	(40 %)	1,7	75
23	(20 %)	1,6	81
24	(0 %)	2,3	79
25	(0 %)	2,0	84
26	(asi 33 %)	1,5	87

- 15 Z tabulky 9 je patrné, že při alespoň 50 % hmotnostních povrchově aktivních látek, jež jsou lipofilní povrchově aktivní látky, mající hodnotu HLB menší než 5, přispívají k vyšší distribuci $1\alpha,24-(OH)_2-V.D_3$ v krému do olejové fáze a výsledně přispívají ke stabilitě $1\alpha,24-(OH)_2-V.D_3$.

Referenční test 7

Příklady pro ukázání omezení množství olejové fáze a povrchově aktivních látek v krému

5

Krémy v následně uvedených příkladech 9 a 10 se připraví změněním množství olejové fáze a povrchově aktivních látek z příkladu 1. Vlastnosti těchto krémů jsou v tabulce 10. V obou případech se získají vynikající krémy jako v příkladu 1.

10

Příklad 9

Aditivum	Sloučenina č.	Název sloučeniny	Množství (hmotnostní díly)
Aktivní složka	1	$1\alpha,24-(OH)_2-V.D_3$	0,0002
Pevná olejová složka	2	Bílá vazelína	5
	3	Stearylalkohol	4
	4	Cetylalkohol	1
	5	Skvalan	3
Kapalná olejová složka			
Povrchově aktivní	6	Glycerylmonostearát	1,5
	7	Polyoxyethylen (60) hydrogenovaný ricinový olej	0,5
	8	Polyoxyethylencetyler	0,5
	9	Propylenglykol	10
Zvlhčovaadlo	10	DL- α -tokoferol	0,02
Antioxidant	11	Methylhydroxybenzoát	0,1
Konzervační prostředek	12	Propylhydroxybenzoát	0,05
Pufr	13	Dinatriumhydrogenfosforečnan (pH = 7,2)	kvant. množství
	14	Natriumdihydrogenfosforečnan	
	15	Čištěná voda	kvant. množství
Celkem			100

15

Příklad 10

Aditivum	Sloučenina č.	Název sloučeniny	Množství (hmotnostní díly)
Aktivní složka	1	$1\alpha,24-(OH)_2-V.D_3$	0,0002
Pevná olejová složka	2	Bílá vazelína	20
	3	Stearylalkohol	12
	4	Cetylalkohol	3
	5	Skvalan	10
Kapalná olejová složka			
Povrchově aktivní látka	6	Glycerylmonostearát	4
	7	Polyoxyethylen (60) hydrogenovaný ricinový olej	1,5
	8	Polyoxyethylencetyler	2,0
	9	Propylenglykol	10
Zvlhčovaadlo	10	DL- α -tokoferol	0,02
Antioxidant			

Aditivum	Sloučenina č.	Název sloučeniny	Množství (hmotnostní díly)
Konzervační prostředek Pufr	11	Methylhydroxybenzoát	0,1
	12	Propylhydroxybenzoát	0,05
	13	Dinatriumhydrogenfosforečnan (pH = 7,2)	kvant. množství
	14	Natriumdihydrogenfosforečnan	
	15	Čištěná voda	kvant. množství
Celkem			100

Tabulka 10

5

	Př. 9	Př. 10	Př. 1
Pocit po aplikaci	Žádný rozdíl od př. 1	Žádný rozdíl od př. 1	-
Fyzikální stabilita (za odstředování) (při zahřívání)	Žádné oddělování po 4 dnech	Žádné oddělování po 4 dnech	Žádné oddělování po 4 dnech
Pronikání kůží (relativní rychlost pronikání)	98 %	98 %	98 %
Farmakologická účinnost (relativní rychlost inhibice)	101 %	97 %	105 %
Rychlost distribuce ve vodné fázi	1,0 %	0,9 %	0,8 %
Chemická stabilita (reziduální rychlost $1\alpha,24-(OH)_2-V.D_3$)	96 %	96 %	96 %

Referenční test 8

- 10 Připraví se krémy podle příkladu 1, ale obsahující 0,00005 hmotnostních dílů (příklad 11) a 0,01 hmotnostních dílů (příklad 12) $1\alpha,24-(OH)_2-V.D_3$ místo 0,0002 hmotnostních dílů. Porovnává se schopnost pronikání kůží s bezvodou mastí (stejná formulace jako u kontrolního příkladu 5) o téže koncentraci, jako je podle testovacího způsobu 3, načež byly zjištěny porovnáním hodnoty pronikání kůží 99 %.

15

Referenční test 9

Testování s přidavkem kapalné olejové složky

20

- Připraví se krémy, v nichž se přidá 1, 1, 5 a 2 hmotnostní díly diizopropyladipátu k 5 hmotnostním dílům kapalné olejové složky skvalanu z příkladu 1 (příklad 13, příklad 14a kontrolní příklad 27). Vlastnosti krémů z příkladů 13 a 14 (pocit a vzhled, fyzikální stabilita, pronikání kůží, farmakologická účinnost, poměr distribuce do olejové a vodné fáze, chemická stabilita atd.) jsou v podstatě stejné jako u krémů v příkladu 1, ale při porovnání pronikání kůží u kontrolního příkladu 27 s krémem z příkladu 1 podle testovacího způsobu 1 byla zjištěna horší relativní hodnota pronikání 80 %. Je také možné přidávat estery kromě skvalanu jako kapalné olejové

25

složky, ale pokud příliš vzroste rozpustnost $1\alpha,24-(OH)_2-V.D_3$, poklesne schopnost pronikání kůží, takže se odhaduje, že přidávané množství je omezeno na 30 % hmotnostních skvalanu.

5 Referenční test 10

Vliv poměru směsi vyšších alkoholů na pronikání kůží při použití acetátu hydrokortizonu jako zásaditého základu

- 10 Krém, který obsahuje 0,25 hmotnostních dílů acetátu hydrokortizonu a složky, jež jsou jiné než zásadité, se připraví stejně jako v příkladu 1, 4 a 5 a kontrolním příkladu 14 a 21 a testují se testovacím způsobem 3 pro porovnání pronikání kůží acetátu hydrokortizonu. Na rozdíl od $1\alpha,24-(OH)_2-V.D_3$ schopnost pronikání téměř vůbec nezávisela na hmotnostním poměru stearylalkoholu a cetylalkoholu. Objev tohoto vynálezu spočívá v tom, že pronikání kůží $1\alpha,24-(OH)_2-V.D_3$ v širokém rozsahu závisí na složení a poměrech vyšších alkoholů, což umožňuje, aby se použil velice malý obsah. U běžně známých steroidních krémů by se pravděpodobně prokázalo, že k něčemu podobnému, jako prokazují zde uvedené testy, nedochází.

20 Průmyslová využitelnost

- Krém podle tohoto vynálezu je výborný nejen z hlediska pronikání $1\alpha,24-(OH)_2-V.D_3$ kůží, ale má také vynikající chemickou stabilitu aktivní složky, má výborné vlastnosti z hlediska pocitu při jeho aplikování a vynikající stabilitu fyzikální jako emulze a je tedy vhodný pro aplikování $1\alpha,24-(OH)_2-V.D_3$ jako krému na kůži atd.

Legenda k obr. 1

- 1 - vyříznutá kůže
2 - vzorek krému
3 - otvor pro vzorkování
4 - zásobní roztok
5 - nádobka

35

PATENTOVÉ NÁROKY

40

1. Kosmetický a farmaceutický prostředek na bázi $1\alpha,24-(OH)_2$ -Vitaminu D_3 pro péči o pokožku a léčení kožních onemocnění, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že obsahuje

45

a) terapeuticky účinné množství $1\alpha,24-(OH)_2$ -Vitaminu D_3 ,

b) olejovou fázi, obsahující

50

i) pevnou olejovou složku, obsahující 5 až 20 hmotnostních dílů bílé vazelíny a 5 až 15 hmotnostních dílů alkoholu, vybraného ze skupiny, obsahující stearylalkohol a cetylalkohol, a

ii) kapalnou olejovou složku, obsahující 3 až 10 hmotnostních dílů skvalanu,

c) vodnou fází, obsahující vodu,

d) 2,5 až 7,5 hmotnostních dílů alespoň dvou povrchově aktivních látek,

5 přičemž hmotnostní poměr pevné olejové složky ku kapalně olejové složce je alespoň 2, hmotnostní poměr stearylalkoholu k celkovému množství stearylalkoholu a cetylalkoholu je 0,65 až 0,9, alespoň 50 % hmotnostních povrchově aktivních látek tvoří alespoň jedna povrchově aktivní látka, mající HLB hodnotu 5 nebo nižší, která je vybraná ze skupiny, obsahující sorbitanmonooleát, sorbitanmonostearát, sorbitanseskvioleát, sorbitantrioleát, glycerylmono-
10 stearát, glycerylmonooleát a propylenglykolmonostearát, a přičemž HBL hodnota povrchově aktivních látek jako celku je 8 až 18.

2. Kosmetický a farmaceutický prostředek podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje 0,00005 až 0,01 % hmotnostních $1\alpha,24-(OH)_2$ -Vitaminu D_3 .
15

3. Kosmetický a farmaceutický prostředek na bázi $1\alpha,24-(OH)_2-V-D_3$ pro péči o pokožku a léčení psoriázy podle nároku 1 a 2, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje

a) terapeuticky účinné množství $1\alpha,24-(OH)_2$ -Vitaminu D_3 ,
20

b) olejovou fází, obsahující

i) pevnou olejovou složku, obsahující 5 až 20 hmotnostních dílů bílé vazelíny a 5 až 15 hmotnostních dílů alkoholu, vybraného ze skupiny, obsahující stearylalkohol a cetyl-
25 alkohol,

ii) kapalnou olejovou složku, obsahující 3 až 10 hmotnostních dílů skvalanu,

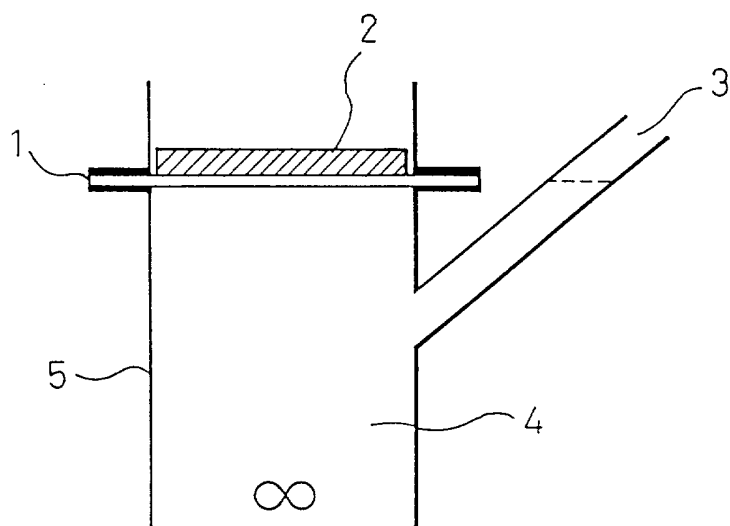
c) vodnou fází, obsahující vodu,
30

d) 2,5 až 7,5 hmotnostních dílů alespoň dvou povrchově aktivních látek,

přičemž hmotnostní poměr pevné olejové složky ku kapalně olejové složce je alespoň 2, hmotnostní poměr stearylalkoholu k celkovému množství stearylalkoholu a cetylalkoholu je 0,65 až 0,9, alespoň 50 % hmotnostních povrchově aktivních látek tvoří alespoň jedna povrchově aktivní látka, mající HLB hodnotu 5 nebo nižší, která je vybraná ze skupiny, obsahující sorbitanmonooleát, sorbitanmonostearát, sorbitanseskvioleát, sorbitantrioleát, glycerylmono-
35 stearát, glycerylmonooleát a propylenglykolmonostearát, a přičemž HBL hodnota povrchově aktivních látek jako celku je 8 až 18.

40

1 výkres



obr. 1

Konec dokumentu
