

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT



(11) 157781 B

(21) Patentansøgning nr.: 0182/76

(51) Int.Cl.⁵ A 61 K 31/19

(22) Indleveringsdag: 16 jan 1976

(41) Alm. tilgængelig: 18 jul 1976

(44) Fremlagt: 19 feb 1990

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 17 jan 1975 US 541906

(71) Ansøger: *Johnson & Johnson; 501 George Street; New Brunswick; New Jersey, US

(72) Opfinder: Alan *Marks; US

(74) Fuldmægtig: Th. Ostenfeld Patentbureau A/S

(54) Fremgangsmåde til fremstilling af et tretinoinholdigt gelpræparat til lokal applikation

(56) Fremdragne publikationer

DK ans. nr. 5293/74
DK pat. nr. 94689
US pat. nr. 3729568

DK 157781 B

Den foreliggende opfindelse angår en fremgangsmåde til fremstilling af et gelpræparat af tretinoin (udelukkende trans-retinsyre eller vitamin A syre), nærmere betegnet gelpræparater af tretinoin, som er virksomme, når tretinoin er til stede i lave koncentrationer. Produktet er særlig egnet til behandling af sådanne dermatologiske lidelser som acne vulgaris.

Acne vulgaris er en dermatologisk lidelse, som er fremherskende i puberteten. Denne lidelse forekommer mest almindeligt i ansigtet og på kroppen af patienten. Den indledende skade ved acne er comedoner eller "hudorm" i talgkirtlernes udførselsgang. I den mildeste form er der kun få comedoner til stede, men i den alvorlige form er talrige slemme og vedvarende comedoner til stede. Permanent ardannelse er ofte en konsekvens af den alvorlige form for acne.

Acne forekommer, når der sker en opfyldning af folliklen med et temmelig sejt keratinagtigt materiale. Dette sammenpressede hornagtige materiale udgør hudormen. Som et resultat af bakterievækst i dette sammenpressede hornagtige materiale sprænges folliklen, hvorved lidelsens inflammatoriske fase indledes, hvilket viser sig ved dannelsen af pustler, papler, cyster og noder.

Talrige metoder er blevet bragt i anvendelse til behandling af acne omfattende brugen af afskalningsmidler, hormonterapi af kvindelige patienter, anti-bakteriel terapi og sædvanlig kirurgisk hudplanering.

Skønt den systemiske indgivelse af hormoner og anti-bakterielle midler har været anvendt med nogen succes, har ingen af de topiske handlinger indtil for nylig været særligt effektive.

Vitamin A syre (tretinoin) er blevet anvendt topisk (Beer, Von P., "Untersuchungen über die Wirkung der Vitamin A-Säure", Dermatologica, 124: 192-195, marts 1962, og Stüttgen, G., "Zur Lokalbehandlung von Keratosen mit Vitamin A-Säure", Dermatologica, 124: 65-80, februar 1962) ved behandling af de hyperkeratosis-lidelser, som påvirkes af høje orale doser af vitamin A. Blandt de af Beer og Stüttgen behandlede patienter var patienter med acne; men hverken Beer eller Stüttgen rapporterer om effektiv virkning af vitamin A syre på acne. Britisk patentskrift nr. 906.000 omhandler et kosmetisk præparat indeholdende vitamin A syre til regulering af horndannelsesprocessen i menneskehud, men der nævnes intet om brugen af et sådant præparat til behandling af acne.

Det er imidlertid for nylig blevet vist, at forlænget topisk anvendelse af vitamin A syre er effektiv ved behandlingen af acne

(Kligman, A.M., "Topical Vitamin A acid in Acne Vulgaris", Arch Derm., 99: 469-476, april 1969). Kligman anvender et præparat, hvori vitamin A syre er dispergeret i et vand-blandbart (i det væsentlige olie- og fedt-frit) flydende bæremiddel med stærkt solvatiserende virkning. Den topiske applikation af dette vitamin A syre-præparat bevirker irritation af huden i de behandlede områder, jfr. USA-patent nr. 3.729.568.

Det har senere vist sig, at acne kan behandles effektivt med et cremepreparat indeholdende tretinoin eller vitamin A syre. Et cremepreparat er sædvanligvis mere acceptabelt for patienterne end et flydende bæremiddel, såvel af æstetiske grunde som på grund af den lethed, hvormed det påføres. En yderligere vigtig fordel ved cremeformen af tretinoin er, at de bivirkninger, der normalt er forbundet med den topiske applikation af tretinoin, reduceres. Disse bivirkninger erythema, svie og kløe, kan være tilstrækkelige til at få patienten til at afbryde anvendelsen af tretinoin før den fuldstændige virkning på acnen er opnået.

Uanset disse fordele har cremepreparaterne af tretinoin nogle uønskede egenskaber. En af disse uønskede egenskaber er vanskeligheden ved ensartet at tilføre sådanne mængder af den aktive ingrediens til acneskaden, at de er tilstrækkelige til at være effektive og på samme tid undgå lokale overskud, udflydning til eller ophobning i ansigtsfurer, de nasolabiale folder og mundvigene, hvor cremen kan bevirke erythema, svie og kløe. Endnu en uønsket egenskab ved tretinoincremepreparaterne er deres relativt dårlige stabilitet, som ofte nødvendiggør brugen af nedkøling eller tilsætning af anti-mikrobielle konserveringsmidler til modvirkning af mikrobiologisk kontaminering, såvel som tilsætning af specielle additiver til bevarelse af den fysiske stabilitet.

Den foreliggende opfindelse har som formål at tilvejebringe et tretinoinpræparat, hvori bæremidlet er af en sådan beskaffenhed, at tretinoinet let og hurtigt absorberes af huden og hvilket præparatet er virksomt over for acne ved lave tretinoin-koncentrationer, således at de bivirkninger, der er forbundet med brugen af acne-præparater med høje tretinoin-koncentrationer undgås.

Opfindelsen angår en fremgangsmåde til fremstilling af et gelpræparat til topisk applikation, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved, at der i et organisk opløsningsmiddel i form af ethanol, isopropanol og/eller propylenglycol opløses en virksom mængde af en farmaceutisk anvendelig anti-oxidant, som er opløselig i det organiske opløsningsmiddel, samt 0,001 - 0,025 vægt% tretinoin, og en virksom mængde af et

farmaceutisk anvendeligt geldannende middel tilsættes og solvatiseres i det organiske opløsningsmiddel, hvorefter den opnåede blanding danner gel.

De ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede gelpræparater er i besiddelse af god fysisk og kemisk stabilitet uden nedkøling og uden tilsætning af specielle additiver eller antimikrobielle konserveringsmidler. Gelpræparaterne har endvidere sådanne andre ønskelige kvaliteter som fortræffelig kosmetisk virkning, kendelig tørrende virkning på acne-patientens hud, eller de bidrager i det mindste ikke til fedtetheden deraf, og de tillader nøjagtig tilførsel af virksomme tretinoinmængder til acne-skaden.

Gelpræparatet indeholder hensigtsmæssigt en terapeutisk virksom mængde af tretinoin (udelukkende trans-vitamin A syre; retinsyre); et organisk opløsningsmiddel for tretinoinet i form af ethanol (absolut eller 95 volumenprocent ethylalkohol), isopropanol, propylenglycol eller blandinger deraf; en anti-oxidant, såsom butyleret hydroxytoluen (BHT), butyleret hydroxyanisol (BHA), ascorbinsyre (vitamin C), gallussyre-propylester og/eller α -tocopherol (vitamin E); og et geldannelsesmiddel såsom (1) en sur carboxypolymer, såsom stofferne, der findes i handelen under navnene "Carbopol 934" og "Carbopol 940", neutraliseret med en organisk amin, (2) hydroxyethylcellulose og/eller (3) hydroxypropylcellulose. Også andre sædvanligt anvendte ingredienser såsom farvestoffer, parfumer, solfiltre, anti-mikrobielle midler og topiske corticosteroider kan om ønsket tilsættes.

En almen formel for tretinoin-gelpræparater fremstillet ifølge opfindelsen vises nedenfor. Medmindre andet er anført, er alle mængder i vægtprocent.

Almen gelformel i vægt%

30	Tretionin.....	0,001 - 0,025
	Anti-oxidant(er).....	0,010 - 0,100
	Geldannende middel(-ler).....	0,5 - 5,000
	Farvestof(fer) og/eller parfumeolie(r).	0,0 - 0,750
35	Solfilter(-re).....	0,0 - 2,500
	Topiske corticosteroider.....	0,0 - 2,000
	Anti-mikrobielt middel(-ler).....	0,0 - 3,000
	Organisk opløsningsmiddel.....	op til 100,000

Det har overraskende vist sig, at tretinoin-gelpræparaterne fremstillet ifølge opfindelsen er mere effektive til behandling af acne-tilstande end tretinoin-cremepræparater med lignende tretinoinindhold. Det har også vist sig, at cremepræparater med lave tretinoinindhold kan
5 have ringe eller ingen indvirkning på acne, sammenlignet med det samme bæremiddel uden tretinointilsætning, hvorimod gelpræparater med de samme lave tretinoin-indhold udviser stor indvirkning på acne, idet indvirkningsgraden ofte er næsten den samme som den, der udvises af gelpræparater med højere tretinoin-indhold. Dette er en overraskende og uventet
10 virkning, og årsagen dertil kendes ikke fuldt ud. Der skal dog i det efterfølgende forsøges en forklaring, uden at opfindelsen på nogen måde skal begrænses hertil.

Det er kendt inden for lægevidenskaben, at faste medikamenter beregnet til absorption gennem huden ikke absorberes direkte, men må opløses ved hjælp af et bæremiddel eller hudfluider. Det er også kendt, at
15 medikamenter i mikrofin form absorberes lettere. Ved fordampning af det opløsende bæremiddel aflejres medikamenter på huden i forskellige former, f.eks. som store krystaller eller i form af en film. Tretinoin er ikke opløseligt i sædvanlige bæremidler som f.eks. vand, men det opløses
20 i talrige bæremidler, hvis bæremidlerne gøres alkaliske. Tretinoin er imidlertid meget ustabil i alkaliske opløsninger. De eneste bæremidler, hvori tretinoin på samme tid er opløseligt og stabilt, er de organiske opløsningsmidler. De fleste af disse organiske opløsningsmidler fordamper hurtigt og efterlader store krystallinske aflejringer af tretinoin. Herefter må hudfluiderne opløse det krystallinske tretinoin, før
25 absorption gennem huden kan finde sted. Absorptionshastigheden afhænger hovedsagelig af tretinoinets opløselighed i hudfluiderne. Det er indlysende, at jo større krystallerne er, jo lavere er deres opløselighed i hudfluiderne, og jo langsommere sker deres absorption gennem huden. Det
30 formodes, at tretinoinet aflejres på huden i en mikrofin form fra gelpræparaterne fremstillet ifølge opfindelsen, således at tretinoinets indtrængning gennem huden fremmes i kraft af den relative lethed, hvorved den mikrofine tretinoinform i sammenligning med større krystaller opløses i hudfluiderne. Dette ville gøre et tretinoin-gelpræparat med
35 mindre styrke i stand til subkutan at frembringe en effektiv tretinoinmængde, som er ækvivalent med den, der frembringes af præparater af større styrke, fra hvilke tretinoinet ikke aflejres på huden i en mikrofin form.

Tretinoin-gelpræparaterne fremstillet ifølge opfindelsen har vist sig at have god kemisk og fysisk stabilitet i mindst 18 måneder ved 38°C.

Et tretinoin-gelpræparat fremstillet ifølge opfindelsen indeholder 5 sædvanligvis 0,001 til 0,025 vægt% tretinoin; fra ca. 0,01 til ca. 0,10 vægt% af en anti-oxidant i form af butyleret hydroxytoluen (BHT), butyleret hydroxyanisol (BHA), ascorbinsyre (vitamin C), gallussyre-propylester og/eller α -tocopherol (vitamin E); fra ca. 0,5 til ca. 5,0 vægt% af et geldannelsesmiddel i form af hydroxyethylcellulose, hydroxypropyl- 10 cellulose og/eller en sur carboxypolymer såsom stofferne, der leveres under handelsbetegnelsen "Carbopol 934" og "Carbopol 940", som er neutraliseret med en organisk amin såsom β -alanin og diisopropanolamin; og fra ca. 84 til 99 vægt% af et opløsningsmiddel i form af ethanol, isopropanol, propylenglycol eller blandinger deraf. Mindre mængder af så- 15 danne midler som farvestoffer, parfumer og solfiltre, som sædvanligvis anvendes i topiske farmaceutiske præparater, kan eventuelt tilsættes. Endvidere kan også sådanne topisk aktive medikamenter som anti-inflammatoriske corticosteroider og anti-mikrobielle midler tilsættes.

Skønt tretinoin-gelpræparaterne fremstillet ifølge opfindelsen pri- 20 mært er beskrevet heri som egnede til brug ved behandling af acne, er det underforstået, at disse præparater i almindelighed er effektive til behandling af dermatologiske tilstande, hvor tretinoin indiceres. Tretinoin-koncentrationen i gelpræparaterne fremstillet ifølge opfindelsen kan være så lav som 0,001 eller 0,0025 vægt%. Det foretrukne tretinoin- 25 koncentrationsområde i gelpræparaterne er 0,01 til 0,025 vægt%. Ud over at være effektive og sikre, når de tilføres huden, frembyder koncentrationerne inden for disse foretrukne områder betydelige økonomiske besparelser.

Anti-oxidanterne, som kan anvendes i præparaterne fremstillet 30 ifølge opfindelsen, er sådanne, som er opløselige i ethanol, isopropylalkohol, propylenglycol og blandinger deraf, som er ikke-reaktive over for geldannelsesmidler, tretinoin og andre komponenter i præparatet, og som er sikre til topisk applikation på mennesker. Det foretrakkes at anvende fra ca. 0,025 til ca. 0,075 vægt% af en antioxidant såsom 35 butyleret hydroxytoluen (BHT), butyleret hydroxyanisol (BHA), ascorbinsyre (vitamin C), gallussyre-propylester eller α -tocopherol (vitamin E), skønt andre anti-oxidanter kan anvendes, forudsat at de tilfredsstiller ovennævnte kriterium.

Geldannelsesmidlerne, der anvendes i præparaterne fremstillet ifølge opfindelsen, er sådanne, som kan solvatiseres, eller som kan modificeres, så de kan solvatiseres i de opløsningsmidler, der anvendes i præparaterne, og som er almindeligt anvendt i farmaceutiske præparater

5 til topisk applikation. Skønt der er talrige farmaceutisk anvendelige geldannelsesmidler til topisk brug, er de enten kun marginalt anvendelige, såsom f.eks. ethylcellulose, eller de er uegnede til formålene ifølge den foreliggende opfindelse, såsom f.eks. methylcellulose og salte og derivater af alginsyre, fordi de ikke danner en tilfredsstillende gel. Det foretrækkes at anvende mængder på ca. 0,5 til ca. 3,0

10 vægt% af et geldannelsesmiddel i form af hydroxyethylcellulose med en viskositet på ca. 3500 til ca. 50000 cps. (målt på en 2%-opløsning i vand ved 20°C under anvendelse af et Brookfield viskosimeter model LVF med spindel nr. 30 ved 30 opm., som markedsføres under navnet

15 "Natrosol®" af Hercules Powder Co. Inc., Wilmington, Delaware; hydroxypropylcellulose med en molekylvægt fra ca. 100,000 til ca. 1,000,000, som markedsføres under navnet "Klucel" af Hercules Powder Co. Inc., eller en sur carboxypolymer, som stofferne, der markedsføres under navnene "Carbopol 934" og "Carbopol 940" af B.F. Goodrich Chemical Co.,

20 Cleveland, Ohio, neutraliseret med en organisk amin, såsom β -alanin eller diisopropanolamin. Neutralisationen af den sure carboxypolymer med en organisk amin muliggør solvatiseringen af den sure carboxypolymer med det organiske opløsningsmiddel, der anvendes ved udøvelsen af opfindelsen. Skønt delvis neutralisering er tilstrækkelig til at bevirke

25 solvatisering, foretrækkes det, at der til neutralisering af den sure carboxypolymer anvendes en mængde organisk amin, som i det store og hele er ækvimolær med den sure carboxypolymer i præparatet, og selv endnu større mængder af den organiske amin kan anvendes.

Skønt mange organiske opløsningsmidler kunne anvendes til opløsning

30 af tretinoinet, er ethanol, isopropanol, propylenglycol og blandinger deraf særligt egnede på grund af deres egenskaber med hensyn til toxicitet, irriterende virkning og kvalitet af produkterne fremstillet dermed. Som tidligere antydte udgør opløsningsmidlerne den største vægt del af præparaterne fremstillet ifølge opfindelsen, og de er sædvanligvis til

35 stede i mængder fra ca. 84 til ca. 99 vægt%.

Ved fremstillingen af præparaterne ifølge opfindelsen kan forskellige i og for sig kendte metoder benyttes. Almindeligvis opløses den foreskrevne mængde af anti-oxidanten i opløsningsmidlet efterfulgt af

tilsætning og påfølgende solvatisering af den foreskrevne mængde af tretinoin. Den foreskrevne mængde af geldannende middel tilsættes i små portioner under omrøring, som kun frembringer svage forskydningskræfter, indtil solvatisering indtræffer, og blandingen danner gel. Når en sur

5 carboxypolymer såsom "Carbopol 934" eller "Carbopol 940" anvendes som det geldannende middel, gennemføres neutraliseringen med en organisk amin ved, at den ønskede mængde af en organisk amin tilsættes, efter at den sidste del af den sure carboxypolymer er sat til blandingen, og til-

10 strækkelig tid er forløbet til dens dispergering. Omrøringen, som kun frembringer svage forskydningskræfter, fortsættes, til solvatiseringen indtræffer, og gelen dannes.

Det foretrækkes at gennemføre fremgangsmåden ved stuetemperatur, dvs. ved ca. 25°C. Om ønsket kan andre stoffer såsom farvestoffer, par-

15 fumer, solfiltre og corticosteroider inkorporeres i præparaterne, ved at de sættes til opløsningsmidlet og blandes dermed forud for tilsætningen af geldannelsesmidlet.

Den foreliggende opfindelse belyses nærmere ved de efterfølgende eksempler.

20	<u>Eksempel 1</u>	<u>Vægt%</u>
	Tretinoin	0,001
	Butyleret hydroxytoluen	0,01
	Hydroxypropylcellulose	2,0
	Propylenglycol	op til 100,0

25	<u>Eksempel 2</u>	<u>Vægt%</u>
	Tretinoin	0,005
	Butyleret hydroxytoluen	0,05
	"Carbopol 940"	3,0
30	β -alanin	3,0
	Ethanol	op til 100,0

	<u>Eksempel 3</u>	<u>Vægt%</u>
	Tretinoin	0,025
35	Butyleret hydroxytoluen	0,05
	Hydroxypropylcellulose	3,0
	Ethanol	op til 100,0

<u>Eksempel 4</u>	<u>Vægt%</u>
Tretinoin	0,025
Butyleret hydroxytoluen	0,05
"Carbopol 940"	3,00
5 Diisopropanolamin	3,00
Isopropanol	op til 100,0

<u>Eksempel 5</u>	<u>Vægt%</u>
Tretinoin	0,02
10 Butyleret hydroxytoluen	0,05
"Carbopol 934"	1,5
Diisopropanolamin	1,5
Propylenglycol - isopropanol	
50/50 blanding på vægtbasis op til 100,0	

15

Tablet over yderligere eksempler

<u>Eksempel</u>	<u>6</u>	<u>7</u>	<u>8</u>	<u>9</u>	<u>10</u>	<u>11</u>	<u>12</u>
20 Tretinoin	0,01	0,01	0,002	0,025	0,025	0,02	0,025
BHT			0,05				
BHA				0,05			
Vitamin C		0,05					
Vitamin E	0,05					0,05	0,05
25 Gallussyre-propylester					0,05		
Propylenglycol	97,44						
Ethanol			48,72	97,93	95,93	95,93	
Isopropylalkohol		97,44	48,72				99,18
"Carbopol 934"					2,0		
30 "Carbopol 940"						2,0	
Hydroxyethylcellulose	2,0		2,0				0,75
Hydroxypropylcellulose		2,0		2,0			
β -alanin					2,0		
Diisopropanolamin						2,0	
35 Farvestof		0,25	0,25				
Parfume	0,25	0,25					
Hydrocortison	0,25		0,25				

I praksis appliceres tretinoin-gelpræparatet fremstillet ifølge opfindelsen sædvanligvis dagligt, indtil den ønskede lindring opnås. Antallet af daglige applikationer afhænger af, hvor alvorlig patientens acne-tilstand er, og kan variere fra én til tre applikationer. Behandlingen skal sædvanligvis fortsættes i det mindste i 8 til 12 uger. Acne i den mildeste form, f.eks. kun et lille antal comedoner, kan dog i det væsentlige klares på 4 til 6 uger. Mere alvorlige tilfælde kan kræve 2 til 3 måneders behandling eller mere.

Det har vist sig i praksis, at gelpræparaterne fremstillet ifølge opfindelsen var lette at applicere, idet de forblev på de behandlede områder med ringe tendens til at løbe ud, hobe sig op eller frembringe forstyrrende irritation ved mundvigene eller i de nasolabiale furer. Endvidere var det en almindelig og ganske uventet iagttagelse, at der kun optrådte forbigående svie efter tilførslen i modsætning til det længere varende ubehag, som kendes fra de tidligere anvendte applikationsmåder.

Forskellige forskere har gennemført kliniske undersøgelser af den relative effektivitet af de ifølge opfindelsen fremstillede gelpræparater indeholdende tretinoin i kombination med butyleret hydroxytoluen, hydroxypropylcellulose og ethanol i sammenligning med cremepræparater indeholdende tretinoin i kombination med stearinsyre, isopropylmyristat, polyoxy(40)stearat, stearylalkohol, xanthangummi, sorbinsyre og butyleret hydroxytoluen. Undersøgelserne var parallelle kliniske undersøgelser med dobbelte blindprøver, hvorunder geler og cremer med samme tretinoin-koncentrationer sammenlignedes indbyrdes og i forhold til deres respektive kontrolbæremidler eller placebo-præparater uden tretinoin. De samlede resultater af disse undersøgelser er anført i tabellerne I til III.

I tabel I er anført data for de pågældende creme- og gelpræparaters effektivitet ved behandlingen af acne, hvad enten denne er i form af comedoner, pustler, papler, cyster eller noduler. I tabel II er anført data for cremernes og gelernes evne til at begrænse comedoner. Tabel III viser cremernes og gelernes evne til at begrænse papler. Det må bemærkes, at resultaterne skal betragtes som værende udtryk for størrelsesordenen og ikke som absolutte resultater. Årsagen hertil er de variable, som påvirker udfaldet af undersøgelsen, såsom forskellige forskere, forskellige patientgrupper, forskelle i tid, geografiske og klimatiske faktorer.

TABEL I

Procent patienter med klinisk vurdering: god eller udmærket

5	Tretinoin- <u>indhold</u>	<u>Antal patienter</u> *		<u>Procent</u>	
		<u>creme</u>	<u>gel</u>	<u>creme</u>	<u>gel</u>
	0,000%	121	66	28	39
	0,010%	59	41	31	83
	0,025%	65	67	46	83
10	0,050%	125		62	
	0,100%	63		70	

TABEL II

Procent begrænsning af comedoner

15	Tretinoin- <u>indhold</u>	<u>Antal patienter</u> *		<u>Procent</u>	
		<u>creme</u>	<u>gel</u>	<u>creme</u>	<u>gel</u>
	0,000%	122	60	35	48
20	0,010%	62	38	44	67
	0,025%	67	65	44	77
	0,050%	126		61	
	0,100%	63		54	

TABEL III

Procent begrænsning af papler

25	Tretinoin- <u>indhold</u>	<u>Antal patienter</u> *		<u>Procent</u>	
		<u>creme</u>	<u>gel</u>	<u>creme</u>	<u>gel</u>
30	0,000%	122	60	23	34
	0,010%	62	38	13	62
	0,025%	67	65	52	60
	0,050%	126		53	
35	0,100%	63		64	

* Nogle af patienterne i undersøgelserne havde kun comedoner og nogle havde kun papler, skønt de fleste patienter havde begge dele. Tabel

I, som summerer forskernes vurdering af den samlede effektivitet, skulle derfor efter forventningerne vise et noget større totalt antal patienter end hver af tabellerne II og III, hvilket den også gør, for så vidt angår gelpatienterne. Én af forskerne undlod imidlertid en samlet vurdering for cremepatienternes vedkommende, idet der kun blev foretaget separate vurderinger med hensyn til comedoner og pustler, hvilket er årsagen til det lavere antal af patienter ialt i creme-kolonnen i tabel I i sammenligning med tabellerne II og III.

10

Af resultaterne i tabel I, II og III fremgår det, at der er en højere procentuel forbedring i acne-tilstanden, når patienterne behandles med en nul-styrke- eller placebo-gel, end når de behandles med en nul-styrke- eller placebo-creme. Årsagen til denne forskel er uden tvivl bæremediernes rensende eller desinficerende natur. Skønt begge bæremidler bevirker en begrænsning af acne-tilstanden på grund af nogle af deres komponenters rensende egenskaber, udviser gel-bæremidlet med dets indhold af alkohol, propylenglycol eller blandinger af alkoholer og propylenglycol, bedre anti-bakterielle eller rensende egenskaber.

20

Det fremgår også af tabellerne I, II og III, at gelpræparaterne med forskellige tretinoin-indhold bevirker uventet større bedring af acne-tilstanden end cremepreparaterne med det samme tretinoin-indhold. I virkeligheden er en tifold forøgelse af tretinoin-indholdet nødvendig i cremepreparaterne, for at den effekt, der opnås med 0,01% gelpræparaterne, kan opnås, såvel hvad angår begrænsning af comedoner og papler som samlet klinisk forbedring. Som tidligere forklaret antages dette at skyldes, at tretinoin i mikrofin form er disponibelt for absorption gennem huden.

25

PATENTKRAV

1. Fremgangsmåde til fremstilling af et gelpræparat til topisk appli-
kation KENDETEGNET ved, at der i et organisk opløsningsmiddel i form af
5 ethanol, isopropanol og/eller propylenglycol opløses en virksom mængde
af en farmaceutisk anvendelig anti-oxidant, som er opløselig i det orga-
nisk opløsningsmiddel, samt 0,001-0,025 vægt% tretinoin, og en virksom
mængde af et farmaceutisk anvendeligt geldannende middel tilsættes og
solvatiseres i det organiske opløsningsmiddel, hvorefter den opnåede
10 blanding danner gel.
2. Fremgangsmåde ifølge krav 1 KENDETEGNET ved, at det geldannende
middel er i form af hydroxyethylcellulose, hydroxypropylcellulose
og/eller en sur carboxypolymer, som er neutraliseret med en organisk
15 amin.
3. Fremgangsmåde ifølge krav 2 KENDETEGNET ved, at antioxidanten er i
form af butyleret hydroxyanisol, butyleret hydroxytoluen, α -tocoferol,
ascorbinsyre og/eller propylgallat.
20
4. Fremgangsmåde ifølge krav 3 KENDETEGNET ved, at der anvendes 0,01 -
0,10 vægt% antioxidant og 0,5 - 5,0 vægt% geldannende middel.
5. Fremgangsmåde ifølge krav 1 KENDETEGNET ved, at det organiske op-
25 løsningsmiddel anvendes i en mængde fra 84 - 99 vægt% baseret på tre-
tinoingelpræparatet.
6. Fremgangsmåde ifølge krav 1 KENDETEGNET ved, at der desuden til-
sættes farvestof, parfumer, solfiltre, antimikrobielle midler og/eller
30 corticosteroider til topisk applikation.
7. Fremgangsmåde ifølge krav 2 KENDETEGNET ved, at den sure carboxy-
polymer er neutraliseret med β -alanin.
- 35 8. Fremgangsmåde ifølge krav 2 KENDETEGNET ved, at den sure carboxy-
polymer er neutraliseret med diisopropanolamin.

9. Fremgangsmåde ifølge krav 5 KENDETEGNET ved, at det organiske opløsningsmiddel er i form af en blanding af ethanol og propylenglycol, isopropanol og propylenglycol eller ethanol og isopropanol.

- 5 10. Fremgangsmåde ifølge krav 1, 2 og 5 KENDETEGNET ved, at der tilsættes 0,025 - 0,075 vægt% antioxidant og 0,5 - 3,0 vægt% geldannende middel i form af hydroxyethylcellulose, hydroxypropylcellulose og/eller en sur carboxypolymer, som er neutraliseret med en organisk amin i form af β -alanin og/eller diisopropanolamin.

10

15