

P.3 1114 Készítési példány

0000

Eljárás

Retinoidot tartalmazó vizes gélkészítmény előállítására

64468

Ortho Pharmaceutical Corp., Delaware, Amerikai Egyesült Államok

A bejelentés napja: 1993. 04. 15.

Elsőbbsége: 1992. 04. 16. (869 684)

Amerikai Egyesült Államok

K I V O N A T

A találmány retinoid hatóanyagot tartalmazó topikális alkalmazású vizes gélkészítményekre vonatkozik, amelyek a retinoid hatóanyagot mikronizált szemcsék formájában tartalmazzák felületaktív anyagok, konzerválószeres és gélesítő szerek mellett.

Signature

P33 1114

00000

Képviselő:

Készítési
példány

DANUBIA SZABADALMI IRODA KFT

Budapest

NSZOF

AGIK 31/07

64468

A

Eljárás

Retinoidot tartalmazó vizes gélkészítmény előállításán

veres?

Ortho Pharmaceutical Corp. Delaware, Amerikai Egyesült Államok

Feltaláló(k):

FARNG Richard K., kutató, East Brunswick, NJ,

GENDIMENICO Gerard J., kutató, Neshanic Station, NJ,

MEZICK James A., kutató, East Brunswick, NJ,

NG Shirley M., Bridgewater, kutató, NJ,

WROBEL, Jr. Stanley B., kutató, Middlesex, NJ,

Amerikai Egyesült Államok

A bejelentés napja: 1993. 04. 15. 16. 07/1

Elsőbbsége: 1992. 04. 16. (869 684)

Amerikai Egyesült Államok

A találmány retinoidot tartalmazó vizes gélkészítményre vonatkozik. Közelebbről, a találmány szerinti gélkészítmény mikronizált retinoid részecskéket, előnyösen tretinoin részecskéket tartalmaz vizes gél hordozóban, amely gélkészítmény topikális alkalmazás esetén alkalmas a retinoid hatóanyag bőrbe juttatására.

A retinoidok (így például A vitamin és származékai) ismert módon széles biológiai hatás spektrummal rendelkeznek. Közelebbről, ezek az anyagok befolyásolják a sejt növekedését, differenciálódását és szaporodását. A retinoidok befolyásolják számos különböző sejt differenciálódását, fenntartását és szaporodását, legyenek azok akár ektodermális, endotermális vagy mezodermális eredetűek. A retinoidokat klinikailag alkalmazzák például acne vulgaris, komoly cisztás acne, psoriasis, valamint más a keratinizálódással járó betegségek kezelésére. A retinoidok esetleges alkalmazására rákos betegségek megelőzésében vagy kezelésében szintén utaltak már (Pawson, B.A. és társai, Retinoids at the Threshold: Their Biological Significance and Therapeutic Potential, Journal of Medicinal Chemistry 25, 1269-1277 (1982)).

Ismert bizonyos retinoidok, különösen a tretinoin topikális alkalmazása acne kezelésére (lásd 3 729 568 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás). A tretinoint topikálisan alkalmazva más, további acne betegségek kezelésére is alkalmazzák, így például a következők esetében: időskori mitesszerek, anyajegyek, lineáris szemölcsök, talpi szemölcsök, pseudofolliculitis, keratoacanthoma, a végtagok nap okozta elszarusodása, bőrkeményedések, tenyér és talp keratozisa,

Darier-féle betegség, ichtyosis, psoriasis, acanthosis nigricans, lichen planus, fertőző szemölcsök, reaktív perforáló collagenosis, melasma, cornealis apithelialis abrasio, lingua geographica, Fox-Fordyce betegség, bőri metasztatikus melanoma és keloidok, valamint hipertropiás hegek (például Thomas, J.R. és társai, The Therapeutic uses of Topical Vitamin A Acid, Journal of American Academy of Dermatology 4:505-516 (1981)).

A 4 603 146 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban eljárást ismertetnek naptól károsodott humán bőr kezelésére puhító anyagot tartalmazó tretinoin készítményekkel. A 4 877 805 és 4 883 342 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokban eljárást ismertetnek naptól károsodott humán bőr kezelésére retinoidok alkalmazásával, az 5 051 449 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban a cellulitis kezelését ismertetik retinoidokkal.

A fenti hivatkozásokban ismertetett retinoid készítmények különböző, nedvesítő hatású készítmények, így például krémek vagy kenőcsök. A retinoidok, így például a tretinoin, krém-készítmény formájában bizonyos egyedeknél megfelelő lehet, de más egyedeknél kedvezőtlen hatású. A 90 303 826,3 számú európai szabadalmi bejelentés szerint az illékony hordozóanyagok, így például alkoholok elkerülését javasolják, amelyek száríthatják vagy más módon károsíthatják a bőrt. Az itt ismertetett tretinoin tartalmazó vizes gélkészítmény glicerint és fehérjeszerű anyagot, így például oldható állati eredetű kollagént tartalmaz a gélesítőszert stabilizálására. A jelen találmány szerinti megoldásnál nem alkalmazunk glicerint vagy

proteinszerű anyagot a gélkészítmény stabilizálására.

A fentiek alapján találmányunk retinoidot tartalmazó, topikális alkalmazásra alkalmas vizes gélkészítményre vonatkozik, amelynél a bőr irritációja minimális, ugyanakkor a terápiás hatás igen nagyfoku.

A találmány szerinti, retinoid topikális alkalmazására alkalmas vizes gélkészítmény a következőket tartalmazza: mikronizált retinoid részecskék gyógyászatilag hatásos mennyisége; felületaktív anyag olyan mennyiségben, hogy fokozza a retinoid bőrbe való penetrációját; konzerválóanyag; gélesítő kompozíció olyan mennyiségben, hogy a vizes gél fenntartását biztosítsa, továbbá a 100%-ig szükséges mennyiségben víz. A találmány szerinti készítmény egy előnyös kiviteli formájában tömeg%-ban a teljes tömegre kifejezve a következő anyagokat tartalmazza: 0,0001-0,5% mikronizált retinoid részecske, 0,001-1% felületaktív anyag, 0,005-2% konzerválóanyag, 0,01-03% antioxidáns, 1%-2% gélesítőszer, pH=4-7 intervallum fenntartásához elgendő mennyiségű bázis, víz, 100%-ig szükséges mennyiségben.

Egy előnyös kiviteli módozatnál a retinoid vegyület tretinoin. Egy további előnyös kiviteli módnál a mikronizált részecskék legalább 90%-ban tartalmaznak 1-40 μm közötti, még előnyösebben 1-30 μm közötti, és különösen előnyösen 1-10 μm közötti átlagos szemcseméretű szemcséket. Egy előnyös kiviteli módnál a vizes gélkészítmény felületaktív anyaga valamely következő anyag: oktoxinol, polietilén-glikol, gliceril-sztearát, vagy nonoxinol. Egy előnyös kiviteli formánál a konzerválóanyag például valamely következő vegyület: benzil-

-alkohol, szorbinsav, parabenz, imiadzolidinil-karbamid (imidkarbamid) vagy ezek keveréke, különösen előnyösen benzil-alkohol és szorbinsav kombinációja. A találmány szerinti gélkészítmény gélesítő szerként előnyösen például valamely következő anyagot tartalmazza: szacharóz-allil-éterével vagy pentaeritrollal térhálósított akrilsav, vagy poloxamer. A gélesítő szer előnyösen egy akrilsav polimer, amely a szakterületen karbomer néven ismert. A találmány szerinti készítmények egy előnyös kiviteli formában bázisként nátrium-hidroxidot vagy trietanol-amint, különösen előnyösen nátrium-hidroxidot tartalmaznak a pH 4-7 közötti intervallumra való beállításához, ezek mennyisége lehet például 0,1-0,6%, amely mennyiséggel a pH-t 4,5-5,5 közé állíthatjuk be. A találmány szerinti készítmények antioxidánsként előnyösen például a következőket tartalmazzák: butilezett hidrox-toluol (BHT), butilezett hidrox-anizol (BHA) α - tokoferol vagy aszkorbinsav. Egy előnyös találmány szerinti vizes gélkészítmény 0,0001-0,5%, különösen előnyösen 0,01-0,2% retinoidot tartalmaz.

Az előnyös, találmány szerinti vizes gél/készítmények nem tartalmaznak vízben oldható rövid szénláncu alkil-alkoholt.

A találmány szerinti vizes gél/készítmény egy további előnyös kiviteli formájánál poli(vinil-pirrolidont) adagolunk a mikronizált retinoidok kristály növekedésének meggátlására. Egy további előnyös kiviteli módnál kelátképző szert is adagolunk.

A találmány oltalmi körébe tartozik továbbá találmány szerinti vizes gélkészítmények alkalmazása, amely során a bőrre topikálisan visszük fel a retinoid részecskéket vizes gél hordozóban tartalmazó készítményt a kívánt helyre. Egy előnyös

kiviteli módnál a kívánt helyre olyan vizes gél/készítményt viszünk fel, amelynek alkoholtartalma a készítmény teljes tömegére számolva kevesebb mint 2 tömeg% és még előnyösebben olyan készítményt viszünk fel, amely vízben oldható rövid szénláncu alkil-alkoholt egyáltalán nem tartalmaz.

A találmány oltalmi körébe tartozik továbbá a kezelési eljárás, amely során a retinoid-terápiával kapcsolatos irritációk csökkennek és amely eljárásnál vizes mikronizált retinoid részecskéket tartalmazó vizes gélkészítményt viszünk fel a beteg bőrére. Az eljárás egy előnyös kiviteli módjánál a fentiek szerinti valamely előnyösnek nevezett készítményt alkalmazzuk.

A találmány szerinti készítményeket, valamint kezelési eljárásukat közelebbről a következő, nem korlátozó példákkal illusztráljuk.

A retinoid hatóanyagok közé tartoznak az A vitamin (retinol), valamint származékai, így például az A vitamin aldehid (retinál) és A vitamin sav (tretinoin), amelyek az A vitamin metabolitjai. A kutatások eredményeképpen azonban a kémiai vegyületek egy igen nagy csoportját nyerték, amelyeket szintén retinoidoknak neveznek az A vitaminhoz hasonló biológiai hatásuk alapján, bár ezek szerkezeti különbségeket mutathatnak. A találmány szerinti készítményeknél felhasználható hatóanyagok lehetnek az A vitamin vagy a retinol-szerű vegyületek természetes és/vagy szintetikus analógjai, amelyek hasonló terápiás hatásuk, mint például a tretinoin. Ennek megfelelően, a találmány értelmében a "retinoid" kifejezés alatt értünk minden olyan természetes vagy szintetikus anyagot,

amelyek a retinoinsav vagy a retinolhoz hasonló biológiai választ váltanak ki, azt követően, hogy ismert vagy nem ismert bőrön lévő retinsav receptorokat aktiválnak. A "retinoid" kifejezés a találmány értelmében magában foglalja a retinoidok sztereoizomerjeit, valamint azoknak pro-durgjait is. Ilyen retinoidokat ismertetnek például a 4 877 805 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban.

A találmány szerinti, retinoid hatóanyagok topikális alkalmazására alkalmas vizes gélkészítmény terápiás hatása felülmúlja az alkoholos gélkészítmények, valamint olajbázisu hordozóanyagot tartalmazó készítményekét, mivel csökkenti a retinoid felvitelével járó bőr irritációt az arra érzékeny betegek esetében.

A találmány szerinti vizes gélkészítmények továbbá növelik a retinoid topikális alkalmazásának biztonságát, mivel a kívánt helyre mikronizált retinoid részecskéket viszünk fel a vizes gél hordozóanyag segítségével, amely előnyösen rövid szénláncu alkil-alkoholokat nem tartalmaz. A rövid szénláncu alkil-alkoholok elhagyásával csökkenthető a bőr kiszáradásának potenciális problémája, valamint csökkennek a párolgó gőzök is, amelyek kedvezőtlenül belégzésre kerülnek vagy pedig az alkoholos géltermékek használata során égésveszélyt jelentenek.

A találmány szerinti vizes gélkészítmény legalább egy retinoid hatóanyagot tartalmaz a fenti definícióknak megfelelően. Egy előnyös kiviteli formánál retinoidként tretinoint alkalmazunk. A retinoidot előnyösen tretionit mikronizált formában alkalmazzuk, a retinoid részecskék legalább 90%-a 1-40 μm , még előnyösebben 1-30 μm tartományba esik. Különösen

előnyösen a mikronizált retinoid részecskék szemcsemérete 1-10 μm közötti érték. A retinoid részecskék méretét, amelyek általában 40-100 μm közötti értékek csökkentjük, azaz ismert módon, így például fluid-energiás malmokban mikronizáljuk.

A találmány szerinti vizes gélkészítmény a készítmény össz tömegére számolva 0,0001-0,5 tömeg% mikronizált retinoidot, előnyösen tretinoint tartalmaz. Egy még előnyösebb kiviteli formában mikronizált tretinoin mennyisége 0,05-0,2%. Ez a koncentráció tartomány különösen előnyös a retinoid, különösen a tretinoin topikális felvitele esetén, mivel ez az optimálisan hatásos retinoid mennyiséget biztosítja a bőrfeületen acne és/vagy naptól károsodott bőr kezelése esetén vagy más egyéb terápiás felhasználás esetén. Ha a találmány szerinti készítményekben tretinoint alkalmazunk, annak a mennyisége általában 0,01-0,5, előnyösen 0,05-0,2 tömeg%, más hatásosabb vagy kevésbé hatásosabb retinoidok esetében a megfelelő ekvivalens mennyiségeket alkalmazzuk.

A retinoid, így például a tretinoin a fentieknél nagyobb mennyiségben való alkalmazása növelheti a bőr irritáció eshetőségét. A megadott értékeknél kevesebb mennyiségű retinoid vagy tretinoin feltehetően nem biztosítja a kívánt hatásosságot.

A találmány szerinti retinoidot tartalmazó vizes gélkészítmény 0,001-1 tömeg% mennyiségben tartalmaz felületaktív anyagot a készítmény teljes tömegére számolva. A felületaktív anyag elősegíti a retinoid hatóanyag penetrációját a bőr epidermis rétegébe, továbbá elősegíti a vizes közegben a retinoid részecskék diszpergálását. A diszperzió igen fontos annak érdekében, hogy a hatóanyag felvitelét, valamint a

megfelelő dózis egységet biztosítani lehessen a bőr optimális kezelése érdekében. A találmány szerinti készítményeknél felületaktív anyagként példaképpen a következő anyagokat alkalmazhatjuk: oktoxinol (5-15 etilén-oxi-csoportot tartalmazó polietilénglikolok mono[p-(1,1,3,3-tetrametil-butyl)-fenil]-étereinek vízmentes keveréke), polietilénglikol, gliceril-sztearát vagy nonoxinol. Különösen előnyös felületaktív anyag az oktoxinol-13, amely a poli(etilén-oxi) láncban átlagosan 13 etilén-oxi-csoportot tartalmaz.

A találmány szerinti vizes gélkészítmény előnyösen 0,005-2 tömeg% konzerválóanyagot tartalmaz. A konzerváló anyagok célja, hogy meggátolják a vizes gél megromlását a felhasználási idő alatt, amikor is az a környezeti szennyeződéseknek van kitéve, így például levegőnek vagy pedig a beteg ujjáról a felvitel során a készítménybe kerülő szennyeződésnek. Konzerváló anyagként például a következőket alkalmazhatjuk: benzil-alkohol, szorbinsav, parabens, imid-karbamid vagy ezek keveréke. Különösen előnyösen 0,5-2 tömeg% benzil-alkohol és 0,05-0,5 tömeg% szorbinsav kombinációját alkalmazzuk.

A találmány szerinti vizes gélkészítmény előnyösen még antioxidánst és kelátképző szert is tartalmaz, amelyek meggátolják a retinoid bomlását a vizes gélkészítményben. Antioxidánsként előnyösen például a következőket alkalmazzuk: BHT, BHA, α -tokoferol vagy aszkorbinsav, ezek mennyisége általában 0,01-0,3 tömeg%, különösen előnyösen BHT-t alkalmazunk 0,03-0,1 tömeg% mennyiségben. A kelátképző szert előnyösen 0,01-0,5 tömeg% mennyiségben alkalmazzuk. A kelátképző szerek közül különösen előnyösek az edetátsók, így

például a dinátrium-edetát, a citromsav, ezek mennyisége általában 0,01-0,2%, különösen előnyösen 0,02-0,1 tömeg% a készítmény teljes tömegére számolva. A kelátképző szerek célja, hogy kelát formában megkötik a készítményben jelenlévő fémionokat, amelyek a készítmény tárolhatóságát károsan befolyásolják. Bár a BHT és a dinátrium-edetát különösen előnyös antioxidáns és kelátképző szerek, más egyéb alkalmas ekvivalens tulajdonságu antioxidáns vagy kelátképző szer is alkalmazható, mint az a szakterületen jártas szakember számára ismert.

A találmány szerinti vizes gél/készítmények továbbá tartalmaznak még gélesítő szereket, amelyek tartást adnak a vizes gél hordozóanyagnak és diszperzióban tartják a retinoidot a fél-szilárd dózis forma fenntartásával. Gélesítő szerként különösen előnyösen polialkil-szacharózzal térhálósított akrilsav polimereket, valamint poloxamert alkalmazunk. Különösen előnyösen a gélesítő szer egy akrilsav polimer, amely szacharóz-allil-éterrel vagy pentaeritrollal térhálósított, ezeket általában karbomerként ismerik. Karbomereket hoznak forgalomba például Carbopol* néven különböző típusban. A legelőnyösebb típus a 934, 934P, 940, 941, 980, 981 és a 940 típus. Ezek a számok a molekulatömeget, valamint a karboxi-polimetilén-molekulák térhálósságát jelölik. Karbomereket ismertetnek a következő helyen: USP XXII, 1910-1912 (1990). Bár a fentiekben említett gélesítő szereket előnyösként jelöltük meg, más alkalmas ekvivalens tulajdonságu gélesítő szer is felhasználható, mint az a szakterületen jártas szakember számára ism~~rt~~t.

A találmány szerinti készítmények egy további előnyös kiviteli formájánál a vizes gél/készítményhez még poli(vinil-pirrolidont) is adagolunk a mikronizált retinoid, különösen tretinoin kristály növekedésének meggátlására. Általában 0,1-1%, előnyösen 0,3% poli(vinil-pirrolidont) alkalmazunk a készítmény teljes tömegére számolva. További adalékként még 5-20 tömeg% mennyiségben hidroxipropil- β -ciklodextrint (HPBCD) is adagolhatunk a készítményhez annak érdekében, hogy növeljük a retinoid hozzáférhetőségét a bőrhöz, valamint csökkentsük az irritációt.

A megfelelően gélesedő készítmény biztosítása érdekében a savas tulajdonságú karbomer komponenst bázis adagolásával semlegesítjük és így biztosítjuk a gél megfelelő tartását. Egy előnyös kiviteli módnál olyan mennyiségű bázist adagolunk a karbomerrel tartalmazó vizes gél/készítményhez, hogy a pH értéke 4-7, különösen előnyösen 4,5-5,5 közötti érték legyen. Bármilyen alkalmas bázis alkalmazható a vizes gél pH értékének növelésére, a találmány szerinti készítményekben különösen előnyösen nátrium-hidroxidot vagy trietanol-amint alkalmazunk. A nátrium-hidroxid vagy trietanol-amin mennyisége függ a felhasznált karbomer mennyiségétől. Általában a tiszta nátrium-hidroxidot 0,1-0,6 tömeg%-ban alkalmazzuk, e mennyiség felhasználásával a gél/készítmény pH értéke 4-7, előnyösen 4,5-5,5 közötti érték lesz. A nátrium-hidroxidot a vizes gél/készítménybe előnyösen 10%-os vizes oldat formájában adagoljuk a kezelhetőség és a könnyű elkeverhetőség érdekében.

A találmány szerinti vizes gél/készítményeknél előnyösen kiküszöböljük a vízben oldható alkoholok, így például

izopropil-alkohol vagy etanol alkalmazását és ezáltal elkerülhető az ilyen alkoholok esetleges káros hatása, így például a bőr kedvezőtlen kiszáradása. Míg a benzil-alkohol az alkalmazott 0,5-2 tömeg% mennyiségben előnyös antimikrobás hatású konzerváló anyag, szolubilizáló hatású alkoholként ez nem jön számításba megkülönböztetve a vízben oldható alkil-alkoholoktól, így például az izopropanoltól vagy etanoltól, amelyek a retinoid hatóanyagokra szolubilizáló hatásúak. A találmány szerinti vizes gél hordozóanyag a mikronizált retinoidot előnyösen diszperzió és nem oldat formájában tartalmazza.

A mikronizált retinoid és/vagy tretinoin részecskék alkalmazása igen fontos jellemzője a találmány szerinti megoldásnak. A mikronizált retinoid részecskék alkalmazása lehetővé teszi a szolubilizáló alkoholt, így például vízben oldható rövid szénláncu alkil-alkoholt nem tartalmazó vizes gél hordozó alkalmazását és így biztosítja a bőrön a retinoid topikális hozzáférhetőségét és penetrációját egyébként nem elérhető mennyiségben. Az "extrém finom" mikronizált részecskék a retinoid jó penetrációját biztosítják a bőrbe anélkül, hogy a bőrön szignifikáns mennyiségű retinoid haldna át.

A találmány szerinti retinoidot tartalmazó gyógyszerkészítményekben más egyéb aktív hatóanyag is alkalmazható. Így például a retinoid kombinálható más egyéb acne elleni készítményekkel, így például a következőkkel: antibakteriális eritromicin, tetraciklin, minociklin, ofloxacin és nátrium-szulfacetamid; gomba elleni szerek, így például: mikonazol, torkonazol, ketokonazol, ekonazol, flukonazol és klotrimazol;

kortikoszteroidok, így például triamcin, betametazon, és klobetazol; valamint más egyéb hatóanyagok, így például kén, antralin, azelánsav, α -hidroxi-savak, benzil-peroxid, valamint bőr növekedési faktorok; a fentiek sói és származékai, valamint bármely előzőekben felsorolt hatóanyag kombinációja.

Mint az a következőkben ismertetésre kerülő példákban és azok értékeléséből kiderül, a találmány szerinti vizes gél-készítmények, amelyek mikronizált tretionin részecskéket tartalmaznak diszpergált formában, a humán bőrön való topikális alkalmazásnál a tretinoin megnövekedett terápiás hatásosságát biztosítják. Ez az eredmény igen váratlan és meglepő a technika állásának ismeretében, amely szerint a retinoid topikális készítményei a hatóanyag oldására fókuszálódtak. A találmány szerinti megoldásunk meglepően kiváló topikális penetrációját biztosítja a retinoidnak vizes diszperzió formájában felvive, ugyanakkor csökkenti a káros mellékhatásokat, így például az irritációt és így növeli a találmány szerinti készítmény terápiás indexét a technika állása szerint ismert retinoid készítményekhez viszonyítva.

A találmány szerinti megoldást részletesebben példákkal illusztráljuk. Ezen példákkal azonban nem kívánjuk oltalmi körünket korlátozni, ezek csak a találmány jobb megértését célozzák és bemutatják a találmány szerinti készítmények előállítását.

Példák

A következő példákban ismertetésre kerülő hatóanyagok, eljárások és műveletek megfelelnek az előzőekben leírtaknak. A példákban ismertetett eljárások különösen részletesen mutatják

be a különböző komponenseket és műveleteket. Mindazonáltal, a gyógyszerkészítmények előállítása terén a szakember számára ismert bármely egyéb eljárás, kiindulási anyag, reagens vagy adalékanyag szintén alkalmazható akkor is, ha az különösebb részletességgel a példákban nincs említve.

A példákban megadott százalékos értékek minden esetben tömeg%-ot jelentenek a készítmény teljes tömegére vonatkoztatva.

1. példa

Vizes gél-t állítunk elő 0,0001-0,1 tömeg% tretinoin tartalommal a következő előnyös konzerváló rendszer alkalmazásával.

Mikronizált tretinoin	0,0001-0,1%
Oktoxinol-13 (IGEPAL*CA-720)	0,2%
Szorbinsav	0,1%
Benzil-alkohol	1,0%
Dinátrium-edetát	0,05%
Aszkorbinsav	0,1%
Nátrium-metabiszulfid	0,2%
Karbomer (CARBOPOL 940)	1,5%
Nátrium-hidroxid	0,2%
Tisztított víz 100%-ig szükséges mennyiségben.	

A fenti 1. példa szerinti vizes gél/készítményt in vivo értékeltünk összehasonlítva az ismert alkoholos gél/készítménnyel. A kereskedelmi forgalomban beszerezhető alkoholos gél-készítmény 0,025 tömeg% vagy 0,01 tömeg% tretinoint (A vitaminsav) tartalmaz, butilezett hidroxitoluol, hidroxipropil-

-cellulóz és alkohol komponensekkel együtt. Ezt a gél készítményt alkalmaztuk a további példánkban is és "összehasonlító gélkészítményként" jelöljük. A találmány szerinti vizes gélkészítmény, valamint az ismert alkoholos gélkészítmény összehasonlítását a 4 487 782 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban, valamint a következő irodalmi helyen ismertetett vizsgálati előírás szerint végeztük: (Mezick és társai, Topical and Systemic Effects on Horn-Filled Utriculus Size in the Rhino Mouse. A Model to Quantify "Antikeratinizing" Effects of Retinoids", Journal of Investigative Dermatology, 83:110-113 (1984)).

A következőkben összafoglalásra kerülő vizsgálati eredményekben az ED₅₀ érték a hatásosságra (utriculus 50%-os csökkenése); az ID₅₀ érték az irritáció mértékére (a maximális erythema érték (3) 50%-os csökkenése); a rel. hatásosságra és az F.L. érték a fiduciális határra utal.

**Utriculus redukció Rhino egereknél
Alkoholos gél (összehasonlító)**

Dózis	Utriculus %		Rel.hatásosság (95% F.L.)
	Redukció	ED ₅₀	
0,0001	6,5		
0,001	21,1	0,008	1
0,01	55,2		
0,05	69,5		

1. példa szerinti vizes gélkészítmény

Dózis	Utriculus % Redukció	ED ₅₀	Rel.hatásosság (95% F.L.)
0,0001	18,1		
0,001	31,6	0,006	1,7 (1,2, 2,6)
0,01	53,9		
0,05	69,1		

Bőrirritáció nyulaknál

Alkoholos gél (összehasonlító)

Dózis	Eritéma mérték	ID ₅₀	Rel.hatásosság (95% F.L.)
0,001	0,5		
0,01	1,3	0,007	1
0,05	2,8		

1. példa szerinti vizes gélkészítmény

Dózis	Eritéma mérték	ID ₅₀	Rel.hatásosság (95% F.L.)
0,01	0,6		
0,05	1,1	0,1	0,09 (0,5, 0,16)
0,1	1,6		

A fenti adatokból látható, hogy az 1. példa szerinti vizes gélkészítmény hatásosabb az utriculus redukciójában az összehasonlító alkoholos gélhez hasonlítva, mint azt az alacsonyabb ED₅₀ értékeke demonstrálják, és kevésbé irritáló a nyulak bőrére, mint az a vizes gélek esetében a nagyobb elviselhető dózis mutatja (ID₅₀). A terápiás index a találmány szerinti vizes gél esetében (ID₅₀/ED₅₀, T.I.) $0,10/0,006=17$, míg az összehasonlító alkoholos gél esetében $0,07/0,08=1$.

2. példa

Tretinoin	0,025%
Oktoxinol-13 (IGEPAL*CA-720)	0,2%
Szorbinsav	0,1%
Benzil-alkohol	1,0%
Dinátrium-edetát	0,05%
α -tokoferol	0,04%
Karbomer (CARBOPOL 940)	1,5%
Nátrium-hidroxid	0,2%
Tisztított víz 100%-ig szükséges mennyiségben.	

A fenti készítményt in vitro vizsgáltuk a humán bőrbe való penetrációt illetően. Az in vitro bőr permeáció vizsgálatára mind a vizes, mind az alkoholos gél/készítmények esetében a következő eljárást alkalmaztuk: humán bőr mintákat -70°C hőmérsékleten fagyasztva tároltunk felhasználásig. Ezt megelőzően 30 perccel a mintákat szobahőmérsékletre hagytuk felmelegedni, majd normál sóoldattal leöblítettük. A bőrmintákat megfelelő méretű darabokra vágtuk, megmértük, 1 mm vastagságú filmréteget vittünk fel rájuk, majd a mintákat megmértük. A bőrmintákat ezután diffúziós cellába építettük be (módosított Franz diffúziós cellák, 9 mm nyílás, 10 ml térfogat), amelyeket először receptor médiummal (10% HPBCD vízben) megtöltöttünk. A vizsgálat befejezése után (24 óra) mintát vettünk a receptor médiumból. A felesleges készítményt a bőrfelületről acetonnal mártott Kim-Wipe alkalmazásával letöröltük, a bőrfelületet kétszer vízzel és egyszer acetonnal lemostuk és minden mosás után a bőrfelületet Kim-Wipe-al letöröltük. A bőrmintákat

ezután lombikba helyeztük és a tretionint kiextraháltuk.

A bőrminták extrahálásához metanol/etil-acetát=1/1 elegyet alkalmaztunk, amely még 0,5% BHT-t is tartalmazott. A mintákat ezután 45 percen át ultrahanggal kezeltük és az extraktum egy részét HPLC-vel vizsgáltuk.

Az in vitro bőr permeációs in vitro vizsgálatok eredményeit a következő táblázatban foglaljuk össze, a vizsgálatoknál a 2. példa szerinti készítményt hasonlítottuk össze alkoholos gél/készítménnyel és két másik összehasonlító készítménnyel, amely megegyezik a 2. példa szerinti készítménnyel azzal az eltéréssel, hogy nem tartalmazott felületaktív anyagot, illetve a mikronizált tretinoin részecskéket nem mikronizált részecskékkel helyettesítettük.

Készítmény	A bőrben lévő mennyiség	A bőrön keresztül áthatolt mennyiség
Alkoholos gél (összehasonlító)	18±2 mcg	0,4 mcg
2. példa szerinti vizes gél	30± 1 mcg	0,0 mcg (kimutathatósági határ alatt)
2. példa szerinti vizes gél felületaktív anyag nélkül	9,3± 2 mcg	0,0 mcg
2. példa szerinti vizes gél nem mikronizált tretinoin részecskékkel	18± 2 mcg	0,0 mcg

A találmány szerinti tretinoint tartalmazó vizes gél-készítményből a tretinoin a humán bőr felső rétegében felszabadul, de kimutatható mennyiség nem vándorol át a bőrön. A

találmány szerinti vizes gél/készítményekből így a tretionin a bőrben jobban szorvadává válik, mint a kereskedelmi forgalomban beszerezhető alkoholos gélekből anélkül, hogy felesleges mennyiségű hatóanyag jutna keresztül a bőrön és anélkül hogy irritációt okozna.

A találmány szerinti vizes gél/készítmények, amelyek nem tartalmaznak felületaktív anyagot, vagy amelyek nagy szemcséjű, nem mikronizált tretinoin részecskéket tartalmaznak, csökkent bőr-permeációs tulajdonságot mutatnak, ez az érték háromszor, illetve kétszer rosszabb mint az összehasonlító találmány szerinti készítményé. Ezek az eredmények azt mutatják, hogy a felületaktív anyagok, valamint a mikronizált tretinoin részecskék alkalmazása hozzájárul a találmány szerinti készítmények esetében a tretinoin bőrbe való bejutásának meglepő növekedéséhez.

3. példa

0,0001-0,1% mennyiségű mikronizált tretinoint tartalmazó vizes gél/készítményt állítunk elő poli(vinil-pirrolidonnal) a következő összetétel szerint:

Mikronizált tretinoin	0,0001-0,1%
Oktoxinol-13 (IGEPAL*CA-720)	0,2%
Metil-paraben	0,18%
Popil-paraben	0,02%
Benzil-alkohol	1,0%
Dinátrium-edetát	0,05%
Aszkorbinsav	0,1%
poli(vinil-pirrolidon)	0,3%
Karbomer (CARBOPOL*934)	1,5%

Nátrium-hidroxid 0,16%

Tisztított víz 100%-ig szükséges mennyiségben.

A készítmény kiértékelése:

Urticulus redukció Rhino egereknél
Alkoholos gél (összehasonlító)

Dózis	Utriculus %		Rel.hatásosság (95% F.L.)
	Redukció	ED ₅₀	
0,0001	12,0		
0,001	28,5	0,004	1
0,01	64,4		
0,05	77,1		

3. példa szerinti alkoholos gél

Dózis	Utriculus %		Rel.hatásosság (95% F.L.)
	Redukció	ED ₅₀	
0,0001	7,9		
0,001	31,6	0,004	0,9 (0,7, 1,1)
0,01	59,6		
0,05	76,5		

Bőrirritáció nyulaknál

Alkoholos gél (összehasonlító)

Dózis	Eritéma	ID ₅₀	Rel.hatásosság
	Osztály		(95% F.L.)
0,001	0,1		
0,01	0,9	0,01	1
0,05	2,6		

3. példa szerinti vizes gél/készítmény

Dózis	Eritéma Osztály	ID ₅₀	Rel.hatásosság (95% F.L.)
0,001	0		
0,01	0,3	0,06	0,3 (0,1, 0,7)
0,05	1,9		

A fenti eredményekből látható, hogy a találmány szerinti vizes gél/készítmény hatásossága azonos az alkoholos gél készítményével az utriculus redukciójában, de sokkal kevésbé irritáló hatásu a nyúl bőrére (vizes gél esetében T.U.=15, alkoholos gél esetében T.I.=2,5).

4. példa

Mikronizált tretinoin	0,0001-0,1%
Oktoxinol-13 (IGEPAL*CA-720)	0,2%
Dinátrium-edetát	0,02%
Aszkorbinsav	0,1%
Imidurea (GERMALL* 115)	0,4%
Poli(vinil-pirrolidon)	0,3%
Hidroxi-propil-béta-ciklodextrin	10,0%
Karbomer (CARBOPOL* 940)	1,5%
Nátrium-hidroxid	0,18%
Tisztított víz 100%-ig szükséges mennyiségben.	

A készítmény kiértékelése:

Utriculus redukció Rhino egereknél
Alkoholos gél (összehasonlító)

Dózis	Utriculus %		Rel.hatásosság (95% F.L.)
	Redukció	ED ₅₀	
0,0001	12,7		
0,001	26,6	0,004	1
0,01	63,9		
0,05	76,2		

4. példa szerinti alkoholos gél

Dózis	Utriculus %		Rel.hatásosság (95% F.L.)
	Redukció	ED ₅₀	
0,0001	12,5		
0,001	23,2	0,005	0,9 (0,6, 1,4)
0,01	64,8		
0,05	75,0		

Bőrirritáció nyulaknál

Alkoholos gél (összehasonlító)

Dózis	Eritéma		Rel.hatásosság (95% F.L.)
	Osztály	ID ₅₀	
0,001	0,1		
0,01	0,9	0,01	1
0,05	2,6		

4. példa szerinti vizes gél/készítmény

Dózis	Eritéma		Rel.hatásosság (95% F.L.)
	Osztály	ID ₅₀	
0,001	0		
0,01	0,3	0,12	0,2 (0,08, 0,5)
0,1	1,6		

A fenti vizes gél/készítmény ugyanolyan hatásos, mint az alkoholos gél/készítmény az utriculus redukciójára, de a nyúl bőrére sokkal kevésbé irritáló hatásu (vizes gél T.I.=24, alkoholos gél/készítmény T.I.=2,5).

5. példa

Mikronizált tretinoin	0,0001-0,5%
Oktoxinol-13 (IGEPAL*CA-720)	0,2%
Szorbinsav, NF	0,1%
Benzil-alkohol, NF	1,0%
Dinátrium-edetát, NF	0,05%

Citromsav	0,1%
Butilezett hidrox-toluén, NF	0,05%
Karbomer (CARBOPOL* 940),NF	1,5%
Nátrium-hidroxid, USP	0,2%
Tisztított víz 100%-ig szükséges mennyiségben.	

A fenti összetételű vizes gélkészítmény várhatóan ugyanolyan előnyös tulajdonságokkal rendelkezik, mint az előzőekben ismerttetett és kiértékelt készítmények.

A fenti vizsgálati eredmények azt mutatják, hogy a találmány szerinti készítmények esetében növekszik a hatásos terápiás index, azaz az ID_{50}/ED_{50} érték a retinoid hatóanyagok, különösen a tretinoin bőrön való topikális alkalmazásakor. A megnövekedett terápiás indexet az biztosítja, hogy nagyobb hatóanyag mennyiség tartozik az irritációs küszöbértékhez (ID_{50}) és kisebb hatóanyag mennyiséggel biztosítható a hatásos küszöbérték (ED_{50}).

A találmány oltalmi köre nem korlátozódik a leírásra és a példákra és a találmány lényegétől nem eltérő módosítások szintén a találmány oltalmi körébe tartoznak. Így például a találmány szerinti készítményeket a fentiekben említett területektől eltérő területeken is alkalmazhatjuk.

A találmány szerinti készítményeket és azok gyógyászati vagy gyógyszerészeti alkalmazását bármely ismert klinikai, gyógyászati és gyógyszerészeti eljárás és technika szerint végezhetjük, amelyek jelenleg a szakemberek számára ismertek. Ily módon ezek bármilyen, a találmány lényegétől nem eltérő módosítása is a találmány oltalmi körébe tartozik.

Szabadalmi igénypontok

1. Tretinoint tartalmazó, a tretinoin bőrön való topikális alkalmazására alkalmas gyógyszerkészítmény **azzal jellemezve**, hogy a következőket tartalmazza: mikronizált tretinoin részecskék gyógyászatilag hatásos mennyiségben; felületaktív anyag olyan mennyiségben, amely növeli a tretinoin bőrbe való penetrációját; konzerválónyag; gélesítő anyag, amely elegendő a vizes gél fenntartására; víz 100%-ig szükséges mennyiségben.

2. A tretinoin bőrön való topikális alkalmazására alkalmas tretinoint tartalmazó vizes gélkészítmény, **azzal jellemezve**, hogy a következőket tartalmazza: 0,001-0,5 tömeg% mikronizált tretinoin részecske; 0,01-1 tömeg% felületaktív anyag; 0,05-2 tömeg% konzerváló anyag; 0,01-0,3 tömeg% antioxidáns; 1-2 tömeg% gélesítő szer, elegendő bázis a pH=4-7 intervallum biztosítására; 100%-ig szükséges mennyiségben víz.

3. Az 1. igénypont szerinti vizes gélkészítmény, **azzal jellemezve**, hogy felületaktív anyagként valamely következő anyagot tartalmaz: oktoxinol, polietilén-glikol, gliceril sztearát, vagy nonoxinol.

4. Az 1. igénypont szerinti vizes gélkészítmény, **azzal jellemezve**, hogy konzerváló anyagként valamely következő anyagot tartalmaz: benzil-alkohol, szorbinsav, parabens, imid-karbamid vagy ezek keveréke.

5. Az 1. igénypont szerinti vizes gélkészítmény, **azzal jellemezve**, hogy gélesítő szerként valamely következő anyagot tartalmazza: szacharóz allil-éterével vagy pentaeritrollal térhálósított akrilsav polimer vagy poloxamer.

6. Az 1. igénypont szerinti vizes gélkészítmény, **azzal jellemezve**, hogy a mikronizált tretinoin részecskék legalább 90%-a 1-30 μm közötti méretű.

7. Az 1. igénypont szerinti vizes gélkészítmény, **azzal jellemezve**, hogy a mikronizált tretinoin részecskék átlagos szemcsemérete 1-10 μm közötti érték.

8. Az 1. igénypont szerinti vizes gélkészítmény, **azzal jellemezve**, hogy még poli(vinil-pirrolidont) is tartalmaz a mikronizált tretinoin kristály növekedésének gátlására.

9. A 2. igénypont szerinti vizes gélkészítmény, **azzal jellemezve**, hogy a mikronizált tretinoin 0,05-0,2 tömeg%-ben tartalmazza.

10. A 2. igénypont szerinti vizes gélkészítmény, **azzal jellemezve**, hogy a felületaktív anyagot 0,01-0,5 tömeg%-ban tartalmazza.

11. Az 1. igénypont szerinti vizes gélkészítmény, **azzal jellemezve**, hogy még kelátképző szert is tartalmaz.

12. Az 1. igénypont szerinti vizes gélkészítmény, **azzal jellemezve**, hogy még hidroxipropil- β -ciklodextrint is tartalmaz.

13. A 2. igénypont szerinti vizes gélkészítmény, **azzal jellemezve**, hogy a pH=4-7 intervallum beállításához nátrium-hidroxidot vagy trietanol-amint alkalmazunk.

14. Az 1. igénypont szerinti vizes gélkészítmény, **azzal jellemezve**, hogy a pH=4,5-5,5 tartomány beállításához 0,1-0,6 tömeg% nátrium-hidroxidot adagolunk.

15. A 2. igénypont szerinti vizes gélkészítmény, **azzal jellemezve**, hogy antioxidánsként valamely következő anyagot



tartalmaz: α -tokoferol, butilezett hidrox-toluol, butilezett hidrox-anizol, vagy aszkorbinsav.

16. Az 1. igénypont szerinti vizes gélkészítmény, **azzal jellemezve**, hogy vízben oldható rövid szénláncu alkil-alkoholt nem tartalmaz.

17. Eljárás a tretinoin terápiás hatásosságának fokozására bőrön történő topikális alkalmazásnál, **azzal jellemezve**, hogy a bőr kivánt ehylére mikronizált tretinoint viszünk fel vizes gél hordozóban.

18. Eljárás a tretinoin terápiás hatásosságának növelésére a bőrön való topikális alkalmazásnál, **azzal jellemezve**, hogy a kivánt helyre mikronizált tretinoint viszünk fel valamely 1. igénypont szerinti vizes gélkészítmény formájában.

19. A 18. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy olyan vizes gélkészítményt alkalmazunk, amely nem tartalmaz vízben oldható rövid szénláncu alkil-alkoholt.

20. Eljárás a bőrön topikálisan adagolt tretinoin bőrbe való penetrációjának növelésére, **azzal jellemezve**, hogy a mikronizált tretinoint az 1. igénypont szerinti vizes gélkészítménnyé alakítjuk, és a kapott vizes gélkészítményt a beteg bőrre visszük fel.

21. Eljárás a tretinoin topikális alkalmazásával kapcsolatos irritáció csökkentésére, **azzal jellemezve**, hogy a mikronizált tretinoint az 1. igénypont szerinti vizes gélkészítménnyé alakítjuk, és a kapott vizes gélkészítményt a beteg bőrre visszük fel.

22. Retinoidot tartalmazó vizes gélkészítmény retinoid bőrön való topikális alkalmazására, **azzal jellemezve**, hogy a

következőket tartalmazza: mikronizált retinoid részecskék gyógyászatiilag hatásos mennyisége; felületaktív anyag olyan mennyiségben, amely növeli a retinoid bőrbe való penetrációját; egy konzerváló anyag; egy gélesítő szer, olyan mennyiségben, amely biztosítja a vizes gél megtartását és víz 100%-ig szükséges mennyiségben.

23. Retinoidot tartalmazó vizes gélkészítmény retinoid bőrön való topikális alkalmazására, **azzal jellemezve**, hogy a következőket tartalmazza: 0,001-0,5 tömeg% mikronizált retinoin részecske; 0,01-1 tömeg% felületaktív anyag; 0,05-2 tömeg% konzerváló anyag; 0,01-0,3 tömeg% antioxidáns; 1-2 tömeg% gélesítő szer, elegendő bázis a pH=4-7 intervallum biztosítására; 100%-ig szükséges mennyiségben víz.

24. A 22. igénypont szerinti vizes gélkészítmény, **azzal jellemezve**, hogy felületaktív anyagként a következőket tartalmazza: oktoxinol, polietilénglikol, gliceril-sztearát és nonoxinol.

25. A 22. igénypont szerinti vizes gélkészítmény, **azzal jellemezve**, hogy a mikronizált retinoid részecskék legalább 90%-a 1-30 μm közötti méretű.

26. A 22. igénypont szerinti vizes gélkészítmény, **azzal jellemezve**, hogy a mikronizált retinoid részecskék átlagos szemcsemérete 1-10 μm közötti érték.

27. A 22. igénypont szerinti vizes gélkészítmény, **azzal jellemezve**, hogy még kelátképző szert is tartalmaz.

28. A 23. igénypont szerinti vizes gélkészítmény, **azzal jellemezve**, hogy kelátképző szerként dinátrium-edetátot vagy citromsavat tartalmaz.

29. Eljárás a retinoid terápiás hatásosságának növelésére
a bőrön való topikális alkalmazásnál, **azzal jellemezve**, hogy ~~a~~
bőr kívánt helyére mikronizált retinoidot viszünk fel vizes ~~el~~
hordozóban.

30. A 29. igénypont szerinti eljárás **azzal jellemezve**,
hogy olyan vizes gél hordozót alkalmazunk, amely vízben olda ~~tó~~
rövid szénláncu alkil-alkoholt nem tartalmaz.

A meghatalmazott:

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegyroda Kft.
11.
[Handwritten signature]

Kapz nélkül

Szimon