



NORGE

(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **311066**

(13) **B1**

(51) Int Cl⁷ A 61 K 7/48

Patentstyret

(21) Søknadsnr	19955193	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	1994.07.01. PCT/NL94/00151
(22) Inng. dag	1995.12.20	(85) Videreføringsdag	1995.12.20
(24) Løpedag	1994.07.01	(30) Prioritet	1993.07.01. EP. 93201931
(41) Alm. tilgj.	1996.02.08		
(45) Meddelt dato	2001.10.08		

(71) Patenthaver	Yamanouchi Europe BV, Postbus 108, NL-2350 AC Leiderdorp, NL
(72) Oppfinner	Tom de Vringer, Zoetermeer, NL Antoon van Harrewijn, Delft, NL Aart Muehlenbruch, Haarlem, NL
(74) Fullmektig	Bryns Zacco AS, 0106 Oslo

(54) **Benevnelse** **Stabile, topiske retinoidpreparater og anvendelse derav**

(56) **Anførte publikasjoner** EP A 393904, US 5043356, WO 9014833, EP A 481725, US 4532133

(57) **Sammendrag** Preparater omfattende et retinoid i en vandig bærer, inneholdende minst et krystalliseringshindrende og stabiliserende middel. Dette midlet er valgt fra gruppen av ikke-ioniske overflateaktive midler.

Foreliggende oppfinnelse vedrører vandige farmasøytiske og kosmetiske preparater, som omfatter et retionid, for topisk påføring på huden. Oppfinnelsen angår også anvendelse av et slikt preparat.

- 5 Det er kjent topiske preparater som omfatter et retinoid i en vandig bærer. Vitamin A syre eller retinsyre, IUPAC-navn 3,7-dimetyl-9-(2,6,6-trimetyl-1-cykloheksen-1-yl)-2,4,6,8-nonatetraensyre, har blitt benyttet topisk for behandling av acne vulgaris og nyelig også for behandling av aldrende hud. Den naturlig forekommende formen er all-transforbindelsen eller tretinoin, men cis-forbindelser er også kjent. 13-cis forbindelsen
10 eller isotretinoin er også benyttet som et keratolytisk middel. Begge isomerer og derivater derav, slik som salter, estere og amider, og strukturelle analoger slik som etretinat, tilhører gruppen av retinoider.

WO 90/14833 (Bazzano) beskriver et stabilt, vandig preparat for topisk påføring på
15 huden, omfattende et retinoid. Et slikt preparat kan også omfatte 0,1-20 vekt-% av et oppløseliggjørende middel (etanol) og et overflateaktivt middel, hvor sistnevnte bestanddel tilsettes for å ha den dobbelte nyttevirkning av å hjelpe opprettholdelse av den aktive bestanddelen i ensartet suspensjon i formuleringen samtidig som biotilgjengeligheten av den aktive bestanddel forøkes.

20 Preparatenes stabilitet er imidlertid fremdeles temmelig begrenset: tabell II i det etterfølgende angir den prosentvise dekomponering av tretinoin i 7 formuleringer, idet den prosentvise verdi varierer fra 3 til 13 % etter 10 måneders lagring. Videre viser alle eksemplene preparater som omfatter en vesentlig mengde av det oppløseliggjørende
25 midlet etanol. Det er således forventet at nevnte preparater på grunn av tilstedeværelsen av nevnte oppløseliggjørende middel fremdeles forårsaker irritasjon og inflammasjon av huden.

EP-A-393904 (Maxam) beskriver en vannbasert, alkohol-, olje- og fettfri formulering
30 omfattende tretinoin i en ikke fullstendig solvatert form, et geleringsmiddel og et proteinholdig materiale for stabilisering av geleringsmidlet. Formuleringen kan ytterligere omfatte en eller flere av et oksydasjonsmiddel, et preservativ og glyserin. Et overflateaktivt middel, som i valgsitasjon ikke synes å være kritisk, kan også inkorporeres i formuleringen for å gi god dispergering av den aktive bestanddelen og for å fremme inn-
35 tregning i huden. Preparatene angis å være fysikalsk og kjemisk stabile. Det er imidlertid velkjent at proteinholdige materialer slik som proteiner, polypeptider, peptider, aminosyrer og mucopolysakkarider som nevnt i referansen, er tilbøyelige til å bli utsatt

for mikrobielt angrep og/eller kjemisk nedbrytning, spesielt i vandige bærere. Stabiliseringseffekten som utøves av nevnte materialer vil derfor være begrenset.

5 Det skal også vises til US-A-4.033.913 og US-A-4.532.133 som begge beskriver preparater omfattende vitamin-A alkoholestere for anvendelser slik som høypotente vitaminpreparater og additiver i dyrefôr.

Preparatene ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter forbindelser avledet fra vitamin-A syre og fremgår ikke fra noen av de ovenfor angitte referanser.

10

Retinoider er uoppløselige eller høyst meget tungt oppløselige i vann, men lett oppløselige i f.eks etanol. Retinoidholdige preparater har derfor mest effektivt blitt påført ved bruk av et alkoholholdig oppløsningsmiddelsystem som i seg selv forårsaker en ubehagelig brennende følelse. Denne følelsen forsterkes ved påføring på hud som på 15 forhånd har blitt eller samtidig blir behandlet med retinsyre. Det ble generelt funnet at kremformuleringer var mer akseptable for pasienter, men de ble funnet å ha andre ulemper slik som en redusert klinisk effektivitet sammenlignet med alkoholiske preparater inneholdende samme mengde retinsyre og noen ganger en komedogeneffekt på grunn av fett og oljer, benyttet i formuleringene. Vandige retinsyrepreparater som ikke 20 inneholder noe alkohol og ingen fetter har ikke vist seg å være særlig klinisk effektive på grunn av at den aktive bestanddelen ikke er oppløst og således ikke tilgjengelig for utøvelse av den ønskede virkning.

Det er således et behov for et preparat som omfatter et retinoid, hvilket preparat: 25 er kjemisk og fysikalsk stabilt; ikke inneholder alkohol; og er klinisk i det minste så effektivt som et tidligere kjent preparat, inneholdende nevnte retinoid i en alkoholisk bærer.

30 Preparat for topisk påføring på huden, kjennetegnet ved at det innbefatter 0,001 til 0,5 vekt-% av et retinoid i en vandig bærer, hvor den vandige bæreren ytterligere innbefatter opptil 5 vekt-% av et organisk oppløsningsmiddel, og 0,5 til 20 vekt-% av minst ett ikke-ionisk overflateaktivt middel, hvor det ikke-ioniske overflateaktive midlet er et krystalliseringshindrende og stabiliserende middel for nevnte retinoid og er valgt fra:

- 35 a. polyoksyetylenmonofettalkoholere,
b. polyoksyetylen glycerylfettsyretrester,
c. etylenoksyd/propylenoksyd-blokkopolymerer.

Foretrukne og fordelaktige trekk ved dette preparatet fremgår fra de medfølgende krav 2-8.

- 5 Videre er det ifølge oppfinnelsen tilveiebragt anvendelse av 0,5 til 20 vekt-% av et ikke-ionisk overflateaktivt middel for hindring av krystallisering av og stabilisering av 0,001 til 0,5 vekt-% av et retonioid i et preparat for topisk påføring på huden, hvor preparatet innbefatter retinoidet i en vandig bærer, idet den vandige bæreren ytterligere innbefatter opptil 5 vekt-% av et organisk oppløsningsmiddel.

10

Foretrukne og fordelaktige trekk ved denne anvendelsen fremgår fra de medfølgende krav 10-14.

- Meget egnede representativer for ovennevnte ikke-ioniske overflateaktive midler er
15 polyoksyetylen (4) monolauryleter, polyoksyetylen (25) glyserintrioleat og en flytende etylenoksyd/propylenoksyd-blokk kopolymer inneholdende 40 % etylenoksyd og 60 % propylenoksyd og med en molekylvekt i området 2000-3000 (Synperonic PE/L44®) respektivt.

- 20 I en ytterligere fordelaktig utførelse omfatter et preparat ifølge foreliggende oppfinnelse et ytterligere ikke-ionisk overflateaktivt middel valgt fra gruppen av polyoksyetylen-glyserinfettsyremonoestere slik som polyoksyetylen (15) glyserinmonolaurat.

- Det har blitt funnet at tilsetningen av minst et krystalliseringshindrende og stabiliserende
25 middel til preparater som omfatter et retinoid i en vandig bærer med en pH-verdi mellom 3 og 7, overraskende leder til en forbedring av den kjemiske stabiliteten til den aktive bestanddelen. Dette har spesielt blitt vist for preparater som omfatter et retinoid og en polyoksyetylenmonoeter i en vandig bærer, både ved lagring ved forhøyede temperaturer i flere måneder og ved lagring ved omgivelsesbetingelser i minst 18 måneder.

30

- Ved mikroskopisk bedømmelse av foreliggende preparater har det ikke blitt observert
noen krystaller av den aktive bestanddelen, heller ikke etter lagring i mer enn 1 år ved
romtemperatur. For å øke tilgjengeligheten av den aktive bestanddelen og således dens
kliniske effektivitet, måtte et organisk oppløsningsmiddel slik som en enverdig C₁-C₃-
35 alkanol og spesielt etanol og/eller isopropylalkohol, inkorporeres i tidligere kjente
preparater omfattende retinsyre. I foreliggende preparater er ingen vesentlige mengder av
slikt organisk oppløsningsmiddel nødvendig; det er tilstede i en mengde på opptil 5 vekt-

%, fortrinnsvis opptil 1 vekt-% og mer foretrukket i en mengde på 0-01 vekt-%. En fordel ved foreliggende preparater er at den ekstreme tørkeeffekten på huden, på grunn av bruk av relativt store mengder organiske oppløsningsmidler i tidligere kjente preparater, har blitt unngått. Videre forårsaker vannbaserte preparater ikke noe problem
5 hva angår miljømessige og sikkerhetsmessige aspekter.

Foreliggende preparater omfatter en topisk effektiv mengde av et retinoid og kan på vellykket måte benyttes for topisk behandling av acne vulgaris og av aldrende hud. Andre topisk effektive legemidler som kan forbedre den terapeutiske effekten til retinoidet, kan
10 imidlertid inkorporeres uten noen negativ effekt på stabiliteten eller den kliniske effektiviteten. Eksempler på slike legemidler er kortikosteroider og antibiotika. Vannoppløselige antibiotika slik som klindamycinfosfat eller saltsyreaddisjonssalter derav kan fortrinnsvis benyttes. Kombinasjonsproduktene av retinsyre og klindamycinfosfat ifølge oppfinnelsen har vist seg å være spesielt egnet for de blandede formene av acne
15 vulgaris: komedonisk acne med mild til moderat inflammasjon. For denne indikasjonen foreskrives vanligvis enten et topisk antibiotikaholdig preparat eller et topisk tretinoinholdig preparat. Påføring en gang om dagen av kombinasjonsproduktene ifølge oppfinnelsen er tilstrekkelig.

20 Konsentrasjonen av et retinoid i preparatet er som nevnt fra 0,001 til 0,5 vekt-%, og er fortrinnsvis fra 0,01 til 0,1 vekt-% og mest foretrukket fra 0,025 til 0,05 vekt-%.

Som tidligere nevnt er en fordelaktig gruppe av ikke-ioniske overflateaktive midler polyetylenmonoetere slik som polyoksyetylen (4) monolauryleter. Sistnevnte produkt er
25 også kjent under CTFA-navnet Laureth-4 og er tilgjengelig på markedet under varebetegnelse Brij 30[®], Volpo L4[®] og Simulsol P4[®].

En ytterligere fordelaktig gruppe av ikke-ioniske overflateaktive midler utgjøres av polyoksyetylenglyserylfettysyretrestrene slik som polyoksyetylen (25) glyseryltrioleat.
30 Sistnevnte produkt er tilgjengelig på markedet under varebetegnelse Tagat TO[®]. En annen fordelaktig gruppe av ikke-ioniske overflateaktive midler utgjøres av etylenoksyd-/propylenoksyd-blokk kopolymerene, og et eksempel på sistnevnte produkt er Synperonic PE/L44[®]. Når de ovenfor angitte produkter er inkorporert i et preparat ifølge foreliggende oppfinnelse gir de gode resultater med hensyn til stabilitet og på-
35 føringsevne.

Ytterligere forbedringer oppnås når det i tillegg til de ovennevnte ikke-ioniske overflateaktive midlene inkluderes et produkt valgt fra gruppen av polyoksyetylenglyserinfettsyremonoestere. En typisk representativ forbindelse her er polyoksyetylen (15) glyserinmonolaurat som er tilgjengelig under varebetegnelsen Glyserox L15®.

5

Mengden av de ikke-ioniske overflateaktive midlene som skal tilsettes til preparatene avhenger av mengden og typen av aktiv bestanddel(er) som benyttes, men varierer som nevnt fra 0,5 til 20 vekt-%, og er fortrinnsvis fra 1 til 10 vekt-% og mer foretrukket fra 2 til 5 vekt-%. Dersom en kombinasjon av polyoksyetylenmonoeter og en polyoksyetylen-glyserinmonoester anvendes så er molekylforholdet for disse forbindelsene mellom 10:1 og 1:1 (polyoksyetylenmonoeter:polyoksyetylenglyserinmonoester) og dersom kombinasjonen av leureth-4 og polyoksyetylen-(15)-glyserolmonolaurat velges er forholdet fortrinnsvis ca 2,5. Det er imidlertid også mulig å benytte en blanding av representativer fra hver gruppe av ikke-ioniske stoffer.

15

Viskositeten til den vandige bæreren kan økes ved tilsetning av viskositetsforøkende midler som er velkjent innen teknikken, nemlig cellulosederivater slik som hydroksypropylcellulose og polyakrylsyrer, slik som de som er tilgjengelig under det registrerte varemerket Carbopol.

20

Preparatenes pH-verdi justeres fortrinnsvis ved tilsetning av et fysiologisk akseptabelt buffermiddel til en pH-verdi mellom 3 og 7, men fortrinnsvis mellom 4,0 og 5,5.

Siden retinoidet er mottakelig overfor oksydasjon og resulterende dekomponering i et vandig medium inneholder foreliggende preparater eventuelt også en effektiv mengde av et eller flere antioksydasjonsmidler i en egnet konsentrasjon i forhold til den aktive bestanddel, slik som fra 0,01 til 4 vekt-% av preparatet. På grunn av ovennevnte kombinasjon av overflateaktive midler kan den effektive konsentrasjonen av antioksydasjonsmidlet (-midlene) i foreliggende preparater reduseres sammenlignet med tidligere kjente preparater som omfatter retinsyre.

30

Preparatene kan inneholde opptil 10 % av et bløtgjøringsmiddel eller antiirritasjonsmiddel som en ytterligere hjelp når det gjelder å lindre eventuelle tørkeeffekter på huden hvilket er en iboende egenskap hos den aktive bestanddel. Eksempler på nevnte bløtgjøringsmidler er C₁₂-C₂₂ fettalkoholer og fettsyreestere, silikonoljer og vegetabiliske oljer. Eksempler på antiirritasjonsmidler er naturlig fuktighetsgjørende faktor, fuktemidler, osv.

35

Foreliggende preparater kan ytterligere omfatte andre passende eksipienser, slik som sekvestreringsmidler, buffere og preservativer.

- 5 Preparatene fremstilles fortrinnsvis ifølge metoder som er kjent innen teknikken for fremstilling av preparater omfattende forbindelser som lett kan oksyderes i nærvær av lys og/eller oksygen. På grunn av den ovennevnte kombinasjon av overflateaktive midler behøver total utelukkelse av oksygen under fremstillingen av foreliggende preparater ikke være nødvendig.

10

I et klinisk forsøksstudium har det vist seg at et vandig preparat ifølge foreliggende oppfinnelse er i det minste like effektivt som et kommersielt tilgjengelig tidligere kjent preparat, omfattende retinsyre i en alkoholisk bærer.

- 15 Følgende eksempler illustrerer oppfinnelsen, idet alle prosentangivelser er beregnet på vekt med mindre annet er angitt.

EKSEMPLER

20 Eksempel 1

retinsyre	0,025 %
dinatriumedetat	0,10 %
butylhydroksytoluen	0,02 %
Carbopol® 980	1,0 %
laureth-4	2,0 %
trometamin	0,75 %
sitronsyremonohydrat	0,15 %
propylenglykol	7,5 %
metylhydroksybenzoat	0,1 %
vann til	100,0 %

- I. Carbopol ble tilsatt til en blanding av propylenglykol og vann.
- 25 II. Laureth-4 ble oppvarmet inntil 35-40°C, hvoretter butylhydroksytoluen, retinsyre og metylhydroksybenzoat ble tilsatt. Blandingen ble omrørt inntil fullstendig oppløsning av komponentene var oppnådd, under utelukkelse av oksygen og beskyttelse mot innvirkning av lys.

III. Sitronsyremonohydrat og trometamin ble oppløst i vann under omrøring og oppvarming inntil 50-60°C.

Fase II ble først tilsatt til fase I under omrøring og deretter ble fase III tilsatt, under beskyttelse overfor lys ved en temperatur på 50-60°C. Det hele ble satt under vakuum, omrørt, ytterligere anbragt under vakuum og til slutt avkjølt til temperaturen falt under 30°C. Nitrogen ble tilsatt og produktet ble fjernet fra salveblanderen.

Eksempel 2

retinsyre	0,025 %
clindamycinfosfat	1,20 %
dinatriumedetat	0,10 %
butylhydroksytoluen	0,02 %
Carbopol® 980	1,0 %
laureth-4	4,0 %
trometamin	0,75 %
sitronsyremonohydrat	0,15 %
propylenglykol	7,5 %
metylhydroksybenzoat	0,1 %
vann til	100,0 %

Gelen ble fremstilt ifølge prosedyren i eksempel 1; clindamycinfosfat ble oppløst i vann sammen med sitronsyremonohydrat og trometamin.

Eksempel 3

Eksempel 2 ble gjentatt, men nå ble det i stedet for 4 % Laureth-4 benyttet en blanding av 2 % Laureth-4 (polyoksyetylen (4) monolauryleter) og 2 % Glycerox L15® (polyoksyetylen (15) glyserinmonolaurat). Dette ga et like godt produkt med hensyn til stabilitet og påføringsevne.

Eksempel 4

Eksempel 2 ble gjentatt, men i stedet for 4 % Laureth-4 ble det benyttet 4 % av enten Synperonic PE/L44® eller Tagat TO®. Et like godt produkt hva angår stabilitet og påføringsevne ble oppnådd.

Eksempel 5

Et vilkårlig multisenter-forsøksstudium som dobbelt blindprøve i 40 pasienter med moderat til sterkt acne vulgaris, grad 3 eller høyere på scoringsskalaen ifølge Cook, ble utført for å sammenligne effektiviteten til et tidligere kjent preparat omfattende 0,025 vekt-% retinsyre i en alkoholisk gelbærer, og et preparat ifølge foreliggende oppfinnelse (den vandige gelen i eksempel 2).

Medikeringen ble påført en gang daglig om kvelden på acneslesjonene i en periode på 12 uker.

Begge behandlingsgrupper reagerte på terapien. Pasientene som ble behandlet med preparatet i eksempel 2 hadde en hurtigere reaksjon og antall inflammerte lesjoner etter 12 uker var betydelig lavere enn for pasientene behandlet med den alkoholiske retinsyregelen. Det viste seg at behandlingsgruppene var sammenlignbare med hensyn til de ikke-inflammerte lesjonene, skjønt det kunne fastslås en numerisk forskjell i favør av foreliggende preparat.

P a t e n t k r a v

1.

Preparat for topisk påføring på huden, k a r a k t e r i s e r t

5 v e d at det innbefatter 0,001 til 0,5 vekt-% av et retinoid i en vandig bærer, hvor den vandige bæreren ytterligere innbefatter opptil 5 vekt-% av et organisk oppløsningsmiddel, og 0,5 til 20 vekt-% av minst ett ikke-ionisk overflateaktivt middel, hvor det ikke-ioniske overflateaktive midlet er et krystalliseringshindrende og stabiliserende middel for nevnte retinoid og er valgt fra:

- 10 d. polyoksyetylenmonofettalkoholetere,
e. polyoksyetylen glycerylfettsyretrester,
f. etylenoksyd/propylenoksyd-blokkopolymerer.

2.

15 Preparat ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at det ikke-ioniske overflateaktive midlet er valgt fra:

- a. polyoksyetylen (4) monolauryleter,
b. polyoksyetylen (25) glyseryltrioleat,
c. en flytende etylenoksyd/propylenoksyd-blokk-kopolymer inneholdende 40 %
20 etylenoksyd og 60 % propylenoksyd og med en molekylvekt på 2000-3000
(Synperonic® PE/L44).

3.

Preparat ifølge hvilket krav 1 eller 2, k a r a k t e r i s e r t v e d

25 at det innbefatter et ytterligere ikke-ionisk overflateaktivt middel valgt fra gruppen av polyoksyetylen glyserinfettsyremonoestere.

4.

Preparat ifølge krav 3, k a r a k t e r i s e r t v e d at polyoksy-

30 etylen glyserinfettsyremonoesteren er polyoksyetylen (15) glyserinmonolaurat.

5.

Preparat ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvor 0-0,1 vekt-% av det organiske oppløsningsmidlet er tilstede.

6.
Preparat ifølge krav 5, k a r a k t e r i s e r t v e d at det organiske oppløsningsmidlet er en enverdig (C1-C3) alkanol.
- 5 7.
Preparat ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 5, k a r a k t e r i -
s e r t v e d at det ytterligere inneholder et antibiotikum.
8.
10 Preparat ifølge krav 7, k a r a k t e r i s e r t v e d at antibiotikumet er clindamycin eller et derivat derav.
9.
Anvendelse av 0,5 til 20 vekt-% av et ikke-ionisk overflateaktivt middel for hindring av
15 krystallisering av og stabilisering av 0,001 til 0,5 vekt-% av et retinoid i et preparat for topisk påføring på huden, hvor preparatet innbefatter retinoidet i en vandig bærer, idet den vandige bæreren ytterligere innbefatter opptil 5 vekt-% av et organisk oppløsningsmiddel.
- 20 10.
Anvendelse ifølge krav 9, hvor det organiske oppløsningsmidlet er en enverdig (C1-C3) alkanol.
11.
25 Anvendelse ifølge krav 9 eller 10, hvor det ikke-ioniske overflateaktive midlet er en polyoksyalkylenforbindelse, en polyoksyalkylenpolymer, en polyoksyalkylen-blokkopolymer eller en blanding av to eller flere av disse stoffene.
12.
30 Anvendelse ifølge krav 11, hvor alkylengruppedelen omfatter fra 2 til 5 karbonatomer.
13.
Anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 9 til 12, hvor det ikke-ioniske overflateaktive midlet er valgt fra:
- 35 a. polyoksyetylenmonofettalkoholetere,
b. polyoksyetylenlyserylfettsyretrester,
c. etylenoksyd/propylenoksyd-blokkopolymerer.

14.

Anvendelse ifølge krav 13, hvor det ikke-ioniske overflateaktive midlet er valgt fra:

- a. polyoksyetylen (4) monolauryleter,
- b. polyoksyetylen (25) glyceryltriolat,
- 5 c. en flytende etylenoksyd/propylenoksyd-blokk-kopolymer inneholdende 40 % etylenoksyd og 60 % propylenoksyd og med en molekylvekt på 2000-3000 (Synperonic® PE/L44).