



(19) Országkód

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszám: P 95 03721
(22) A bejelentés napja: 1994. 07. 01.
(30) Elsőbbségi adatok:
93201931.8 1993. 07. 01. EP
(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/NL 94/00151
(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 95/01160

(40) A közzététel napja: 1996. 10. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 2000. 04. 28.

(11) Lajstromszám:

217 869 B

(51) Int. Cl.⁷

A 61 K 31/07
A 61 K 47/08
A 61 P 17/00

(72) Feltalálók:

van Harrewijn, Antoon, Delft (NL)
Muehlenbruch, Aart, Haarlem (NL)
de Vringer, Tom, Zoetermeer (NL)

(73) Szabadalmas:

Yamanouchi Europe B. V., Leiderdorp (NL)

(74) Képviselő:

Beliczay László, S. B. G. & K. Budapesti Nem-
zetközi Szabadalmi Iroda, Budapest

(54)

Helyileg alkalmazható, stabil, vizes retinoidkészítmények

KIVONAT

A találmány tárgya bőrre helyileg alkalmazható, egy retinoidot vizes hordozóközegben tartalmazó, stabil készítmény, amely 0,5–20 tömeg% mennyiségben tartalmaz legalább egy, a retinoid kristályosodását gátló és azt stabilizáló, az alábbiak közül kiválasztott, nemionos felületaktív anyagot:

a) polioxi-etilén-mono-zsíralkohol-éterek,

b) polioxi-etilén-gliceril-zsírsav-triészterek,
c) etilén-oxid/propilén-oxid blokk-kopolimerek,
és amely a retinoidot oldott formában, 0,001–0,5 tömeg% mennyiségben tartalmazza.

A találmány szerinti készítmények gyógyszerészeti és kozmetikai felhasználásra alkalmasak.

A találmány tárgyát bőrre helyileg alkalmazható, hatóanyagként egy retinoidot tartalmazó, olyan vizes, gyógyszerészeti és kozmetikai felhasználásra alkalmas, stabil készítmények képezik, amelyek a vizes hordozóközegben a dermatológiai készítményekben szokásos segédanyagokon kívül legalább egy, nemionos felületaktív anyagot tartalmaznak, amely képes a retinoid kristályosodását meggátolni és azt stabilizálni.

A retinoidokat valamely vizes hordozóban tartalmazó, helyileg alkalmazható gyógyszerkészítmények jól ismertek.

Az A-vitamin-savat vagy retinsavat, IUPAC néven 3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetil-1-ciklohexenil)-2,4,6,8-nonatetraénsavat helyileg alkalmazzák az acne vulgaris terápiájában, újabban pedig az öregedő bőr kezelésére is. A természetes előfordulási forma a teljesen transz-vegyület (all-trans), azaz a tretinoin, de a cisz-vegyületek is ismertek. A 13-cisz-vegyületet – az izotretinoint – keratolitikus szerként is használják. Mindkét izomer és származékaik, így például sóik, észterek és amidjaik, valamint szerkezeti analógjaik, például az etretinát, a retinoidok csoportjába tartoznak.

A WO 90/14833 számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben Bazzano egy stabil, vizes, bőrre helyileg alkalmazható, lassú felszívódású retinoidkészítményt ismertet, amely tartalmaz egy vizes közeget, egy hatékony mennyiségű retinoidot, egy gélképző szert és egy antioxidánst. Ezek mellett a készítmény tartalmazhat továbbá 0,1 és 20 tömeg% közötti mennyiségben valamilyen szolubilizálószerrel, előnyösen etanolt és egy felületaktív anyagot. Ez utóbbit annak érdekében adják hozzá a készítményhez, hogy kettős előnyös hatást biztosítsanak a hatóanyagot egységes szuszpenzió formájában tartásuk a készítményben, és eközben a hatóanyag biológiai hasznosíthatóságát is fokozzák. A Bazzano-féle készítményekben azonban a hatóanyag stabilitása még mindig meglehetősen korlátozott: a 2. táblázatban a tretinoin lebomlási százalékeit ismertetik 7 készítmény esetében, ez az arány 3 és 13% között van 10 hónapos tárolást követően. Valamennyi példa olyan készítményt ismertet továbbá, amelyek a szolubilizálószerből – etanolból – jelentős mennyiséget tartalmaznak. Emiatt várható, hogy az említett készítmények a szolubilizálószer jelenléte miatt még inkább irritációt és gyulladást okoznak a bőrön.

Az EP-A 393 904 számú európai közrebecsítási iratban Maxam olyan vizes alapú, alkohol-, olaj- és zsírmeszt készítményt ismertet, amely nem teljesen oldott formában lévő tretinoint, valamilyen gélképző szert és egy fehérjeszerű anyagot tartalmaz a gélképző szer stabilizálása céljából. A készítmény a fentiekén kívül tartalmazhat továbbá egy vagy több antioxidánst, tartósítószerrel és glicerint is. Valamilyen felületaktív anyag, amelynek megválasztása nem tűnik kritikusnak, szintén bevihető a készítménybe a hatóanyag megfelelő diszpergálásának és a bőrön történő áthaladás fokozásának céljából. A vegyületek fizikai és kémiai szempontból stabilak. Jól ismert tény azonban, hogy a fehérjeszerű anyagok, azaz a proteinek, polipeptidek, aminosavak és mukopoliszacharidok, amint az a részletes leírásban

említésre került, hajlamosak a mikrobiológiai és/vagy kémiai úton bekövetkező lebomlásra, elsősorban vizes vivőanyagokban. Emiatt az említett anyagok által kifejtett stabilizáló hatás korlátozott mértékű.

Az US-A 4,022,9813 és US-A 4,532,133 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokban olyan nemvizes A-vitamin-alkohol-észtereket tartalmazó készítményeket ismertetnek, amelyekben a hatóanyagot A-vitamin-palmitát, illetőleg egy monoterpén beépítésével stabilizálják a kristályosodással szemben, és amelyeket nagy hatékonyságú vitaminkészítményekként és állati takarmány adalékanyagaiként használnak fel. Ezek a készítmények teljesen eltérőek a találmány szerinti vizes készítményektől.

A retinoidok oldhatatlanok vagy csak igen gyengén oldódnak vízben, jól oldódnak azonban például etanolban. A retinoidot tartalmazó készítmények tehát alkoholt tartalmazó oldószerrendszerekben alkalmazhatók a leghatékonyabban, ami viszont már önmagában kellemetlen, égő érzést vált ki. Ez az égő érzet fokozódik abban az esetben, ha a bőrt korábban vagy egyidejűleg retinsavval kezelik. A krém típusú készítmények általában elfogadhatóbbak a betegek számára, ezeknek azonban más hátrányaik vannak: például az azonos mennyiségű retinsavat tartalmazó alkoholos készítményekhez képest csekélyebb a klinikai hatékonyságuk, és néha maguk is akné okoznak a készítményekben lévő zsírok és olajok miatt. Az alkoholt és zsírokat nem tartalmazó, vizes retinsavkészítmények klinikai szempontból nem bizonyultak eléggé hatékonyak azon tény következtében, hogy a hatóanyag oldódása nem megfelelő és nem hozzáférhető, miáltal a kívánt hatást nem képes kifejteni.

Tehát továbbra is fennáll az igény olyan retinoidkészítményre, amely

– kémiai és fizikailag stabil,

– nem tartalmaz alkoholt és

– klinikai szempontból legalább olyan hatékony, mint a korábban alkalmazott, a retinoidot valamilyen alkoholos hordozóban tartalmazó készítmények.

Meglepő módon azt találtuk, hogy ha legalább egy, a retinoid kristályosodását gátló, nemionos felületaktív anyagot adunk a retinoidot vizes hordozóközegben tartalmazó, előnyösen 3 és 7 közötti pH-jú készítményhez, az előre nem várt módon javítja a hatóanyag kémiai és fizikai stabilitását. Ezek a készítmények meglepő módon hosszú időn keresztül klinikailag éppen olyan hatásosak, mint a technika állásából ismert, rendszerint nagy mennyiségű etanolt tartalmazó rendszerek. Továbbá a találmány szerinti, nemionos felületaktív anyag(ka)t tartalmazó készítményekben a retinoid teljesen oldott formában található a technika állásából ismert, a retinoidot nem teljesen oldott formában tartalmazó készítményekkel szemben (például EP-A 393 904, WO 90/14833), annak ellenére, hogy a találmány szerinti készítmények szerves oldószerrel egyáltalán nem, vagy adott esetben legfeljebb csak 5 tömeg%-ban tartalmaznak.

A fentiek alapján a találmány tárgya bőrre helyileg alkalmazható, egy retinoidot vizes hordozóközegben tartalmazó stabil készítmény, amely 0,5–20 tömeg%

mennyiségben tartalmaz legalább egy, a retinoid kristályosodását gátló és azt stabilizáló, az alábbiak közül kiválasztott, nemionos felületaktív anyagot:

- a) polioxi-etilén-mono-zsíralkohol-éterek,
 - b) polioxi-etilén-gliceril-zsír-sav-triészterek,
 - c) etilén-oxid/propilén-oxid blokk-kopolimerek,
- és amely a retinoidot oldott formában, 0,001–0,5 tömeg% mennyiségben tartalmazza.

A találmány szerinti készítményekben olyan retinoidokat alkalmazunk, amelyek a különféle bőrbetegségek kezelésére szokásosan használatosak, mint amilyeneket a fentiekben leírtunk. A találmány szerinti készítményekben retinoidként előnyösen retinsavat és dermatológiailag felhasználható sóit, izomerjeit vagy származékait alkalmazzuk. Legelőnyösebb retinoid a retinsav.

A fent említett nemionos felületaktív anyagok önmagukban ismertek, és a találmány szerinti készítmények ezekből egyet vagy többet tartalmazhatnak.

A találmány szerinti készítményekben alkalmazott nemionos felületaktív szerek előnyös képviselői a következők: polioxi-etilén(4)-monolauril-éter, polioxi-etilén-(25)-gliceril-trioleát és a folyékony etilén-oxid/propilén-oxid blokk-kopolimer, amely 40% etilén-oxidot és 60% propilén-oxidot tartalmaz és molekulatömege 2000 és 3000 közötti (Synperonic PE/L44®).

A találmány szerinti készítmény egy másik előnyös kiviteli alakjában egy további, a polioxi-etilén-gliceril-zsír-sav-monoészterek közül kiválasztott nemionos felületaktív anyagot is tartalmazhat, mint például polioxi-etilén(15)-gliceril-monolaurátot.

Vizsgálataink során azt találtuk, hogy egy ilyen kristályosodást gátló és stabilizáló, nemionos felületaktív anyag hozzáadása a retinoidot vizes hordozóközegben tartalmazó, 3–7 közötti pH-értékű készítményhez, megfelelő módon javítja a hatóanyag kémiai stabilitását. Ezt különösen olyan készítmények esetében sikerült kimutatni néhány hónapig magas hőmérsékleten vagy legalább 18 hónapig környezeti hőmérsékleten történő tárolást követően, amelyek retinoidot és egy polioxi-etilén-mono-zsíralkohol-étert tartalmaznak.

Továbbá, a találmány szerinti készítmények mikroszkópos vizsgálatokkor egyáltalán nem találtunk hatóanyagkristályokat, még több mint egy évig tartó, szobahőmérsékleten történő tárolást követően sem. Ahhoz, hogy a hatóanyag hozzáférhetőségét és ezáltal klinikai hatékonyságát megnöveljék, egy szerves oldószert, például egy egyértékű 1–3 szénatomos alkanolt, előnyösen etanolt és/vagy izopropil-alkoholt kellett bevinni a retinsavat tartalmazó készítményekbe. A találmány szerinti készítményekben nincs szükség ilyen szerves oldószerek jelentős mennyiségeire. A találmány szerinti készítmények szerves oldószert egyáltalán nem vagy legfeljebb 5 tömeg%, előnyösen legfeljebb 1 tömeg% és még előnyösebben 0–0,1 tömeg% mennyiségben tartalmazhatnak. A találmány szerinti készítmények egyik előnyös tulajdonsága, hogy ezáltal elkerülhető az a bőrre gyakorolt rendkívül erős szárító hatás, amely a korábbi készítményekben viszonylag nagy mennyiségben alkalmazott szerves oldószerek következménye. A vizes alapú készit-

mények nem okoznak továbbá semmiféle problémát környezetvédelmi és biztonságossági szempontból.

A találmány szerinti készítmények valamely retinoid helyileg hatékony mennyiségét tartalmazzák, és sikeresen használhatók az acne vulgaris és az öregedő bőr helyi kezelésére. Emellett azonban más, a készítmény terápiás hatását fokozó, szinergista hatást nem okozó, helyileg hatékony szerek is alkalmazhatók a készítményben anélkül, hogy ez bármilyen negatív hatást jelentene a stabilitásra, illetve a klinikai hatékonyságra. Példaként említhetjük erre a kortikoszteroidokat és az antibiotikumokat. Előnyösen vízben oldódó antibiotikumokat, például klindamicin-foszfátot vagy ennek sósav hozzáadásával nyert sóját alkalmazhatjuk. A retinsavat és a klindamicin-foszfátot tartalmazó találmány szerinti készítmények különösen előnyösnek bizonyultak az acne vulgaris összetett formáinak kezelésére ilyen a seborrhoeás acne enyhe vagy mérsékelt gyulladással. Ezen indikáció esetében általában vagy egy helyileg alkalmazható antibiotikum-tartalmú készítményt vagy egy topikális tretinointartalmú készítményt írnak fel. A találmány szerinti kombinációs készítmények napi egyszeri alkalmazása elegendő.

A retinoid koncentrációja a találmány szerinti készítményekben 0,001 és 0,5 tömeg% között, előnyösen 0,01 és 0,1 tömeg% között, legelőnyösebben pedig 0,025 és 0,05 tömeg% között lehet.

Amint azt már korábban említettük, a nemionos felületaktív anyagok egyik előnyös csoportját a polioxi-etilén-mono-zsíralkohol-éterek képezik, például a polioxi-etilén(4)-monolauril-éter. Ez utóbbi terméket Laureth-4 CTFA néven is ismerik, és a kereskedelem-ben Brij 30®, Volpo L4® és Simulsol P4® márkanéven szerezhető be.

A nemionos felületaktív anyagok egy másik előnyös csoportját a polioxi-etilén-gliceril-zsír-sav-triészterek képezik, mint például a polioxi-etilén(25)-gliceril-trioleát. Ez utóbbi termék a kereskedelem-ben Tagat TO® márkanéven kapható.

A nemionos felületaktív anyagok egy további előnyös csoportját az etilén-oxid/propilén-oxid blokk-kopolimerek alkotják, ezekre példaként említhetjük a Synperonic PE/L44®-et.

A fenti termékek bevitelle a találmány szerinti készítménybe jó eredményhez vezet a stabilitás és az alkalmazhatóság tekintetében.

További előnyös hatást érhetünk el, ha a nemionos felületaktív anyagokon kívül valamely, a polioxi-etilén-gliceril-zsír-sav-monoészterek csoportjába tartozó terméket is alkalmazunk. Ezen vegyületek jellegzetes képviselője a polioxi-etilén(15)-gliceril-monolaurát, amely a kereskedelem-ben Glycerox L15® márkanéven kapható.

A találmány szerinti készítményekben a nemionos felületaktív anyagokat rendszerint 0,5 és 20 tömeg% között, előnyösen 1 és 10 tömeg% között, legelőnyösebben pedig 2 és 5 tömeg% között alkalmazzuk a felhasznált hatóanyag(ok) mennyiségétől és típusától függően. Amennyiben a polioxi-etilén-monoéter és egy polioxi-etilén-gliceril-monoészter kombinációját alkalmazzuk,

az említett vegyületek molekuláris aránya 10:1 és 1:1 között van (polioxi-etilén-monoéter:polioxi-etilén-glicerín-monoészter), és amennyiben Laureth-4 és a polioxi-etilén(15)-glicerín-monolaurát kombinációját választjuk, az említett arány előnyösen körülbelül 2,5.

Lehetséges azonban az is, hogy a nemionos vegyületek mindkét csoportjából választott vegyületek keverékét alkalmazzuk.

A vizes hordozóközeg viszkozitása fokozható a szakterületen jól ismert viszkozitásnövelő anyagok hozzáadásával, amilyenek például a cellulózzsármazékok, mint a (hidroxil-propil)-cellulóz és a poliakrilsavak, mint például a Carbopol márkanéven kapható termékek. A találmány szerinti készítményekben előnyösen Carbopol 980®-at alkalmazunk.

A készítmények pH-ját előnyösen valamilyen élet-tani szempontból elfogadható puffer hozzáadásával 3 és 7 közé, előnyösen 4,0 és 5,5 közé állítjuk be.

Mivel a retinoid hajlamos az oxidációra, és ennek következtében a vizes közegben bekövetkező lebomlás-ra, a találmány szerinti készítmények adott esetben egy vagy több antioxidáns hatékony mennyiségét is tartalmazhatják a hatóanyaghoz viszonyítva megfelelő koncentrációban, azaz a készítmény tömegének körülbelül 0,01 és 4 tömeg%-át kitevő mennyiségben. A felületaktív anyagok fent említett kombinációja miatt az anti-oxidáns(ok) hatékony koncentrációja a találmány szerinti készítményekben csökkenthető a retinsavat tartalmazó korábbi készítményekhez viszonyítva. A találmány szerinti készítményekben a szokásosan alkalmazott antioxidánsokat, mint például butil-hidroxi-anizolt, butil-hidroxi-toluolt (2,6-di(terc-butil)-p-krezol), előnyösen butil-hidroxi-toluolt alkalmazunk.

A készítmények tartalmazhatnak továbbá körülbelül 10 tömeg%-nyi lágyítószer vagy irritációt gátló anyagot, miáltal tovább csökkenthető a bőrre gyakorolt szárító hatás, ami a hatóanyag lényeges tulajdonsága. Lágyítószerek lehetnek a 12–22 szénatomos zsíralkoholok és zsírsavészterek, szilikonolajok és növényi olajok. Az irritációt gátló anyagokra példaként említhetjük a természetes nedvesítőfaktort, a nedvesítőszereket és hasonlókat.

A találmány szerinti készítmények tartalmazhatnak továbbá egyéb megfelelő adalékanyagokat is, melyek a dermatológiai készítményekben szokásosak, így például kelátképzőket, mint például az etilén-diamin-tetraecetsav (EDTA) bázisokkal képzett sóit, előnyösen az EDTA-dinátrium-sót; puffereket, így például trometamin [tris(hidroxi-metil)-amino-metán] és tartósítószer-eket, mint például propilén-glikol, metil-hidroxi-benzoát, citromsav és hasonlókat. A találmány szerinti készítményekben előnyösen a propilén-glikol a metil-hidroxi-benzoáttal együtt egy prezerváló rendszert alkot. Mivel a propilén-glikol jól elegyedik vízzel, ez a rendszer a vizes hordozóközeg részét képezi.

A találmány szerinti készítményeket előnyösen a szakterületen ismert, fény és/vagy oxigén jelenlétében könnyen oxidálódó vegyületeket tartalmazó készítmények előállítására alkalmas eljárások szerint állítjuk elő. A felületaktív anyagok fent említett kombinációja

miatt az oxigén teljes kizárása a találmány szerinti készítmények előállítása során nem szükséges.

Egy tájékoztató jellegű klinikai vizsgálatban egy találmány szerinti vizes készítményt legalább annyira hatékonynak találtunk, mint a kereskedelemben kapható korábbi – a retinsavat alkoholos hordozóközegben tartalmazó – készítményt.

Az alábbi példák – az oltalmi kör korlátozása nélkül – a találmány szemléltetésére szolgálnak. A százalékos arányok tömeg%-ot jelentenek, hacsak másképp nem jelezzük.

Példák

1. példa

15	retinsav	0,025%
	EDTA-dinátriumsó	0,10%
	butil-hidroxi-toluol	0,02%
	Carbopol 980®	1,0%
	Laureth-4	2,0%
20	trometamin [tris(hidroxi-metil)-amino-metán]	0,75%
	citromsav-monohidrát	0,15%
	propilén-glikol	7,5%
25	metil-hidroxi-benzoát	0,1%
	víz	kiegészítve 100%-ig

I. A Carbopolt hozzáadjuk a propilén-glikol és a víz keverékéhez.

II. A Laureth-4-et 35–40 °C hőmérsékletre melegítjük, majd ezt követően hozzáadjuk a butil-hidroxi-toluolt, a retinsavat és a metil-hidroxi-benzoátot. A keveréket mindaddig keverjük, amíg az összetevők teljesen fel nem oldódnak, biztosítva eközben az oxigén és a fényhatás kizárását.

III. A citromsav-monohidrátot és a trometamint vízben feloldjuk keverés közben és 50–60 °C hőmérsékletre melegítve.

Keverés közben a II. fázist először hozzáadjuk az I. fázishoz, majd a III. fázist adjuk hozzá 50–60 °C hőmérsékleten, fénytől védve. Ezután az egészet vákuumba helyezzzük, keverjük, majd ismét vákuumba helyezzzük, ezután mindaddig hűtjük, amíg a hőmérséklet 30 °C alá nem csökken. Nitrogén hozzáadása után a keletkezett anyagot kivesszük a kenőcs készítésére alkalmas keverőberendezésből.

2. példa

45	retinsav	0,025%
	klindamicin-foszfát	1,20%
	dinátrium-edetát	0,10%
50	butil-hidroxi-toluol	0,02%
	Carbopol 980®	1,0%
	Laureth-4	4,0
	trometamin [tris(hidroxi-metil)-amino-metán]	0,75%
55	citromsav-monohidrát	0,15%
	propilén-glikol	7,5%
	metil-hidroxi-benzoát	0,1%
	víz	kiegészítve 100%-ig

Az 1. példában ismertetett előállítási eljárásnak megfelelően elkészítjük a gél, majd a klindamicin-foszfátot

feloldjuk vízben a citromsav-monohidráttal és a trometaminnal együtt.

3. példa

Megismételjük a 2. példában leírtakat, azzal a különbséggel, hogy 4% Laureth-4 helyett 2% Laureth-4 (polioxi-etilén(4)-monolauril-éter) és 2% Glycerol L15® (polioxi-etilén(15)-gliceril-monolaurát) keverékét használjuk.

Ily módon az előzőhöz hasonlóan jó stabilitású és alkalmazhatóságú terméket nyerünk.

4. példa

Megismételjük a 2. példában leírtakat, azzal a különbséggel, hogy 4% Laureth-4 helyett 4% Synperonic PE/L44®-et vagy Tagat TO®-t használunk. Ily módon az előzőhöz hasonlóan jó stabilitású és alkalmazhatóságú terméket nyerünk.

5. példa

Kettős vak, randomizált, multicentrikus tájékoztató vizsgálatot végeztünk 40 olyan beteg részvételével, akik mérsékelt súlyos vagy súlyos acne vulgarisban szenvedtek, és a Cook-féle skálán a 3-as fokozatnak vagy annál magasabb pontértéknek feleltek meg. A vizsgálat célja az volt, hogy összehasonlítsuk egy korábbi – 0,025 tömeg%-nyi retinsavat alkoholos gél vívőanyagban tartalmazó – készítmény hatékonyságát a találmány szerinti készítmény (a 2. példa szerinti vizes gél) hatékonyságával.

A gyógyszerkészítményt naponta egyszer, éjszaka alkalmazták az aknés léziók területén, 12 hetes periódus folyamán.

Mindkét kezelési csoport reagált a terápiára. A 2. példa szerinti készítménnyel kezelt betegeknel gyorsabb válaszreakciót figyeltek meg, és 12 hét múlva szignifikánsan alacsonyabb volt a gyulladásos léziók száma, mint az alkoholos retinsavval kezelt betegeknel. A nem gyulladásos léziók tekintetében a kétféle terápiás csoport hasonló volt, bár a találmány szerinti készítmény javára megfigyelhető volt bizonyos számbeli különbség.

6. Példa

Stabilitási vizsgálat

A 3. példa szerinti készítményt fehér, összenyomható alumíniumtubusokba (névleges tömeg 30 g) csomagoltuk. A mintákat sötétben 4 °C-on és környezeti relatív páratartalommal, 15 °C-on és 55% páratartalommal, szobahőmérsékleten (25 °C) és 60% páratartalommal, 30 °C-on és 60% páratartalommal, illetve 40 °C-on és 75% páratartalommal tároltuk. A retinsav és a klindamicin-foszfát mennyiségét szabályos időközönként vizsgáltuk. A gélek állományában történt változásokat mikroszkóposan figyeltük, és különösen a kristályok képződését kísértük figyelemmel. Ebből a stabilitási vizsgálatból kitűnik, hogy a klindamicin-foszfát-tartalom a korlátozó faktor az élettartam (shelf-life) megállapításában, melyet 27 hónapra kalkuláltunk 25 °C-on 60% nedvességtartalom mellett. A termék rövidebb periódusra magasabb hőmérsékletnek is kitéhető. Sem kristályképződést, sem válto-

zást a gél állományában nem figyeltünk meg a különböző tárolási körülmények között. A retinsavtartalomra nézve az élettartam >60 hónapnak adódott. A klindamicin-foszfát- és a retinsavtartalom előnyösen a teljes élettartam alatt 9,0–10,5 mg/g (mint klindamicin), illetőleg 0,225–0,262 mg/g volt.

Ezeket az adatokat összehasonlítva a WO 90/14833 számú közzétett nemzetközi bejelentés 2. táblázat 11–15. sorában a tretinoint tartalmazó készítményekre megadott adatokkal (10 hónapos tárolást követően a lebomlás 3 és 13% között van) egyértelműen kitűnik, hogy a találmány szerinti kompozícióknál lényegesen jobb stabilitást figyeltünk meg a retinsavra vonatkozóan.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Bőrre helyileg alkalmazható, stabil készítmény, amely vizes hordozóközegben tartalmaz egy retinoidot, továbbá legalább egy, a retinoid kristályosodását gátló és azt stabilizáló, nemionos felületaktív anyagot az alábbiak közül:

- polioxi-etilén-mono-zsíralkohol-éterek,
 - polioxi-etilén-gliceril-zsírsav-triészterek,
 - etilén-oxid/propilén-oxid blokk-kopolimerek,
- és amelyben a retinoid 0,001–0,5 tömeg% mennyiségben oldott formában, a nemionos felületaktív anyag 0,5–20 tömeg% mennyiségben van jelen.

2. Az 1. igénypont szerinti készítmény, amelyben a nemionos felületaktív anyag az alábbiak egyike:

- polioxi-etilén(4)-monolauril-éter,
- polioxi-etilén(25)-gliceril-trioleát,
- folyékony etilén-oxid/propilén-oxid blokk-kopolimer, amely 40% etilén-oxidot és 60% propilén-oxidot tartalmaz és molekulatömege 2000–3000.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti készítmény, amely tartalmaz egy további nemionos felületaktív anyagot a polioxi-etilén-gliceril-zsírsav-monoészterek közül.

4. A 3. igénypont szerinti készítmény, amelyben a polioxi-etilén-gliceril-zsírsav-monoészter a polioxi-etilén(15)-gliceril-monolaurát.

5. Az 1–4. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, amely egy szerves oldószert is tartalmaz, legfeljebb 5 tömeg%, előnyösen 0,1 tömeg% mennyiségben.

6. Az 5. igénypont szerinti készítmény, amelyben a szerves oldószer egy 1–3 szénatomos, egyértékű alkohol.

7. Az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, amely egy, szinergetikus hatást nem okozó antibiotikumot is tartalmaz.

8. A 7. igénypont szerinti készítmény, amelyben az antibiotikum klindamicin vagy annak valamely származéka.

9. Az 1–8. igénypontok bármelyike szerinti készítmény gyógyszerészeti alkalmazásra.

10. Az 1–6. igénypontok bármelyike szerinti készítmény kozmetikai alkalmazásra.

11. Egy nemionos felületaktív anyag alkalmazása bőrre helyileg alkalmazható, egy retinoidot vizes hordo-

zóközegben tartalmazó készítményben a retinoid kristályosodásának gátlására és stabilizálására, ahol a nem-ionos felületaktív anyag az alábbi csoportokból van kiválasztva

- a) polioxi-etilén-mono-zsíralkohol-éterek,
- b) polioxi-etilén-gliceril-zsírsav-triészterek,
- c) etilén-oxid/propilén-oxid blokk-kopolimerek.

12. A 11. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a nem-ionos felületaktív anyag

- a) polioxi-etilén(4)-monolauril-éter,
- b) polioxi-etilén(25)-gliceril-trioleát,
- 5 c) folyékony etilén-oxid/propilén-oxid blokk-kopolimer, amely 40% etilén-oxidot és 60% propilén-oxidot tartalmaz és molekulatömege 2000–3000.