

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

- (21) Číslo přihlášky: **1999-3900**
(22) Přihlášeno: **03.03.1999**
(30) Právo přednosti: **04.03.1998 JP 1998/52019**
(40) Zveřejněno: **15.03.2000**
(**Věstník č. 3/2000**)
(47) Uděleno: **13.02.2008**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **26.03.2008**
(**Věstník č. 13/2008**)
(86) PCT číslo: **PCT/JP1999/001025**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 1999/044617**

(11) Číslo dokumentu:

298 971

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:
A61K 31/593 (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 47/44 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)

- (56) Relevantní dokumenty:
EP 0177920; JP 8295628; JP 6128142; EP 0667166; JP 61212515; WO 9414453; JP 60174707.

- (73) Majitel patentu:
TEIJIN LIMITED, Osaka-shi, JP

- (72) Původce:
Mochizuki Seiji, Hino-shi, JP
Akasofu Wataru, Hino-shi, JP
Sakurai Katsumi, Hino-shi, JP
Takanashi Kazuya, Hino-shi, JP
Okamura Noriaki, Hino-shi, JP
Fujii Takao, Hino-shi, JP

- (74) Zástupce:
PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1, Praha 4,
14000

- (54) Název vynálezu:
Lotion na bázi emulze aktivního vitamínu D3

- (57) Anotace:
Farmaceutické přípravky pro lokální aplikace ve formě lotionů na bázi emulze, obsahující aktivní vitamín D₃ vhodné pro aplikaci na místech jako je vlasová část hlavy. Tento emulzní lotion aktivního vitamínu D₃ obsahuje následující složky:
a) terapeuticky účinné množství aktivního vitamínu D₃,
b) složku olejové fáze, obsahující tuhou olejovou komponentu zahrnující bílé petrolátum a vyšší alkohol, a kapalnou olejovou složku zahrnující squalan v množství 1 až 2,5 % hmotnostních, kde obsah zmíněného vyššího alkoholu je od 0,2 do 1,0 % hmotnostního celého lotionu,
c) složku vodné fáze zahrnující ionický polysacharid, kde obsah zmíněného ionického polysacharidu je od 0,3 do 1,0 % hmotnostního celého lotionu,
d) neionický surfaktant, kde HLB zmíněného neionického surfaktantu je 11,5 až 14,5.
Tyto lotiony vykazují ve srovnání s dosud známými přípravky zvýšenou farmakologickou aktivitu, stabilitu primární aktivní složky a fyzikální stabilitu, takže se hodí pro léčení kožních onemocnění jako je např. psoriáza nebo keratóza.

CZ 298971 B6

Lotion na bázi emulze aktivního vitamínu D₃Oblast techniky

5

Vynález se týká lotionu na bázi emulze aktivního vitamínu D₃ a konkrétněji lotionu na bázi emulze aktivního vitamínu D₃, obsahujícího určitou složku olejové fáze, určitou složku vodné fáze a neionický surfaktant, přičemž iontový polysacharid obsažený ve vodné složce je v určitém zastoupení, vyšší alkohol obsažený v olejové fázi je v určitém zastoupení a HLB zmíněného neionického surfaktantu má konkrétní hodnotu.

10

Dosavadní stav techniky

15

Protože např. 1 α ,25-dihydroxycholecalciferol nebo 1 β ,24-dihydroxycholecalciferol jsou látky vykazující regulační funkci vůči Ca, o které je známo, že je fyziologickým projevem vitamínu D₃, hovoří se o nich jako o aktivním vitamínu D₃. Ačkoliv fyziologické působení aktivního vitamínu D₃ je různé a týká se pravděpodobně indukce diferenciací a vyvolání inhibice růstu u aktivního vitamínu D₃, byly získány důkazy o tom, že aktivní vitamín D₃ je účinná proti lupénce, která je úpornou kožní nemocí. Tento mechanismus normalizuje diferenciaci a zrychlený růst epidermálních buněk, což se považuje za příčinu této nemoci (viz. T. Matsunaga et al., J. Dermatol., Vol. 17, č. 3, str. 135 (1990)).

20

Protože kožní onemocnění, jako je psoriáza (lupénka) je nemocí epidermální vrstvy vnější vrstvy pokožky, je z hlediska biodostupnosti vhodnější použití lokálního podávání léčiv spíše než systematické orální podávání nebo použití injekcí. Kromě toho, tento typ podávání je také preferován proto, že je takto možné předejít systematickým vedlejším účinkům.

25

Příklady lékových forem pro lokální aplikaci zahrnují polotuhé přípravky jako jsou masti a krémy, kapalně přípravky jako jsou lotiony (kosmetické emulze) a tekutá mazání, pásy, příložené obklady a prášky. Pokud zvažujeme patologii psoriázy jsou ovšem preferovány polotuhé přípravky nebo kapalně preparáty.

30

Známé příklady polotuhých přípravků zahrnují olejová mazání, obsahující 1 α ,24-dihydroxyvitamín D₃ jako primární aktivní látku a bílé petrolátum jako základ (Japonská patentová přihláška č. 3-68009), krémové preparáty obsahující olejovou složku zahrnující činidlo pro nastavení viskozity jako je cetylalkohol a lipofilní rozpouštědlo jako je kapalný parafin, surfaktant jako je sorbitan monostearát (span 60) a složku vodné fáze jako je propylen glykol (japonská patentová přihláška č. 4-210903) a mazání na bázi emulzí typu voda v oleji, obsahující jako olejovou fázi tuhou olejovou složku jako je bílé petrolátum, surfaktant zahrnující natrium laurylsulfát a pod. a složky vodné fáze zahrnující propylenglykol a pod. (Japonská patentová publikace č. 3-68009). Kromě toho, příklad známého krémového preparátu má 1 α ,24-dihydroxyvitamín D₃ jako primární aktivní látku a obsahuje squalan a pod. surfaktant jako je polyhydroxyethylen hydrogenovaný ricinový olej 60 a složku vodné fáze jako je propylenglykol (přihláška WO 95/6482).

35

40

Pokud ovšem zvažujeme patologii psoriázy, jsou preferovány lotiony jako preparáty pro místní aplikaci. Protože zhruba 1/3 pacientů trpících lupénkou má tuto nemoc na kůži lebky ve svých vlasech, jsou preferovány takové lotiony, které nejsou lepivé na místě aplikace (ve vlasech), snadno se aplikují a mají optimální viskozitu, aby netekly (mající viskozitu od 500 do 1400 mPa.s, měřeno pomocí Brookfieldova rotačního viskozimetru s využitím hřídele č. LV4 při 60 otáčkách za minutu a při 25 °C). Kromě toho se požaduje, aby viskozita nebyla snadno ovlivnitelná externími vlivy jako je teplota nebo vibrace, a aby tedy zůstávala po celou dobu konstantní. Kromě toho, protože patologie psoriázy zahrnuje abnormality, při nichž jsou ničeny epidermální buňky a protože se má za to, že je nízká rezistence vůči dráždivým látkám, upřednostňují se pro léčení psoriázy takové přípravky, které mají nízký stupeň dráždivých látek.

45

50

55

Obecně jsou lotiony (vymývací roztok) rozděleny na lotiony založené na roztocích a lotiony založené na emulzích.

- 5 Pokud jde o lotiony vitamínu D₃, jsou popsány lotiony na bázi roztoků kalcipotriolu nebo derivátu 20(R)-2-oxavitamínu D₃ v popisu přihlášek WO 91/12807 a WO 92/01454. Protože tyto lotiony používají rozpouštědla jako jsou ethanol, vedoucí k nízké viskozitě, nejen že snadno tečou při aplikaci, což zabraňuje jejich účinnému uchycení na potřebných místech, ale také při aplikaci na vlasovou část hlavy vyvolávají problémy se zatékáním přípravku do očí. Kromě toho, jsou zde také pochyby okolo dráždivosti organických rozpouštědel jako je ethanol použitý coby rozpouštědlo nebo činidlo pro zesílení absorpce.

- 15 Je popsán příklad lotionu na bázi emulze, např. v Japonské patentové přihlášce č. 60-174705, který je složen z vitamínu D₃ a jeho derivátů, olejové složky jako je vorvaňovina, cetanol, petrolátum nebo squalan, surfaktantu jako je polyoxyethylen (10 mol) monostearát nebo sorbitan monooleát a složky vodné fáze jako třeba glycerin. Kromě toho je lotion emulzního typu popsán v Japonské patentové publikaci č. 3-68009, kde obsahuje 1 α ,24-dihydroxyvitamín D₃, složku olejové fáze zahrnující tuhou olejovou komponentu jako třeba stearylalkohol a kapalnou olejovou komponentu jako je kapalný parafín a surfaktant zahrnující natrium laurylsulfát.

- 20 Jsou-li tyto lotiony emulzního typu např. skladovány v prostředích s teplotou 50 °C nebo nižší, nebo jsou-li stimulovány vibracemi, dochází ke změnám viskozity a pozorujeme vznik gelu.

- 25 Konvenční lotiony emulzního typu obsahující aktivní vitamín D₃ totiž nejsou vždy uspokojivé, pokud jde o farmakologickou aktivitu a chemickou stabilitu primární drogy, nebo pokud jde o optimální viskozitu, např. aby nedocházelo k lepení ošetřených oblastí (vlasů), aby byly dobře aplikovatelné a aby snadno netekly, nebo pokud jde o fyzikální stabilitu přípravků při dlouhodobém skladování, zahřátí nebo vibracích.

30 Podstata vynálezu

- Předmětem tohoto vynálezu je zajištění lotionů emulzního typu obsahujících aktivní vitamín D₃, ve kterých je zachována farmakologická aktivita a chemická stabilita primární drogy ve formě aktivního vitamínu D₃.

- 35 Kromě toho je dalším předmětem tohoto vynálezu zajištění lotionů emulzního typu obsahujících aktivní vitamín D₃, které zachovávají farmakologickou aktivitu a chemickou stabilitu primární drogy ve formě aktivního vitamínu D₃ a/nebo mají vynikající farmakologickou aktivitu a chemickou stabilitu a mají viskozitu vhodnou pro aplikaci např. na plochu vlasů.

- 40 Dalším předmětem tohoto vynálezu je zajištění lotionů emulzního typu obsahujících aktivní vitamín D₃, které zachovávají farmakologickou aktivitu a chemickou stabilitu primární drogy ve formě aktivního vitamínu D₃ a/nebo mají vynikající farmakologickou aktivitu a chemickou stabilitu, mají viskozitu vhodnou pro aplikaci např. na plochu vlasů, mají vynikající stabilitu pokud jde o dlouhodobé skladování přípravků, teplotu nebo vibrace a mají nízkou úroveň dráždivosti kůže.

- 50 Pokud zvažujeme výše uvedené předměty vynálezu, jde o výsledek dřívějších studií týkajících se vyvinutí emulzních lotionů typu olej ve vodě (O/W), obsahujících aktivní vitamín D₃, které splňují následující podmínky: (1) nelepí se, snadno se aplikují a mají takovou viskozitu, která zabraňuje stékání přípravku dokonce i při aplikaci na plochu vlasů, (2) zachovávají farmakologickou aktivitu a chemickou stabilitu aktivního vitamínu D₃, dostatečnou pro použití jako farmaceutikum, (3) mají dostatečnou fyzikální stabilitu pro použití jako farmaceutikum, (4) mají nízký stupeň dráždivosti kůže. Přihlašovatelé tohoto vynálezu objevili, že výše uvedené specifikace

mohou být dosaženy kombinováním použití určité komponenty olejové fáze, přidáním ionického polysacharidu do vodné fáze, použitím neionického surfaktantu, stejně jako určitým obsahem vyššího alkoholu ve složce olejové fáze a pomocí určitého HLB zmíněného neionického surfaktantu, což vede k uskutečnění tohoto vynálezu.

5

Konkrétně tento vynález zajišťuje lotion emulzního typu obsahující aktivní vitamín D₃ např. pro léčení kožních onemocnění, který obsahuje:

- a) terapeuticky účinné množství aktivního vitamínu D₃
- b) složku olejové fáze, obsahující tuhou olejovou komponentu zahrnující bílé petrolátum a vyšší alkohol, a kapalnou olejovou složku zahrnující squalan v množství 1 až 2,5 % hmotnostních.
- c) složku vodné fáze zahrnující ionický polysacharid
- d) neionický surfaktant, kde
 - 1) obsah zmíněného ionického polysacharidu je od 0,3 do 1,0 % hmotnostního celého lotionu,
 - 2) obsah zmíněného vyššího alkoholu je od 0,2 do 1,0 % hmotnostního celého lotionu a
- 3) HLB zmíněného neionického surfaktantu je 11,5 až 14,5.

15

Krátký popis vyobrazení

20

Obrázek 1 je blokové schéma ukazující příklad výrobního procesu lotionu podle tohoto vynálezu.

Obrázek 2 je graf zachycující výsledky kumulativního testu kožního dráždění u králíků pro lotion podle příkladu 1 tohoto vynálezu a lotion srovnávacích příkladů 9 a 10.

25

Provedení vynálezu

Složka olejové fáze, která tvoří lotion aktivního vitamínu D₃ podle tohoto vynálezu, obsahuje tuhou olejovou složku zahrnující bílé petrolátum a vyšší alkohol a kapalnou olejovou složku zahrnující squalen.

30

Bílé petrolátum podle tohoto vynálezu se čistí odbarvováním směsí uhlovodíků získané z petrolea s pomocí dohodnutých kvalitativních standardů, např. japonská Pharmacopoeia se používá jako standard kvality. Obzvláště je preferováno bílé petrolátum mající vysokou čistotu kvůli stabilitě aktivního vitamínu D₃ např. 1 α ,24-dihydroxyvitamín D₃, a které má např. peroxidovou hodnotu 0,5 nebo nižší.

35

Kromě toho, squalan podle tohoto vynálezu je nasycený uhlovodík získaný např. redukcí uhlovodíků obdržených z jaterního oleje žraloků žijících hluboko v oceánu s využitím dohodnutých kvalitativních standardů, např. jsou používány jako standardy kvality Japonské kosmetické surovinové standardy.

40

Bylo potvrzeno, že výše popsaná složka olejové fáze založená na uhlovodících má nižší dráždivost ve srovnání s polárními složkami olejové fáze jako jsou estery mastných kyselin podle primárního testu dráždivosti kůže u králíků, provedené objeviteli tohoto vynálezu. Použití této složky olejové fáze s nižší dráždivostí kůže činí možným získávat lotion, mající nízkou úroveň dráždivosti a schopnost být aplikován na postiženou plochu kůže, např. při psoriáze.

45

Je preferováno, aby obsah vyššího alkoholu podle tohoto vynálezu byl 0,2 až 1,0 hmotnostní díl celého přípravku. Jestliže je množství vyšší než 1,0 hmotnostní díl, je obtížné získat lotion, který nevykazuje změny viskozity způsobené prostředím jako je teplota nebo vibrace. Kromě toho, množství nižší než 0,2 hmotnostního dílu přináší těžkosti při tvorbě ochranné vrstvy (fáze D)

50

kolem olejové fáze. To vede k vyšší náchylnosti k oddělování fází na olejovou a vodnou fázi, popřípadě k významně nižší chemické stabilitě aktivního vitamínu D₃.

- 5 Preferovaný příklad viskozity lotionu podle tohoto vynálezu je viskozita v rozmezí od 500 do 1400 mPa.s měřeno pomocí Brookfieldova rotačního viskozimetru s využitím nástavce č. LV4 při 60 otáčkách za minutu a 25 °C.

- 10 Konkrétněji, obsah bílého petroláta, vyššího alkoholu a squalanu, který tvoří složky olejové fáze podle tohoto vynálezu přednostně tvoří tuhou složku olejové fáze, obsahující 2 až 5 hmotnostních dílů bílého petroláta a 0,2 až 5,0 hmotnostních dílů vyššího alkoholu a kapalnou olejovou složku, zahrnující 1 až 2,5 hmotnostních dílů squalanu v rámci rozmezí, které splňuje výše zmíněné hmotnostní poměry tuhé a kapalné olejové složky.

- 15 Kromě výše zmíněného bílého petroláta, vyššího alkoholu a squalanu mohou být přidány další tuhé a kapalné olejové složky do olejové fáze podle tohoto vynálezu. Příklady tuhých olejových komponent zahrnují tuhý parafín, vorvaňovitý vosk a včelí vosk. Jejich přidaná množství by měla být v rozmezí, které dovoluje jeden z předmětů tohoto vynálezu, např. požadovaná fyzikální stabilita. Jako příklad dodaného množství preferuje se množství 1/4 hmotnostního dílu nebo nižší tuhé olejové složky podle tohoto vynálezu, pro udržení viskozity lotionu, která je vhodná pro
20 aplikaci na místa, kde jsou vlasy. Příklady kapalných olejových složek zahrnují estery jako jsou triglyceridy mastných kyselin se středními řetězci, diizopropyladipát a izopropylmyristát, kapalný parafín a dimethylpolysiloxan. Množství těchto kapalných olejových složek by mělo být takové, aby byla zachována např. fyzikální stabilita. Jako příklad dodaného množství preferuje se množství 1/2 hmotnostního dílu nebo nižší podle tohoto vynálezu, pro udržení takové viskozity
25 lotionu, která je vhodná pro aplikaci na místa, kde jsou vlasy. Kromě toho, pokud jde o dráždivost, bylo nalezeno, že použití olejové složky jiné než založené na uhlovodících vede ke slabě vyšší dráždivosti než při použití olejové komponenty založené na uhlovodících.

- 30 Do olejové fáze může být podle tohoto vynálezu přidán antioxidant. Příklady antioxidantů zahrnují butylhydroxytoluen, butylhydroxyanisol a dl- α -tokoferol, přičemž přednostně se přidává dl- α -tokoferol. Množství zmíněného antioxidantu je za okolností 0,001 až 2,0 hmotnostní díly a výhodněji 0,01 až 1,0 hmotnostní díl.

- 35 Složky vodné fáze podle tohoto vynálezu obsahují ionický polysacharid při určité koncentraci. Kromě toho, ionický polysacharid v tomto vynálezu odkazuje na polysacharid, ve kterém má cukerný řetězec např. karboxylovou skupinu nebo sulfátovou skupinu a má přitom cukernou strukturu, která se ionizuje ve vodných roztocích. Jako výsledek přítomnosti ionického polysacharidu emulzní lotiony podle tohoto vynálezu jsou jen ztěžlivě ovlivněny změnami ve viskozitě, způsobenými stimuly jako jsou teplota nebo vibrace. Kromě toho také působí jako stabilizátor
40 emulze, čímž zabraňuje separaci fází. Kromě toho, dokonce i v případě aktivního vitamínu D₃ primární droga podle tohoto vynálezu je ve vodě nestabilní a jako 1 α ,24-dihydroxyvitamín D₃ je zde účinek na zlepšení stability této primární drogy.

- 45 Příklady ionického polysacharidu zahrnují xanthanovou gumu a/nebo karagenan, přičemž xanthanová guma je preferována. Obsah těchto ionických polysacharidů je s výhodou od 0,3 do 1,0 hmotnostního dílu celého přípravku a výhodněji od 0,4 do 0,8 hmotnostního dílu.

- Kromě toho mohou být do vodné fáze přidána činidla pro udržení vlhkosti, antiseptická a chelatající činidla, puify a pod. Příklady činidel pro zadržování vlhkosti zahrnují propylenglykol, glycerin a sorbitol, v množstvích od 1 do 20 hmotnostních dílů a s výhodou od 2 do 15 hmotnostních
50 dílů. Příklady antiseptických látek zahrnují parabeny jako je methylparaben, propylparaben a jejich směsi, chlorbutanol, monothioglycerin, kyselina sorbová, sorbát draselný, benzylalkohol, přičemž přidávaná množství jsou od 0,001 do 10,0 hmotnostních dílů, s výhodou od 0,01 do 5,0 hmotnostních dílů. Příklady chelatajících činidel zahrnují citronovou kyselinu, citrát sodný a edetát sodný, přičemž přidávané množství je od 0,001 do 5,0 hmotnostních dílů a s výhodou od
55

0,01 do 3,0 hmotnostních dílů. Příklady pufrů zahrnují hydrogenfosfát disodný, dihydrogenfosfát sodný a dihydrogenfosfát draselný, které jsou přidávány v požadovaných množstvích pro nastavení pH vodné fáze na 6,5 až 8,5.

- 5 V lotionech podle tohoto vynálezu je hmotnostní poměr mezi výše uvedenou olejovou fází a komponenty vodné fáze (komponenty olejové fáze/komponenty vodné fáze) od 15/85 do 3/97. Pokud je poměr mimo tento rozsah, nemohou být dosaženy výše naznačené hodnoty viskozity a stability preferované pro použití jako lotiony.
- 10 Lotion aktivního vitamínu D₃ podle tohoto vynálezu obsahuje také neionický surfaktant. Tento neionický surfaktant zahrnuje dva nebo více typů surfaktantů. Příklad takovýchto surfaktantů podle tohoto vynálezu zahrnují jeden nebo více typů surfaktantů, vybraných ze skupiny obsahující surfaktanty s nízkým HLB jako třeba sorbitan monooleát, sorbitan monostearát, sorbitan sesquioleát, sorbitan trioleát, glyceryl monostearát, glyceryl monooleát a propylenglykol monostearát a surfaktanty s vysokým HLB jako třeba polyoxyethylen (30, 40 nebo 60) sorbitotetraoleát, polyoxyethylen hydrogenovaný ztužený ricinový olej 60, sorbitan monolaurát, sorbitan monopalmitát, polyoxyethylen (20) sorbitan monolaurát, polyoxyethylen (20) sorbitan monopalmitát, polyoxyethylen (20) sorbitan monostearát, polyoxyethylen (20) sorbitan monooleát (10) monolaurát a polyoxyethylen (23, 25 nebo 30) cetyler. Normálně, surfaktant s nízkým HLB je
- 15 kombinován se surfaktantem s vysokým HLB, aby bylo zajištěno HLB pro účely stabilizace emulze.
- 20

- Obsah neionického surfaktantu podle tohoto vynálezu je s výhodou od 1,8 do 5,2 hmotnostních dílů celého přípravku. Kromě toho se v tomto případě preferuje, aby HLB celého neionického surfaktantu bylo 10 nebo více, s výhodou 11,0 nebo více, aby se dokázal preventivní účinek výše uvedeného ionického polysacharidu na separaci fází. Výhodněji je celkový obsah neionického surfaktantu od 11,5 do 14,5.
- 25

- Příklady aktivního vitamínu D₃ podle tohoto vynálezu zahrnují aktivní vitamín D₃ vybraný ze skupiny obsahující 1 α ,24-dihydroxyvitamín D₃, 1 α ,25-dihydroxyvitamín D₃ a 1 α -hydroxyvitamín D₃. 1 α ,24(R)-Dihydroxyvitamín D₃ a 1 α ,24(S)-dihydroxyvitamín D₃ jsou preferovány, přičemž 1 α ,24(R)-dihydroxyvitamín D₃ je obzvláště preferován vzhledem k jeho excelentní farmakologické aktivitě. Kromě toho, krystaly 1 α ,24(R)-dihydroxyvitamínu D₃ jsou preferovány pokud jde o čistotu a např. lze použít jeho monohydrát.
- 30

- Množství aktivního vitamínu D₃ podle tohoto vynálezu je dávka, která je účinná pro léčení kožních onemocnění na něž je aplikován a normálně je koncentrace v lotionech v rozmezí od 0,00005 do 0,01 hmotnostního dílu.
- 35

- Lotion aktivního vitamínu D₃ podle tohoto vynálezu se vyrábí podle rutinního způsobu rozpuštěním požadovaného množství aktivního vitamínu D₃ ve složce olejové fáze se surfaktantem za zahřívání, smícháním roztoku se složkou vodné fáze nebo vodné fáze bez roztoku ionického polysacharidu, který je pak zahříván v emulgačním zařízení, emulgováním směsi za vzniku jednotné emulze nebo přidáním roztoku ionického polysacharidu ke směsi podle potřeby a poté emulgováním směsi za vzniku jednotné emulze a na závěr ochlazením.
- 40
- 45

- Lotion aktivního vitamínu D₃ podle tohoto vynálezu může být použit jako terapeutické činidlo pro kožní onemocnění jako jsou psoriasis vulgaris, postulózní psoriáza, psoriáza kapkovitá, erytodermaální psoriáza, psoriasis arthropica, psoriasis gravis a další typy psoriázy a keratózy. Ačkoliv se dávky liší podle závažnosti onemocnění a pod., je preferováno např. podávání lotionu, majícího koncentraci 1 α ,24-dihydroxyvitamínu D₃ od 100 do 0,1 μ g/g lotionu, a to jedenkrát až několikrát denně na postiženou plochu.
- 50

- Je tedy zajištěn emulzní lotion, obsahující aktivní vitamín D₃ mající viskozitu vhodnou pro aplikaci na místa kde jsou vlasy, mající uspokojivou farmakologickou aktivitu, stabilitu primární
- 55

drogy a fyzikální stabilitu a nízkou úroveň dráždivosti kůže. Kromě toho je extrémně veliký význam zajištění takového emulzního lotionu pro klinické určení.

5 Příklady provedení vynálezu

Ačkoliv je v následujícím textu podáno další vysvětlení tohoto vynálezu prostřednictvím příkladů, je třeba poznamenat, že tyto příklady nejsou v žádném případě zamýšleny jako limitující pro tento vynález. Nejdříve je podáno vysvětlení týkající se různých typů testovacích metod použitých v příkladech.

Přehled náplně a poslání prováděných testů

Náplň a poslání prováděných testů jsou shrnuty v tabulce 1.

Tabulka 1: Náplň a poslání testů

Test číslo:	Popis	Poslání
Testovací metoda 1	Test na měření viskozity lotionu měření viskozity s využitím rotačního viskozimetru	Stanovení viskozity
Referenční test 1	Stanovení viskozity pomocí senzoričského testu	Určení optimálního rozsahu viskozity
Testovací metoda 2 2-1 2-2	Test fyzikální stability lotionu Gravitační zátěžový test (test separace fází pomocí centrifugace) Termický zátěžový test (skladování při 40 až 50 °C)	Stanovení fyzikální stability emulze na základě výskytu separace fází nebo želatinace.
Testovací metoda 3	Test stability primární drogy lotionu Měření reziduálních koncentrací primární drogy pomocí HPLC (skladování při 40 až 50 °C)	Stanovení chemické stability
Testovací metoda 4	Test farmakologické aktivity lotionu ODC inhibiční aktivitní test	Stanovení farmakologické aktivity přípravku
Testovací metoda 5	Test lotionu na dráždivost kůže (Srovnávací kumulativní test dráždivosti kůže u králíků)	Stanovení bezpečnosti (dráždivosti) přípravku

V následujícím textu je podán popis testovacích metod z tabulky 1.

Testovací metoda 1: Test viskozity lotionu

Vzorek lotionu byl naplněn do skleněné zkumavky opatřené šroubovacím uzávěrem (Maruem, č. 3L) s průměrem 21 mm, průměrem hrdla 12 mm a výškou 50 mm až po závity, aby nemohly
 5 vniknout bublinky. Testování bylo prováděno při 25 °C za následujících podmínek v souladu s podmínkami Obecných Testovacích Metod Japonské Pharmacopoeia, Metody měření viskozity č. 2: Metoda Rotačního viskozimetru.

Podmínky testu:

10 Aparát: Rotační viskozimetr s jedním válcem DVII+ (Brookfield).

Rotor: LV4 rotor.

Rychlost: 60 otáček za minutu.

Měření: Viskozita byla měřena po otáčení rotoru po dobu 3 min.

15 Vyhodnocovací kritérium bylo založeno na tom, že se viskozita v rozmezí od 500 do 1400 mPas vzala jako optimální (viz. Srovnávací test 1).

Referenční test 1: Vyhodnocení viskozity lotionu s využitím senzorického testu

20 Lepivost a snadnost aplikace byla vyhodnocena pomocí dotykového testu, rezistence ke stékání byla určena vizuálně pro komerčně dostupné lotiony a testovací lotion. Dále byly komerčně dostupné lotiony umístěny a poté vytlačeny z nádoby, ve které se provádějí, zatímco testovaný lotion byl umístěn do polyethylenového obalu.

25 Vyhodnocovací kritéria jsou uvedeny v tabulce 2, zatímco výsledky jsou uvedeny v tabulce 3.

Tabulka 2: Standardy pro vyhodnocování viskozity s využitím senzorického testu

Vyhodnocovaný parametr	Standardy pro vyhodnocování
Přilnavost	+: Při dotyku není pocit lepidlosti a při aplikaci na hlavu se nelepí na vlasy. -: Při dotyku pocit lepidlosti, snadno se lepí k vlasům při aplikaci na hlavu.
Snadnost aplikace	+: Vhodná roztíratelnost a množství vytlačené z obalu se snadno nastavuje. -: Přílišná roztíratelnost, je obtížné udržet jej na postižené oblasti, nebo je viskozita příliš vysoká, což vede k nerovnoměrnostem při vytlačování látky z obalu.
Rezistence ke stékání	+: Nízké riziko vniknutí do oka díky stékání při aplikaci na hlavu. -: Vysoké riziko vniknutí do oka během aplikace na hlavu.

30

Tabulka 3: Vyhodnocení viskozity senzorickým testem

Lotion	Viskozita (mPa.s)	Přilnavost	Snadnost aplikace	Rezistence ke stékání	Vyhodnocení
Komerční produkt A*	80	+	-	-	-
Komerční produkt B*	270	+	-	-	-
Komerční produkt C*	590	+	+	+	+
Komerční produkt D*	760	+	+	+	+
Testovaný přípravek A**	1010	+	+	+	+
Komerční produkt E*	1140	+	+	+	+
Testovaný přípravek B**	1380	+	+	+	+
Testovaný přípravek C**	1520	+	-	+	-
Testovaný přípravek D**	1850	-	-	+	-

5

* Komerční produkty A až D byly podle následujícího popisu:

Komerční produkt A: Nippon Glaxo, Delmovate Scalp Lotion

Komerční produkt B: Shionogi Pharmaceuticals, Rinderon V Lotion

Komerční produkt C: Tanabe Pharmaceuticals, Topsyem Lotion

10 Komerční produkt D: Taisho Pharmaceuticals, Pandel Lotion

Komerční produkt E: Kowa Shinyaku, Lidomex Lotion

**Testované přípravky A až D byly stejné jako v tabulce 4.

Tabulka 4

Ingredience	Test A (Příklad 1)	Testovaný přípravek B	Testovaný přípravek C	Testovaný přípravek D
1α,24-dihydroxyvitamin D₃	0,0002	-	-	-
dl-α-tokoferol	0,02	-	-	-
Diizopropyladipát	0,5	0,5	0,5	0,5
Bílé petrolátum	3,5	-	-	3,4
Parafin	0,7	0,35	0,35	0,7
Stearylalkohol	0,3	0,35	0,35	0,3
Squalan	1,7	-	-	1,7
Triglycerid mastné kyseliny	-	4,5	4,5	-
Kapalný parafin	-	5,0	5,0	-
Glycerylmonostearát	0,6	1,0	1,0	1,6
Polyoxyethylenový hydrogenovaný ricinový olej 60	1,0	1,0	1,0	0,5
Polyoxyethylen (23) cetyl alkohol	1,0	1,0	1,0	0,5
Hydroxymethylbenzoát	0,1	0,1	0,1	0,1
Hydroxypropylbenzoát	0,05	0,05	0,05	0,05
Citrát sodný	0,57	0,57	0,57	0,57
Propylenglykol	10	10	-	10
Butylenglykol	-	-	10	-
Glycerin	-	-	-	-
Hydrogenfosfát disodný	vhodné množství	vhodné množství	vhodné množství	vhodné množství
Hydrogenfosfát didraselný	vhodné množství	vhodné množství	vhodné množství	vhodné množství
Hydroxyethylcelulóza	-	-	0,3	-
Xanthenová guma	0,6	0,6	0,6	0,6
Čištěná voda	vhodné množství	vhodné množství	vhodné množství	vhodné množství
Celkem	100	100	100	100
HLB	13	11,7	11,7	8

5 * Jednotky: hmotnostní díly.

* Celková hmotnost byla doplněna čištěnou vodou.

Podle výsledků v tabulce 2, bylo nalezeno, že optimální viskozita pro účinné dosažení zasažené plochy, bezpečnou a snadnou práci při externím nanášení při aplikaci proti kožním nemocím pro aplikaci na vlasovou část a pod. je od 500 do 1400 mPa.s.

Testovací metoda 2: Test fyzikální stability lotionu

2-1 Gravitační zátěžový test

15 Jeden g vzorku lotionu byl umístěn do centrifugační zkumavky a byl odstraněn po 1 h centrifugování při 3750 otáčkách za minutu. Vzhled lotionu byl pozorován a bylo zkoumáno, zda nedošlo k separaci olejové a vodné fáze.

20 Vyhodnocovací kritéria byla absence fázové separace a skvrn.

2-2 Termální zátěžový test (Zahřívací test)

25 Osm g vzorku lotionu bylo umístěno do skleněné zkumavce. Zkumavka byla zatavena a poté skladována při konstantní teplotě lázně 50 °C nebo 40 °C. Během této doby bylo prováděno pozorování vzhledu lotionu a měření viskozity a lotion byl kontrolován, zda nedochází k oddělování olejové a vodné fáze popřípadě ke změnám ve viskozitě.

Vyhodnocovací kritéria byla absence fázové separace a skvrn.

Testovací metoda 3: Testovací metoda chemické stability lotionu $1\alpha,24$ -dihydroxyvitamínu D_3

500 mg lotionu bylo umístěno do centrifugační zkumavky a poté bylo přidáno 50 μ l interního standardu (prednisolon 100 μ g/ml) a 5 ml dichlormethanu. Poté byl vzorek centrifugován 10 min při 3000 otáčkách za minutu, přičemž vzorek byl ochlazen na 5 °C poté, co byl nejdříve třepán po dobu 10 min. Spodní dichlormethanová vrstva byla oddělena a byla injektována do HPLC aby bylo určeno množství $1\alpha,24$ -dihydroxyvitamínu D_3 . HPLC podmínky jsou popsány níže.

Kolona: Inertsil SIL 4,6 – 250 mm.

Teplota kolony: 40 °C.

Eluent: n-hexan/EtOH (89/11).

Rychlost toku: 1 ml/min.

Detektor: UV 256 nm.

Ačkoliv vyhodnocovacím kritériem je reziduální koncentrace primární drogy, přičemž koncentrace 95 % a vyšší se považuje za stabilní, vzhledem k experimentální chybě (+/- 2 %) se považuje zbytková koncentrace 93 % nebo vyšší za preferovanou.

Testovací metoda 4: Test farmakologické aktivity lotionu $1\alpha,24$ -dihydrovitamínu D_3

Vliv $1\alpha,24$ -dihydroxyvitamínu D_3 na inhibici růstu buněk u živočišného modelu psoriázy byl vyhodnocován s využitím aktivity ODC (ornithin dekarboxyláza) jako značky aktivity buněčného růstu. Konkrétně, růst epidermálních buněk byl urychlován opracováním kůže bezsrsté myši s TPA (12-O-tetradekynoylforbol-13-acetát) následovaný podáváním lotionu $1\alpha,24$ -dihydroxyvitamínu D_3 a měřením inhibice buněčného růstu na základě aktivity ODC. Konkrétněji, 10 mmol TPA bylo podáváno na kůži o velikosti 3 x 3 cm² na zádech bezsrsté myši za účelem zrychlení růstu epidermálních buněk. Dále bylo zvířatům ze skupiny, která byla určena k dávce (lotion nebyl podáván zvířatům z kontrolní skupiny), na stejné místo podáno 50 mg testovaného vzorku (lotion). Po pěti hodinách byla v místě podání vyříznuta kůže a byla měřena ODC aktivita podle metody Ciba K., et al. (Cancer Res., 44: 1387–13981, (1984)). Poměr ODC aktivity dávované skupiny k aktivitě kontrolní skupiny pak reprezentuje příslušnou inhibiční aktivitu, což bylo dále použito jako indikátor farmakologické aktivity lotionu $1\alpha,24$ -dihydroxyvitamínu D_3 .

Vyhodnocovací kritérium bylo, zda je vzorek ekvivalentní mazání Teijin Bonalphi, které bylo dříve prodáváno a používáno klinicky. Kromě toho, pojem ekvivalentní se vztahuje k ekvivalentnímu působení při biologických testech podle Pharmaceutical Manufacturing Guidelines (Yakugo Jihosha Publishing).

Testovací metoda 5: Srovnávací kumulativní test dráždivosti kůže u králíků

0,05 g testovaného a srovnávacího vzorku bylo podáváno denně po dobu 7 dnů (okluzivní aplikace) na plochu kůže na zádech o velikosti 6,25 cm² u samce japonského bílého králíka, následovány vyhodnocením kumulativního dráždění (rubor) kůže vyhodnocovací metody Dray.

Vyhodnocovací kritéria jsou uvedena v tabulce 5.

Kromě toho, přípravky mající 7. den výsledné skóre menší než 1, byly považovány za přípravky s nízkým stupněm dráždivosti.

Tabulka 5: Vyhodnocovací kritéria srovnávacího kumulativního testu kůže

Test dráždivosti u králíků

5

	Stupeň kožní reakce	Skóre
Erytém Odlupování	žádný erytém	0
	velmi slabý erytém (sotva rozpoznatelný)	1
	jasný erytém	2
	středně silný až silný erytém	3
	Hluboce červený, silný erytém, jemné odlupování (oddělování od hlubší tkáně)	4
Edém	žádný edém	0
	velmi slabý edém	1
	jasný edém	2
	střední edém (zduření kolem 1 mm)	3
	těžký edém (zduření větší než 1 mm a rozšiřování do okolních oblastí)	4

Příklad 1

10

Přípravek připravený podle příkladu 1 je ukázán v tabulce 6, zatímco proces výroby je souhrnně nakreslen na obrázku 1.

Tabulka 6: Přípravek z příkladu 1

Primární droga	1. 1 α ,24-dihydroxyvitamín D ₃	0,0002 ppw
Antioxidant	2. dl- α -tokoferol	0,02 ppw
Rozpouštědlo	3. Diizopropyladipát	0,5 ppw
Tuhá olejová komponenta	4. bílé petrolátum	3,5 ppw
	5. parafin	0,7 ppw
	6. stearylalkohol	0,3 ppw
Kapalná olejová komponenta	7. squalan	1,7 ppw
Neionický surfaktant	8. Glycerylmonostearát	0,6 ppw
	9. Polyoxyethylenový hydrogenovaný ricinový olej 60	1 ppw
	10. Polyoxyethylen (23) cetylalkohol	1 ppw
Antiseptikum	11. Hydroxymethylbenzoát	0,1 ppw
	12. Hydroxypropylbenzoát	0,05 ppw
Stabilizátor	13. Citrát sodný	0,57 ppw
Činidlo pro zadržení vlhkosti	14. Propylenglykol	10 ppw
Ionický polysacharid	15. Xanthanová guma	0,6 ppw
Pufr	16. Hydrogenfosfát disodný	Podle potřeby (pH 7,5)
	17. Hydrogenfosfát didraselný	Podle potřeby (pH 7,5)
Voda	18. Čištěná voda	Podle potřeby
Celkem		100 ppw

5 Poznámka: ppw = parts per weight (hmotnostní díly).

Popis způsobu přípravy

Výše zmíněná tuhá olejová komponenta (složky 4 až 6) , kapalná olejová komponenta (složka 7) a neionický surfaktant (složky 8 až 10) byly smíchány a zahřáty na 75 až 85 °C za vzniku jednotné taveniny. Roztok 1 α ,24-dihydroxyvitamínu D₃ (složka 1) a antioxidantu (složka 2) v rozpouštědle (složka 3) byly přidány k výše popsané tavenině a směs byla zahřívána za vzniku jednotného roztoku (Roztok A). Vedle toho antiseptikum (složka 11 a 12), stabilizátor (složka 13), činidlo na zadržení vlhkosti (složka 14) a pufr (složky 16 a 17) byly zahřívány na 75 až 85 °C v přečištěné vodě (složka 18) za vzniku jednotného roztoku (Roztok B). Ionický polysacharid (xanthanová guma byla použita coby ionický polysacharid, složka 15) byl rozpuštěn v čišťené vodě za vzniku roztoku ionického polysacharidu (Roztok C).

Roztoky A, B a C byly smíchány pod vakuem a byla připravena primární emulze. Ta byla poté ochlazená na pokojovou teplotu za vzniku bílého lotionu (příklad 1).

20

Kromě toho, čísla uvedená pro každou komponentu, ukázanou v tabulce 2, mohou být použita namísto jmen každé komponenty v příkladu 1 a v následujících příkladech a srovnávacích příkladech. Kromě toho, příklady a srovnávací příklady zde popsané byly připraveny podle výše zmíněného popisu přípravy (obrázek 1), založeném na příkladu 1.

5

Příklady 2 až 10 a srovnávací příklady 1 až 10

10 Souhrn příkladů a srovnávacích příkladů je uveden v tabulce 7, zatímco jejich složení je uvedeno v tabulkách 8 až 10.

Tabulka 7: Souhrn příkladů 2 až 10 a srovnávacích příkladů 1 až 10

Číslo Příkladu, Srovnávacího příkladu	Změna v přípravku oproti Příkladu 1	Vzniklé nálezy
Srov. příklad 1	Množství xanthanové gumy: 0,6 --> 0 ppw	Požadované množství ionického polysacharidu
Srov. příklad 2	Množství xanthanové gumy: 0,6 --> 0,2 ppw	optimální rozsah množství ionického polysacharidu
Příklad 2	Množství xanthanové gumy: 0,6 --> 0,4 ppw	
Příklad 3	Množství xanthanové gumy: 0,6 --> 0,8 ppw	
Srov. příklad 3	Množství xanthanové gumy: 0,6 --> 1,5 ppw	
Příklad 4	Množství stearylalkoholu: 0,3 --> 0 ppw	Požadované množství ionického stearylalkoholu
Srov. příklad 4	Množství stearylalkoholu: 0,3 --> 0,2 ppw	optimální rozsah množství stearylalkoholu
Příklad 5	Množství stearylalkoholu: 0,3 --> 1,0 ppw	
Srov. příklad 5	Množství stearylalkoholu: 0,3 --> 1,2 ppw	
Srov. příklad 6	HLB: 13 --> 8,2	optimální HLB
Příklad 6	HLB: 13 --> 10	
Srov. příklad 7	HLB: 13 --> 15	
Příklad 7	Poměr olejová fáze/vodná fáze: Přibližně 10 --> 6,5 ppw (surfaktant je také zahrnut v olejové fázi)	optimální poměr mezi olejovou fází a vodnou fází
Příklad 8	Poměr olejová fáze/vodná fáze: Přibližně 10 --> 15 ppw (surfaktant je také zahrnut v olejové fázi)	
Srov. příklad 8	Poměr olejová fáze/vodná fáze: Přibližně 10 --> 6,5 ppw (surfaktant je také zahrnut v olejové fázi)	
Příklad 9	Surfaktant: 2,6 --> 1,8 ppw	dovolený rozsah
Příklad 10	Surfaktant: 2,6 --> 5,2 ppw	množství surfaktantu
Srov. příklad 9	Použití esteru mastné kyseliny namísto petrolátu (HLB se také mění)	srovnání nízké dráždivosti složek olejové fáze
Srov. příklad 10	Použití esteru mastné kyseliny a glycerinu namísto petrolátu (HLB se také mění)	

15

Tabulka 8: Složení příkladů a srovnávacích příkladů (příklady 1 až 3 a srovnávací příklady 1 až 4).

Složka	Příklad 1	Srov. př. 1	Srov. př. 2	Příklad 2	Příklad 3	Srov. př. 3	Srov. př. 4
1 α , 24-dihydroxy-vitamin D ₃	0,0002	0,0002	0,0002	0,0002	0,0002	0,0002	0,0002
d1- α -tokoferol	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Diizopropyl-adipát	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
bílé Petrolatum	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5
parafin	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7
Stearyl alkohol	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0
Squalan	1,7	1,7	1,7	1,7	1,7	1,7	1,7
Glycerylmono-stearát	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
Polyoxy-ethylen hydrogenovaný ricinový olej 60	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Polyoxy-ethylen (23) cetylalkohol	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Hydroxymethyl-benzoát	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Hydroxypropyl-benzoát	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Citrát sodný	0,57	0,57	0,57	0,57	0,57	0,57	0,57
Propylen glykol	10	10	10	10	10	10	10
Hydrogenfosfát disodný	vhodné množství	vhodné množství	vhodné množství	vhodné množství	vhodné množství	vhodné množství	vhodné množství
Hydrogenfosfát didraselný	vhodné množství	vhodné množství	vhodné množství	vhodné množství	vhodné množství	vhodné množství	vhodné množství
Xanthanová guma	0,6	0	0,2	0,4	0,8	1,5	0,6
Čištěná voda	vhodné množství	vhodné množství	vhodné množství	vhodné množství	vhodné množství	vhodné množství	vhodné množství
Celkem	100	100	100	100	100	100	100
HLB	13	13	13	13	13	13	13

5

* Jednotky: % hmotnostní

* Celková hmotnost byla adjustována pomocí čišťené vody.

Tabulka 9: Složení příkladů a srovnávacích příkladů (příklady 1 až 4 a srovnávací příklady 5 až 7).

Složka	Příklad 1	Příklad 4	Příklad 5	Srov. př. 5	Srov. př. 6	Příklad 6	Srov. př. 7
1 α ,24-dihydroxy-vitamin D ₃	0,0002	0,0002	0,0002	0,0002	0,0002	0,0002	0,0002
dl- α -tokoferol	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Diizopropyl-adipát	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
bílé Petrolatum	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5
parafin	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7
Stearyl alkohol	0,3	0,2	1,0	1,2	0,3	0,3	0,3
squalan	1,7	1,7	1,7	1,7	1,7	1,7	1,7
Glycerylmono-stearat	0,6	0,6	0,6	0,6	1,56	1,2	0,2
polyoxyethylen hydrogenovaný ricinový olej 60	1,0	1,0	1,0	1,0	0,52	0,7	1,2
Polyoxy-ethylen (23) cetylalkohol	1,0	1,0	1,0	1,0	0,52	0,7	1,2
Hydroxymethyl-benzoát	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Hydroxypropyl-benzoát	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Citrát sodný	0,57	0,57	0,57	0,57	0,57	0,57	0,57
Propylen glykol	10	10	10	10	10	10	10
hydrogenfosfát disodný	vhodné množství	vhodné množství	vhodné množství	vhodné množství	vhodné množství	vhodné množství	vhodné množství
hydrogendifosfát didraselný	vhodné množství	vhodné množství	vhodné množství	vhodné množství	vhodné množství	vhodné množství	vhodné množství
Xanthanová guma	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
Čištěná voda	vhodné množství	vhodné množství	vhodné množství	vhodné množství	vhodné množství	vhodné množství	vhodné množství
celkem	100	100	100	100	100	100	100
HLB	13	13	13	13	8,2	10	15

5

* Jednotky: % hmotnostní

* Celková hmotnost byla adjustována pomocí čisté vody.

Tabulka 10: Složení příkladů a srovnávacích příkladů (příklady 1 až 7 až 10 a srovnávací příklady 8 až 10).

Složka	Příklad 1	Příklad 7	Příklad 8	Srov. př. 8	Příklad 9	Příklad 10	Srov. př. 9	Srov. př. 10
1 α ,24-dihydroxy-vitamin D ₃	0,0002	0,0002	0,0002	0,0002	0,0002	0,0002	0,0002	0,0002
d1- α -tokoferol	0,02	0,01	0,03	0,06	0,02	0,02	0,02	0,02
Diisopropyl-adipát	0,5	0,35	0,75	1,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Bílé Petrolátum	3,5	2,4	3,25	10,5	3,5	3,5	-	-
Parafin	0,7	0,5	1,05	2,1	0,7	0,7	0,35	0,35
stearylalkohol	0,3	0,2	1,5	0,9	0,3	0,3	0,35	0,35
squalan	1,7	1,2	2,55	5,1	1,7	1,7	1,7	1,7
Triglycerid mastné kyseliny	-	-	-	-	-	-	4,5	4,5
kapalný parafin	-	-	-	-	-	-	5,0	5,0
Glycerylmono-stearát	0,6	0,42	0,9	1,8	0,42	1,2	1,0	1,0
polyoxyethylen hydrogenovaný ricinový olej 60	1,0	0,69	1,5	3,0	0,69	2,0	1,0	1,0
Polyoxy-ethylen (23) cetylalkohol	1,0	0,69	1,5	3,0	0,69	2,0	1,0	1,0
Hydroxymethyl-benzoát	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Hydroxypropyl-benzoát	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
citrát sodný	0,57	0,57	0,57	0,57	0,57	0,57	0,57	0,57
Propylenglykol	10	10	10	10	10	10	10	4
Glycerin	-	-	-	-	-	-	-	5
Hydrogenfosfát disodný	vhodné množství	vhodné množství	vhodné množství	vhodné množství	vhodné množství	vhodné množství	vhodné množství	vhodné množství
Hydrogenfosfát didraselný	vhodné množství	vhodné množství	vhodné množství	vhodné množství	vhodné množství	vhodné množství	vhodné množství	vhodné množství
Xanthanová guma	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
Čištěná voda	vhodné množství	vhodné množství	vhodné množství	vhodné množství	vhodné množství	vhodné množství	vhodné množství	vhodné množství
Celkem	100	100	100	100	100	100	100	100
HLB	13	13	13	13	13	13	11,7	11,7

5

* Jednotky: % hmotnostní

* Celková hmotnost byla adjustována pomocí čištěné vody.

Testy fyzikální a chemické stability

- 5 Fyzikální stabilita lotionů z příkladů 1 až 10 a srovnávacích příkladů 1 až 10 byla stanovena testovacími metodami 1 a 2, zatímco jejich chemická stabilita byla testována metodou 3. Vyhodnocovací kritéria jsou shrnuta v tabulce 11 a výsledky jsou shrnuty v tabulce 12.

Tabulka 11: Vyhodnocovací kritéria pro testy fyzikální a chemické stability

10

Testovaný parametr	Vyhodnocovací kritérium
Test viskozity	+: Viskozita v rozmezí od 500 do 1400 mPa.s, měřená podle testovací metody 1. -: Viskozita menší nebo vyšší než 500 až 1400 mPa.s, měřeno podle testovací metody 1.
Gravitační zátěžový test	+: Žádné vizuální pozorování separace fází. -: Vizuální pozorování separace fází a skvrn.
Termický zátěžový test separace fází	+: Žádné vizuální pozorování separace fází při skladování při teplotách a po dobu popsanou v tabulkách 2 až 7. -: Vizuální pozorování separace fází při skladování při teplotách a po dobu popsanou v tabulkách 2 až 7.
Změny viskozity	+: Žádné vizuální pozorování gelatinace při skladování při teplotách a po dobu popsanou v Tabulkách 2 až 7 a viskozita není vyšší než 1400 mPa.s při měření podle testovací metody 1. -: Vizuální pozorování gelatinace při skladování při teplotách a po dobu popsanou v tabulkách 2 až 7 a viskozita vyšší než 1400 mPa.s při měření podle testovací metody 1.
Měření zbytkové koncentrace primární drogy	+: Je považováno za stabilní když zbytková koncentrace primární drogy je alespoň 93 % při skladování při teplotě a po dobu popsanou v tabulce 12, jak je měřeno podle testovací metody 3. -: Je považováno za nestabilní když zbytková koncentrace primární drogy je menší než 93 % při skladování při teplotě a po dobu popsanou v tabulce 12, jak je měřeno podle testovací metody 1.
Celkové vyhodnocení	+: Je považováno za farmaceutikum, zachovávající si fyzikální a chemickou stabilitu. -: Je považováno za farmaceutikum, které si obtížně zachovává fyzikální a chemickou stabilitu.

Tabulka 12: Výsledky fyzikální a chemické stability

	Fyzikální stabilita						Chemická stabilita		Celkem
Testovaný parametr	Test viskozity	Gravit. zátěžový test	Termální zátěžový test				Termální zátěžový test		Hodnocení
	Viskozita	3750 ot./min	50°C, 2 týdny		40°C, 3 měsíce		50°C, 2 týdny	40°C, 3 měsíce	
		Fázová separace	Fázová separace	Změny viskozity	Fázová separace	Změny viskozity	Zbytkový poměr primární drogy (%)		
příklad 1	+	+	+	+	+	+	95	99	+
Srovn. př. 1	-	-	-	+	-	+	90	95	-
Srovn. př. 2	-	-	-	+	+	+	92	95	-
Příklad 2	+	+	+	+	+	+	94	97	+
Příklad 3	+	+	+	+	+	+	94	97	+
Srovn. př. 3	-	+	+	+	+	+	93	96	-
Srovn. př. 4	+	+	-	+	+	+	85	92	-
Příklad 4	+	+	+	+	+	+	93	97	+
Příklad 5	+	+	+	+	+	+	94	98	+
Srovn. př. 5	+	+	+	-	+	-	93	96	-
srovn. př. 6	+	-	-	+	-	+	90	94	-
Příklad 6	+	+	+	+	+	+	95	98	+
Srovn. př. 7	+	-	-	+	-	+	91	95	-
Příklad 7	+	+	+	+	+	+	93	96	+
Příklad 8	+	+	+	+	+	+	93	98	+
Srovn. př. 8	+	-	-	+	-	+	95	99	-
Příklad 9	+	+	+	+	+	+	93	94	+
Příklad 10	+	+	+	+	+	+	93	96	+
Srovn. př. 9	+	+	+	+	+	+	94	98	+
Srovn. př. 10	+	+	+	+	+	+	94	98	+

5

Podle tabulky 12 byl jako vyhovující označen lotion, který prošel gravitačním a termickým zátěžovým testem, kde byla vyzkoušena jejich fyzikální stabilita, tedy příklady 1 až 10 a srovnávací příklady 9 a 10. Na základě tohoto nálezu bylo určeno, že fyzikálně stabilní lotiony jsou získávány díky synergickému efektu tří faktorů, které představují hmotnostní poměr vyššího alkoholu,

10

hmotnostní poměr xanthanové gumy a HLB surfaktantu.

Kromě toho, bylo také určeno, že ta složení lotionů, ve kterých došlo k oddělování fází, vykazují velmi slabou stabilitu 1 α ,24-dihydroxyvitamínů D₃ a nejsou schopna udržet si stabilitu jako farmaceutika.

15

Dále bylo shledáno, že srovnávací příklady 9 a 10 jsou nevhodné pro níže popsané testování dráždivosti kůže.

Test farmakologické aktivity lotionu z příkladu 1

- 5 Výsledky provedených testů farmakologické aktivity lotionu z příkladu 1 (obsah $1\alpha,24$ -dihydroxyvitamínu D_3 byl $2\text{ }\mu\text{g/g}$) a mazání Bonalpa (aktivní mazání $1\alpha,24$ -dihydroxyvitamínu D_3 , kde obsah $1\alpha,24$ -dihydroxyvitamínu D_3 je v mazání $2\text{ }\mu\text{g/g}$) testovací metodou 4 jsou uvedeny v tabulce 13.

- 10 Tabulka 13: Srovnání ODC aktivitního inhibičního poměru příkladu 1 a mazání

Složení	ODC aktivitní inhibiční poměr
Příklad 1	26 %
Mazání	26 %

- 15 Na základě tabulky 13 bylo zjištěno, že lotion podle tohoto vynálezu (příklad 1) vykazuje u zvířecího modelu psoriázy stejnou farmakologickou aktivitu $1\alpha,24$ -dihydroxyvitamínu D_3 jako mazání.

Test dráždivosti kůže lotionu z příkladu 1

- 20 Výsledky prováděné srovnávacím kumulativním testem dráždivosti u králíků pro lotion z příkladu 1 (obsah $1\alpha,24$ -dihydroxyvitamínu D_3 byl $2\text{ }\mu\text{g/g}$) a pro lotion ze srovnávacího příkladu 9 (obsah $1\alpha,24$ -dihydroxyvitamínu D_3 byl $2\text{ }\mu\text{g/g}$) podle testovací metody 5 jsou shrnuty v obrázku 2.

25

Průmyslová využitelnost

- 30 Vynález se zabývá novými farmaceutickými přípravky pro lokální aplikace ve formě emulzí (lotiony, obsahující aktivní vitamín D_3 a které jsou vhodné pro aplikaci na místech jako je vlasová část hlavy. Tyto lotiony vykazují ve srovnání s dosud známými přípravky zvýšenou farmakologickou aktivitu, stabilitu primární aktivní složky a fyzikální stabilitu, takže se hodí pro léčení kožních onemocnění jako je např. psoriáza.

PATENTOVÉ NÁROKY

5

1. Emulzní lotion aktivního vitamínu D₃, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že obsahuje následující složky:

- a) terapeuticky účinné množství aktivního vitamínu D₃,
- b) složku olejové fáze, obsahující tuhou olejovou komponentu zahrnující bílé petrolátum a vyšší
- 10 alkohol, a kapalnou olejovou složku zahrnující squalan v množství 1 až 2,5 % hmotnostních,
- c) složku vodné fáze zahrnující ionický polysacharid,
- d) neionický surfaktant,

kde

- 1) obsah zmíněného ionického polysacharidu je od 0,3 do 1,0 % hmotnostního celého lotionu,
- 15 2) obsah zmíněného vyššího alkoholu je od 0,2 do 1,0 % hmotnostního celého lotionu, a
- 3) HLB zmíněného neionického surfaktantu je 11,5 až 14,5.

2. Emulzní lotion aktivního vitamínu D₃ podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že hmotnostní poměr složky olejové fáze ku složce vodné fáze (složka olejové fáze/složka vodné fáze) je od 15/85 až do 3/97.

3. Emulzní lotion aktivního vitamínu D₃ podle nároků 1 a 2, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že obsah zmíněného neionického surfaktantu je od 1,8 do 5,2 % hmotnostních celého lotionu.

25 4. Emulzní lotion aktivního vitamínu D₃ podle nároků 1 až 3, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že aktivní vitamín D₃ je aktivním vitamínem D₃ vybraným ze skupiny obsahující 1 α ,24-dihydroxyvitamín D₃, 1 α ,25-dihydroxyvitamín D₃ a 1 α -hydroxyvitamín D₃.

30 5. Emulzní lotion aktivního vitamínu D₃ podle nároků 1 až 4, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že zmíněný ionický polysacharid je xanthanová guma a/nebo karagen.

6. Emulzní lotion aktivního vitamínu D₃ podle nároků 1 až 5, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že jeho viskozita je 500 až 1400 mPa.s měřeno pomocí Brookfieldova rotačního viskozimetru s využitím násadky č. LV4 při 60 otáčkách za minutu a teplotě 25 °C.

35

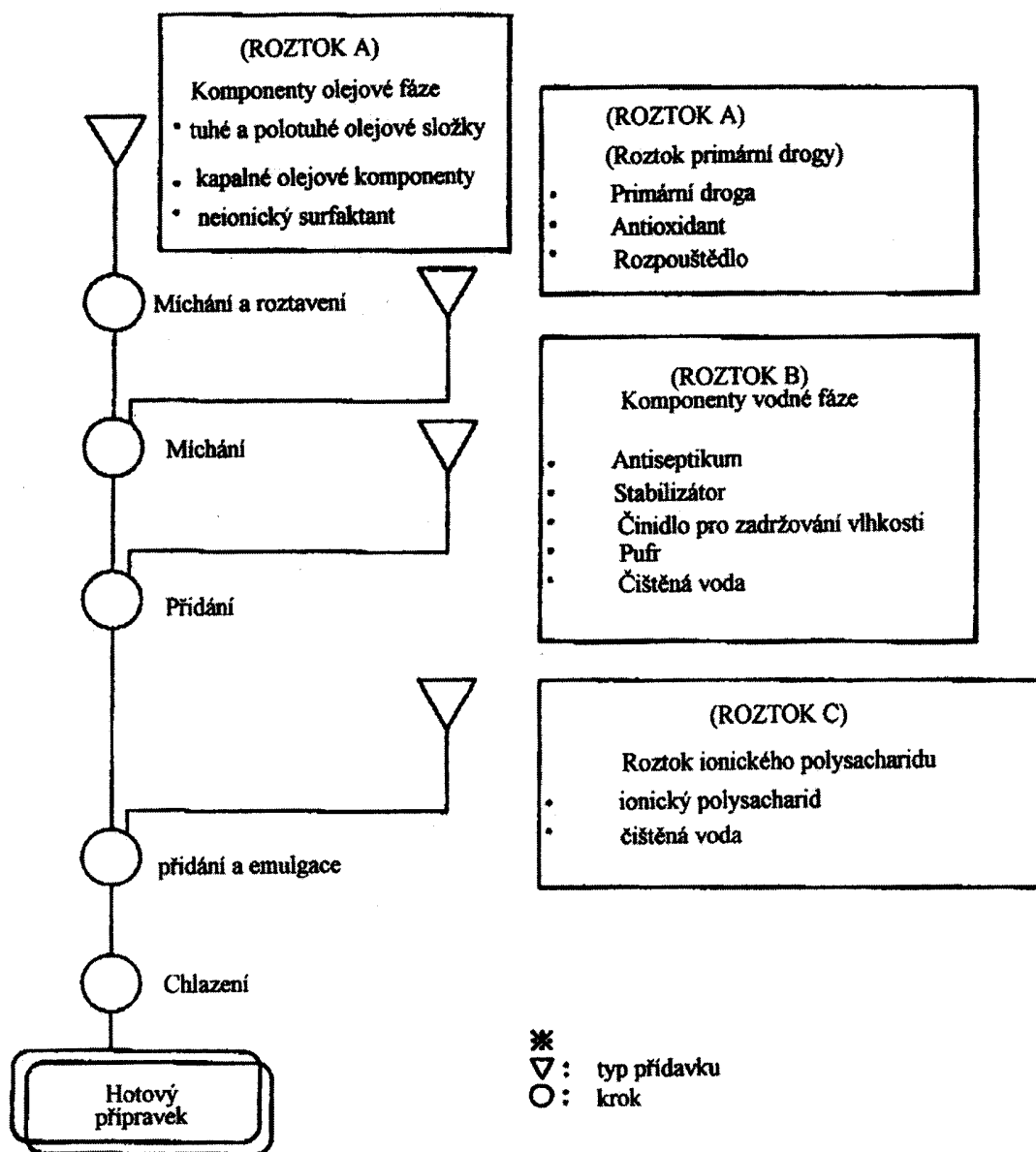
7. Emulzní lotion aktivního vitamínu D₃ podle nároků 1 až 6, pro použití jako léčiva pro léčení kožních onemocnění.

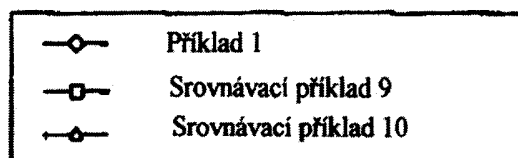
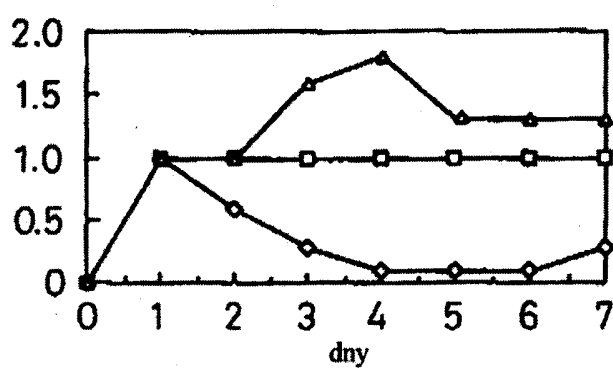
40 8. Emulzní lotion aktivního vitamínu D₃ podle nároku 7, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že zmíněné kožní onemocnění je psoriáza nebo keratóza.

45

2 výkresy

Obrázek 1



Obrázek 2

Konec dokumentu
