



Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 2415/88

(51) Int.Cl.5

A 61 K 7/06

(22) Indleveringsdag: 04 maj 1988

(24) Løbedag: 02 sep 1987

(41) Alm. tilgængelig: 04 maj 1988

(44) Fremlagt: 19 okt 1992

(86) International ansøgning nr.: PCT/US87/02168

(86) International indleveringsdag: 02 sep 1987

(85) Videreførelsesdag: 04 maj 1988

(30) Prioritet: 05 sep 1986 US 904146

(71) Ansøger: The *Upjohn Company; 301 Henrietta Street; Kalamazoo; Michigan 49001, US

(72) Opfinder: Douglas A. *Hatzenbuehler; US, Jeffrey Edward *Browne; US, Lorraine Elisabeth *Pena; US

(74) Fuldmægtig: Budde, Schou & Co. A/S

(54) Topisk hårvækstmiddel

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

2415-88

Topisk hårvækstmiddel

Et topisk hårvækstmiddel indeholder minoxidil, et opløsningsmiddel for minoxidil, et ikke-polært opløsningsmiddel, der giver midlet omtrent den samme polaritet som humant sebum, og et co-opløsningsmiddel, der forøger afgivelsen af minoxidil gennem det yderste hudlag, stratum corneum.

Den foreliggende opfindelse angår et topisk hårvækstmiddel indeholdende minoxidil, som opløser sebum, den olie, der omgiver hårfolliklen, og udgør et middel til at gennemtrænge det yderste hudlag, stratum corneum.

5 Minoxidil er en kendt farmaceutisk forbindelse. Den forhandles af The Upjohn Company som det aktive stof i "Loniten"[®]-tabletter til behandling af hypertension. Det er ligeledes anvendeligt i topiske midler til behandling af skaldethed. Opbygningen og anvendelsen af denne forbindelse til
10 dette formål er beskrevet i US patentskrifterne nr. 4.139.619 og 4.596.812. Forbindelsen minoxidil har varierende effektivitet til fremme af hårvækst, afhængigt af patienten, graden af skaldethed, dosis og det topiske middels art. For tiden indgives topisk minoxidil i et middel indeholdende propylen-
15 glycol, ethanol og vand.

US patentskrift nr. 4.139.619 omhandler topiske minoxidilmidler indeholdende bærestoffer valgt blandt salver, lotioner, pastaer, geléer, sprayprodukter og aerosoler. US patentskrift nr. 4.596.812 omhandler ligeledes topiske midler
20 med minoxidil. Cooper, J. Pharm. Sci. 73, 1153 (1984) beskriver endvidere midler til forøgelse af hudens overføring af visse farmaceutiske forbindelser.

Det topiske hårvækstmiddel ifølge opfindelsen er ejendommeligt ved, at det omfatter:

- 25 (a) minoxidil,
 (b) et opløsningsmiddel, der kan opløse minoxidil,
 (c) et ikke-polært opløsningsmiddel, som giver den totale tilberedning omtrentlig samme polaritet som humant sebums, og
30 (d) et co-opløsningsmiddel med en polaritet, der ligger mellem polariteten af opløsningsmidlet, som kan opløse minoxidilen, og det ikke-polære opløsningsmiddels, som forøger afgivelsen af minoxidil gennem stratum corneum, idet mængden af co-opløsningsmidlet er mindre end den, der forårsager irritation af huden.
35

Den foreliggende opfindelse angår således en ikke-vandig, topisk minoxidiltilberedning med forbedret effektivitet.

Ved minoxidil skal forstås 2,4-pyrimidindiamin
5 -6-(1-piperidiny1)-3-oxid, analoge samt salte deraf som beskrevet i US patentskrifterne nr. 4.139.619 og 4.596.812.

Egnede opløsningsmidler til minoxidil omfatter propylenglycol, 1,3-butyldiol, polyethylenglycol 200
10 (PEG 200), polyethylenglycol 400 (PEG 400), isopropanol, ethanol, methanol, 1,5-pentandiol, 1,2,6-trihydroxyhexan, 1,7-heptandiol, 1,4-butandiol og N-methylpyrrolidon og beslægtede forbindelser (jfr. f.eks. J. Pharm. Pharmacol. 37, 298-304 (1985)).

15 Egnede ikke-polære opløsningsmidler omfatter siliconeolier, såsom følgende flygtige siliconeolier: Dow Corning® - 344 væske, Dow Corning® - 345 væske, Union Carbide® - V.S. 7207, Union Carbide® - V.S. 7158 og Union Carbide® V.S. 7349 samt følgende ikke-flygtige (eller mindre
20 flygtige) siliconeolier: Dow Corning® - 200 væsker med forskellig viskositet og Union Carbide® - L 45 væsker med forskellig viskositet.

Egnede co-opløsnings- og gennemtrængningsforøgende midler omfatter alkoholer, såsom butanol, hexanol,
25 octanol, decanol, dodecanol og oleylalkohol; aminer, såsom isopropylamin, diisopropylamin, triethylamin, triethanolamin og ethylendiamin; carboxylsyrer, såsom oleinsyre, linolsyre og linolensyre; estere, såsom dibutylsebacat, dibutylphthalat, butylbenzoat og ethylcaprat samt
30 andre, såsom "Azone"®, N-methylpyrrolidon, galdesure salte og urinstof. Oleylalkohol er det foretrukne co-opløsningsmiddel.

For at forbedre komponenternes blandbarhed sættes
der til co-opløsningsmidlet fortrinsvis endnu et co-opløsningsmiddel med en polaritet, der ligger mellem minoxidil-
35 -opløsningsmidlets og det ikke-polære opløsningsmiddels.

Således er det foretrukne yderligere co-opløsningsmiddel til oleylalkohol, der er det foretrukne gennemtrængningsforøgende middel og co-opløsningsmiddel, isopropanol, som giver en blandbar opløsning med flygtige siliconer (f.eks. Dow Corning® 344 væske). Isopropanolen anvendes især i intervallet fra ca. 16 til ca. 27 volumen% og giver enkeltfaseopløsninger af alle blandinger, der har interesse. Isopropanolens flygtighed reducerer noget af den olieagtighed, der forårsages af oleylalkoholen, eftersom der kræves mindre mængder oleylalkohol i disse tilberedninger for at få en blandbar opløsning, end der har været anvendt før tilsætningen af isopropanol. Ethanol kan også anvendes til disse vehikler som et co-opløsningsmiddel, da det "lugter" mindre kemisk, men ethanolen skal foreligge i koncentrationer, der er 5-10% højere end isopropanols, og det opnåede vehikel er ikke så effektivt til at opløseliggøre sebum.

Sebum er det forholdsvis ikke-polære materiale, der udskilles fra hudfedtkirtlerne, der findes i hårfolliklen. For at stimulere hårvækst er det ønskeligt at rette topiske minoxidiltilberedninger mod hudfedtkirtlerne. Det foreliggende middel, der er blandbart med humant sebum, opfylder dette formål.

Hildebrand-opløselighedskoefficienter (HSC) (jfr. Vaughn, J. Soc. Cosmet. Chem. 36, 319-333 (sept./okt. 1985)) anvendes til at karakterisere et blandbart vehikel, idet der anvendes et sebum-opløseliggørende middel med lav (dvs. ikke-polær) Hildebrand-opløselighedskoefficient kombineret med et middel, der fremmer hudgennemtrængningen og med en Hildebrand-opløselighedskoefficient, der ligger mellem det ikke-polære sebumopløsningsmiddels og det mere polære minoxidilopløsningsmiddels. Det opnåede vehikel har en Hildebrand-opløselighedskoefficient, der ligger tæt på humant sebums og kan fuldstændig opløse mængden af sebum på hovedbunden. De for tiden anvendte mere polære vehikler til minoxidil kan ikke opløse denne mængde sebum.

På basis af sammensætningen af syntetisk (eller kunstigt) sebum ligger Hildebrand (HSC)-opløseligheds-koefficienten for sebum på ca. 7 eller 8 cal $\frac{1}{2}$ cm^{-3/2}.

Monoxidil udviser den bedste opløselighed i propylenglycol, som har en HSC på 14. Blandbarhed (to eller flere væskers evne til at kunne blandes i alle forhold) ses i reglen på denne skala, når der er en forskel på mindre end 2 enheder. For derfor at sænke vehiklets HSC i forhold til ren propylenglycols skal der vælges et opløsningsmiddel med HSC under sebums. Et af de bedst egnede opløsningsmidler er flygtig siliconeolie med en HSC på ca. 5,8 - ca. 5,9. Efter-som siliconeolier er fuldstændigt ublandbare med propylenglycol, er det nødvendigt at tilsætte et co-opløsningsmiddel for at gøre disse to mere blandbare.

Dette co-opløsningsmiddel kan kun have HSC mellem 6 og 14, men den mellemste værdi (ca. 10) kræver den mindste mængde co-opløsningsmiddel og foretrækkes derfor.

Minoxidil absorberes ikke godt gennem huden i de kendte tilberedninger (f.eks. propylenglycol/ethanol/-vand). Det er derfor ønskeligt at tilsætte en vehikel-komponent, som forøger hudgennemtrængningen samtidig med, at den gør siliconeolierne og propylenglycol blandbare. Mest foretrukket er oleylalkohol med en HSC på 9,8. En enkeltfase-(dvs. opløsning)-tilberedning kan fremstilles af disse materialer. Dette vehikel kan fuldstændig opløse sebumniveauer på huden, hvorimod kendte minoxidil-tilberedninger ikke opløser de mængder sebum, som rapporteres at befinde sig på hovedbunden.

Med henblik på hudgennemtrængning er det ønskeligt at have mindre oleylalkohol i tilberedningen (f.eks. et forhold på ca. 1:1 mellem oleylalkohol og propylenglycol). Imidlertid er tilberedningen ikke blandbar i et forhold på 1:1. Der kan fremstilles et enkeltfasesystem (1:1-oleylalkohol/propylenglycol) ved at tilsætte en ikke-flygtig siliconeolie (f.eks. Dow Corning[®] 200 væske) og et overfladeaktivt middel (f.eks. Union Carbide[®] Sil-

wet L-77).

Endvidere er høje koncentrationer af oleylalkohol, dermalt irriterende. Således foretrækkes oleylalkohol-koncentrationer fra ca. 10 til ca. 40% af den samlede opløsning. Det er særlig foretrukket af hensyn til kosmetisk anvendelighed at anvende mindre end ca. 20% oleylalkohol, så at midlet giver en mindre olieret "for-

Foretrukne forhold mellem komponenterne er,
10 som følger:

På basis af in vitro transdermale data bør minoxidil-koncentrationen være fra ca. 1,0 til ca. 2,5 volumen%; koncentrationen af propylenglycol fra ca. 12 til ca. 25 volumen%; og koncentrationen af oleylalkohol fra ca. 6
15 til ca. 20 volumen%. Disse vehikler giver in vitro minoxidil-overføringsniveauer for human hud, der ligger fra ca. lige så stor for den kendte 2% minoxidil-tilberedning (20% propylenglycol/60% ethanol/20% vand) til ca. 10 gange større overførsel, som det fremgår af eksempel 2.

20 Anvendelsen af topiske minoxidilmidler er kendt af den almindeligt uddannede læge eller dermatolog. Anvendelsen omtales i US patentskrifterne nr. 4.139.619 og 4.596.812.

Opfindelsen vil i det følgende blive nærmere
25 belyst ved hjælp af eksempler.

Eksempel 1

De nedenstående tilberedninger fremstilles ifølge følgende metode:

30 (1) Propylenglycol afmåles og fyldes i en passende beholder.

(2) Propylenglycolen opvarmes til 52-58°C ved hjælp af vandbad og opvarmes i 10-15 minutter, når temperaturen har nået det ønskede interval.

35 (3) Minoxidil afvejes og sættes langsomt til den opvarmede propylenglycol under hurtig blanding. Blandingen

0

fortsættes, indtil minoxidilen er fuldstændig opløst (ca. 30-40 minutter). Temperaturen opretholdes på 52-58°C ved hjælp af vandbad.

(4) Minoxidil-propylenglycol-opløsningen afkøles til
5 stuetemperatur (ca. 25°C).

(5) Oleylalkohol afmåles og sættes til den i trin 4 afkølede opløsning og blandes i ét minut.

(6) Dersom der tilsættes procetyl-10, sættes det til blandingen fra trin 5 og blandes på dette tidspunkt i ét
10 minut.

(7) Der sættes Dow Corning® 344 til ovenstående blanding, og der blandes i 5-10 minutter, indtil der fås en homogen blanding.

Tilberedning 1. Minoxidil USP formalet (ca. 90 mg/ml propylenglycol for at få en mættet opløsning).
15

Propylenglycol	15%
Oleylalkohol USP	15%
Dow Corning® 344 (flygtig siliconeolie 70%	

Tilberedning 2. Minoxidil USP formalet (ca. 90 mg/ml propylenglycol)
20

Propylenglycol USP	15%
Oleylalkohol USP	30%
Procetyl-10 (PEG 10 cetylether)	10%

25 Dow Corning® 344 45%

Tilberedning 3. Minoxidil USP formalet (ca. 90 mg/ml propylenglycol)

30 Propylenglycol USP	12,5%
Oleylalkohol USP	25%
Procetyl-10	10%
Dow Corning® 344	52,5%

35

0

Eksempel 2

På basis af ovenstående specifikation og kendte metoder fremstilles alle midlerne ifølgelse af opfindelsen. Der fremstilles tre repræsentative ikke-vandige minoxidil-tilberedninger, der karakteriseres ved deres dermale karakteristika, som følger:

	Vehikel	Sammensætning (vol%)			
		Propylenglycol	Oleylalk. IPA	Flyg. silicone	transport*
10	Høj (ca. 12X)	25	15	27	33
	Middel (ca. 4X)	15	7,5	25	52,5
	Lav (ca. 1,5X)	12	6	25	57

* Vehikeltransport defineres som forholdet mellem spidstransportstrømning (1 time) gennem human hud på lig for det anførte vehikel divideret med "standard"-reference vehikel-(20% propylenglycol/60% ethanol/20% vand) -spidsminoxidiltransport målt på en del af samme stykke hud.

20

Vægtprocenten af minoxidil i hver af disse tilberedninger er 2,3% i vehiklet med høj transport, 1,3% i vehiklet med middel transport og 1,1% i vehiklet med lav transport, medens referencevehiklet indeholder 2,0%.

25

Autoradiografisk undersøgelse af medikamentfordeling i Macaque-aber viser, at en tilberedning, der indeholder 20% propylenglycol, 20% oleylalkohol, 16% isopropanol og 44% flygtig silicone har en ca. 6 fold stigning i medikamentafgivelse til hudfedtkirtlen i hårfolliklen i forhold til medikamentindholdet uden for hårfolliklen i lige så stor afstand i huden. Standardtilberedningen udviser i det væsentlige ingen forskel i mængder i folliklen og uden for folliklen. Prøver for human dermal in vivo irritation viser minimal ikke-okkluderet dermal irritation med dette middel.

35

0

Eksempel 3

Ved hjælp af metoderne i de foregående eksempler, og kendte metoder fremstilles følgende midler (alle koncentrationer er anført i volumen%).

5

Tabel IIkke-vandige minoxidil-tilberedninger

		Konc.	Konc.	Konc. DC 344	Andet
		Propylen- <u>glycol</u>	Oleyl- <u>alcohol</u>		
10	<u>Tilberedn.</u>			<u>Siliconeolier</u>	<u>middel</u>
	1	25%	25%	50%	0
	2	20%	30%	50%	0
	3	20%	20%	60%	0
	4	20%	25%	55%	0
15	5	22,5%	22,5%	55%	0
	6	15%	25%	60%	0
	7	30%	20%	50%	0
	8	25%	15%	60%	0
	9	25%	20%	55%	0
20	10	15%	30%	45%	10% Pro-10*
	11	12,5%	25%	57,5%	5% Pro-10*
	12	25%	10%	65%	0
	13	15%	7,5%	77,5%	0

* Pro-10 = procetyl-10-(propylencetylether) overfladeaktivt middel, der sættes til de indledende emulsioner for at forbedre stabiliteten.

25

30

35

0

P A T E N T K R A V

1. Topisk hårvækstmiddel, k e n d e t e g -
n e t ved, at det omfatter

- (a) minoxidil,
- 5 (b) et opløsningsmiddel, der kan opløse minoxidil,
- (c) et ikke-polært opløsningsmiddel, som giver den
totale tilberedning omtrentlig den samme polaritet
som humant sebums, og
- 10 (d) et co-opløsningsmiddel med en polaritet, der lig-
ger mellem polariteten af opløsningsmidlet, som
kan opløse minoxidilen, og det ikke-polære opløs-
ningsmiddels, som forøger afgivelsen af minoxi-
dil gennem stratum corneum, idet mængden af co-
-opløsningsmidlet er mindre end den, der forårsaa-
15 ger irritation af huden.

2. Middel ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t
ved, at opløsningsmidlet, der kan opløse minoxidil, er
propylenglycol, co-opløsningsmidlet er en blanding af o-
leylalkohol og isopropanol, og det ikke-polære opløs-
20 ningsmiddel er en flygtig siliconeolie.

3. Middel ifølge krav 2, k e n d e t e g n e t
ved, at koncentrationen af minoxidil er fra ca. 1,0 til
ca. 2,5 volumen%, af propylenglycol fra ca. 12 til ca.
25 volumen%, af oleylalkohol fra ca. 6 til ca. 20 volu-
25 men%, og af isopropanol fra ca. 16 til ca. 27 volumen%.

30

35