

1977

P03 01816

MINOXIDILT TARTALMAZÓ KÉSZÍTMÉNYEK, ÉS ELJÁRÁS
EZEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA ÉS
ALKALMAZÁSUK

+12

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

KIVONAT

A találmány tárgya minoxidilt tartalmazó új készítmények, eljárás ezek előállítására és hajnövekedés megindítására és/vagy növekedésének elősegítésére és/vagy hajvesztés csökkentésére a minoxidilt tartalmazó készítmények alkalmazásával. A találmány szerinti készítmény minoxidilt, nem karbomer sűrítőszert és gyógyászatilag elfogadható oldószert tartalmaz, és a minoxidil a készítményben lényegében oldott állapotban van jelen.

Jellemzői: minoxidil

Y.

**MINOXIDILT TARTALMAZÓ KÉSZÍTMÉNYEK, ÉS ELJÁRÁS
EZEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA ÉS ALKALMAZÁSUK**

5

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány tárgya új minoxidilt tartalmazó készítmények, eljárás ezek előállítására és hajnövekedés (szőrnövekedés) megindítására és/vagy növekedésének elősegítésére és/vagy hajvesztés (szőrvesztés) csökkentésére a minoxidilt tartalmazó készítmények alkalmazásával.

A találmány háttere

A minoxidil (azaz a 2,4-diamino-6-piperidinilpirimidin-3-oxid) a Loniten® és a Rogain® hatóanyaga, amelyeket a Pharmacia & Upjohn forgalmaz magas vérnyomás kezelésére szolgáló szerként valamint az androgén alopecia (férfi és női meghatározott formájú hajhiány) kezelésére szolgáló szerként. A minoxidil előállítása és magas vérnyomás ellenes hatása a 3 461 461 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban van ismertetve. A 4 139 619 és a 4 596 812 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokban ismertetik a vegyület haj növekedésének elősegítésére való alkalmazását és a vegyületet tartalmazó topikális készítményeket.

A topikális alkalmazásra szolgáló gyógyászati készítmények, így a Rogain® többféle formában előállíthatók, így ezek lehetnek például oldatok, gél vagy szuszpenzió formájú készítmények és hasonlóak. A hatásos anyag, például a minoxidil általában nagyobb mértékben abszorbeálódik az oldat vagy gél formájú topikális készítményekből, amelyekben oldott állapotban van jelen a hordozóban, mint a szuszpenziókból, amelyekben az aktív alkotórész csupán szuszpendálva van.

A minoxidilt tartalmazó oldatok általában tartalmaznak vizet és egy vagy több további oldószert. A topikális oldatok nem a legalkalmasabbak a hajhiány kezelésére, mivel nem maradnak elegendő ideig a

masabbak a hajhiány kezelésére, mivel nem maradnak elegendő ideig a felvitel helyén olyan mennyiségben, amely elegendő a hatóanyag abszorpciójához. Leírtak minoxidilt tartalmazó egyéb készítményeket is, így például zseléket és kenőcsöket. Ezek a készítmények, különösen
5 kozmetikai okokból gyógyászatilag nem előnyösek, és nem is alkalmazhatók a hajnövekedés serkentésére.

Leírták polimer sűrítőszer alkalmazását a minoxidil hordozóanyagának összetevőjeként. A GB 2 194 887 számú szabadalmi iratban például leírnak egy polimert tartalmazó készítményt, amely legfeljebb 20% oldószert (például propilénlikolt), és legfeljebb 5% minoxidilt tartalmaz. E szerint az alkalmazás szerint legalább a minoxidil egy része mikronizált részecskék formájában, azaz a hordozóanyagban szuszpendálva van jelen, és nem abban oldva. Az
10 5 225 189 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban szintén karbomer polimereket tartalmazó készítményeket írnak le, itt közölnek példákat olyan egyfázisú gél készítményekre is, amelyek legfeljebb 3% oldott állapotban lévő minoxidilt tartalmaznak.

Előállítottak gyógyászatilag megfelelő sűrített készítményeket is, amelyek nagyobb koncentrációban tartalmazznak oldott minoxidilt, de
20 ezek előállítási eljárása számos nehézségbe ütközik. A minoxidil nehezen oldható, ezért kicsapódhat az oldatból a további alkotórészek, így sűrítőszer hozzáadásának hatására. Ezért az oldószereket, például a propilénlikolt és az alkoholt nagyobb mennyiségben kell alkalmazni. A nagy mennyiségben jelenlévő oldószer azonban nem fér
25 össze számos gyógyászati adalékanyaggal, például sűrítőszerrel, és így általában gyógyászatilag nem előnyös terméket eredményez. Az 5 225 189 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás példáuliban Carbopol® 934P karbomer polimert alkalmaznak, nagy mennyiségű oldószer és túlzottan nagy mennyiségű víz jelenlétében. Az így

kapott készítmény sűrű tésztaszerű masszát eredményez, amely a gyógyászati készítmények előállítására általában alkalmazott berendezésekkel nem minden esetben dolgozható fel.

Ezért van létező szükséglet olyan gyógyászatilag előnyös formájú, minoxidilt tartalmazó készítmények iránt, amelyek a topikális gyógyászati készítmények ipari méretű termelésére általában alkalmazott berendezésekkel előállíthatók. A jelen találmány az ilyen és más fontos feladatok megoldására irányul.

A találmány tárgya továbbá minoxidilt tartalmazó új gyógyászati készítmények. A találmány egy megvalósítási módja minoxidilt tartalmazó gyógyászati készítmények, amelyek nem-karbomer sűrítőszert és gyógyászatilag elfogadható oldószert tartalmaznak, ahol a minoxidil a készítményben lényegében oldott állapotban van jelen.

A találmány egy másik megvalósítását jelentik a több mint 3% minoxidilt, egy oldószerral összeférő karbomert és gyógyászatilag elfogadható oldószert tartalmazó gyógyászati készítmények, ahol a minoxidil lényegében oldott állapotban van jelen a készítményben.

A találmány tárgya olyan gyógyászati készítmény, amely tartalmaz körülbelül

több mint 3% – 8% minoxidilt;
30% – 80% poliólt;
10% – 50% alkoholt;
0,01 – 50% nem karbomer polimert;
0% – 3% semlegesítőszert; és
vizet (qs); ahol a minoxidil lényegében oldott állapotban van jelen a készítményben.

A találmány egy másik megvalósítása minoxidilt, sűrítőszert, gyógyászatilag elfogadható oldószert tartalmazó nem gél készítményre vonatkozik, amelyben a minoxidil lényegében oldott formában van jelen.

A találmány tárgya továbbá eljárás olyan gyógyászati készítmény előállítására, amely tartalmaz

több mint 3% – 8% minoxidilt;

30% – 80% poliólt;

10% – 50% alkoholt;

0,01 – 50% nem karbomer polimert;

- 5 0% – 3% semlegesítőszert; és vizet (qs); ahol a minoxidil lényegében oldott állapotban van jelen a készítményben, azzal jellemezve, hogy

(a) előállítunk minoxidilt, a poliólt, az alkohol egy részét és a semlegesítőszer lényegében túlnyomó részét tartalmazó oldatot;

- 10 (b) előállítunk a polimer sűrítőszert, az alkohol megmaradt részét, és a semlegesítőszer és a víz megmaradt részét tartalmazó diszperziót; és

(c) az oldatot és a diszperziót egyesítjük a gél készítmény előállítására.

- 15 A találmány egy másik tárgya eljárás minoxidilt, sűrítőszert, gyógyászatilag elfogadható oldószert és vizet tartalmazó nem gél gyógyászati készítmény előállítására, ahol a minoxidil lényegében oldva van a nem gél készítményben. Az eljárás abban áll, hogy a minoxidilt, a sűrítőszert, a gyógyászatilag elfogadható oldószert és a
20 vizet egyesítjük a készítmény előállítására.

A találmány tárgya továbbá eljárás hajhullás kezelésére és/vagy megelőzésére, ahol az eljárás abban áll, hogy a készítményt egy adott területen topikálisan alkalmazzuk. A találmány tárgya egyértelműbbé válik a jelen leírás következő részéből és a példákból.

- 25 **A találmány részletes leírása**

A találmány tárgya egyebek között új minoxidilt (2,4-diamino-6-piperidinilpirimidin-3-oxidot) tartalmazó gyógyszerkészítmények és ezek alkalmazása hajvesztés megelőzésére. Amint azt a fentiekben említettük, a minoxidil előállítását és magas vérnyomás ellenes hatását ismerteti a 3 461 461 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás. Minoxidilt tartalmazó, hajnövekedés elősegítésére és
30

androgén hajhiány kezelésére alkalmazható topikális készítményeket ismertetnek a 4 139 619 és a 4 596 812 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírások. A fent említett három szabadalmi leírás feltárását referenciaként teljes egészében a jelen leírás részének tekintjük.

A jelen találmány szerinti készítmények különböző gyógyszerészeti formák lehetnek, így például lehetnek gél készítmények vagy nem gél készítmények. A "gél" és a "gél készítmény" kifejezések alatt olyan kolloid készítményeket értünk, amelyek lehetnek előnyösen kis szervesetlen részecskéket tartalmazó szuszpenzióból előállított félszilárd készítmények, vagy folyadékban eloszlatott nagy szerves molekulákat tartalmazó készítmények. A "nem gél" meghatározás alatt olyan találmány szerinti készítményeket értünk, amelyek nem gél formájúak. A nem gél készítményekre példaként említhetők az emulziók, a sűrített oldatok és ezekhez hasonlóak. A "sűrített" kifejezés alatt olyan készítményeket értünk, amelyek viszkozitása a víz szobahőmérsékleten lévő viszkozitásánál nagyobb. Az "emulzió" kifejezés alatt két vagy több folyadék elegyét értjük, amely lehet folyamatos fázis vagy diszperz fázis. Emulziókra példaként említhetők a krémek és az oldatok; az emulziók lehetnek olaj-a-vízben, víz-az-olajban emulziók, többszörös emulziók és mikroemulziók. A "szuszpenzió" kifejezés alatt folyadékban lebegő finoman eloszlatott részecskék elegyét vagy diszperzióját értjük.

A találmány egy előnyös megvalósítási módja szerint a készítmény lehet gél, előnyös az egyfázisú gél. Az "egyfázisú gél" meghatározás alatt olyan gélt értünk, amely szerves molekulákat tartalmazhat folyadékban egyenletesen eloszlatva, oly módon, hogy a folyadék és a benne eloszlatott molekulák között nincs látszólagos kötés. Az egyfázisú gél állhat szintetikus makromolekulákból (például akrilsav polimeréből) vagy természetes gumikból (például tragakant gumiból).

A találmány szerinti készítmény viszkozitása változó lehet, és függhet például attól, hogy a készítmény gél vagy nem gél készítmény.

mény. A gélek esetén a készítmény viszkozitása szobahőmérsékleten a 4000 centipoisenál nagyobb viszkozitás és az 5 millió centipoise közötti tartományban lehet; a tartományok és a fajlagos viszkozítások minden kombinációja és alkombinációja lehetséges. A találmány szerinti gél készítmény viszkozitása körülbelül 5000 centipoise és 50 000 centipoise közötti, még előnyösebben 6000 centipoise és 25 000 centipoise közötti lehet. A nem gél készítmények esetén a készítmény viszkozitása szobahőmérsékleten általában a körülbelül 6 centipoise-nál nagyobb és a 4000 centipoise közötti tartományba eshet; lehetséges a tartományok és fajlagos viszkozítások valamennyi kombinációja. Még előnyösebben a találmány szerinti nem gél készítmények viszkozitása körülbelül 50 centipoise és 3000 centipoise közötti érték lehet, a legelőnyösebb a 100 centipoise és a 2000 centipoise közötti érték.

15 A találmány szerinti minoxidil készítmények koncentrációja változó lehet, és függ például a készítmény adott formájától, azaz például attól, hogy a készítmény gél vagy nem gél formájú. Tágabb értelemben a minoxidil a találmány szerinti készítményben mintegy 0,01%–8% közötti koncentrációban lehet jelen; a tartományok és az adott koncentrációk valamennyi kombinációja lehetséges. A "%" meghatározás alatt tömeg%-ot értünk, hacsak másképpen nem jelezzük. A találmány szerinti készítményben az egyes összetevők %-os arányának összege nem lehet több mint 100%. Egy előnyös megvalósítás szerint a minoxidil koncentrációja több mint körülbelül 3%, egy még előnyösebb megvalósítás szerint több mint körülbelül 3% és 8% közötti érték. Más előnyös megvalósítás szerint a koncentráció nagyobb mint körülbelül 3%, még előnyösebben nagyobb mint körülbelül 3% és 8% közötti érték. Bizonyos előnyös megvalósítások szerint, ide értve a gél készítményeket is, a minoxidil koncentrációja körülbelül 4–8%, 5–8% 6–8% vagy 7–8% lehet. Még előnyösebb megvalósítások szerint a minoxidil koncentrációja körülbelül 4–7%, 5–6% vagy körülbelül 5% lehet.

A találmány szerinti készítmény előnyösen tartalmaz gyógyászatilag elfogadható oldószert, amelyben a minoxidil lényegében oldott állapotban lehet jelen. A "lényegében oldott állapotban" kifejezés alatt azt értjük, hogy a minoxidil feloldódott a készítményben és a koncentrációja kisebb mint az oldhatósági határ az adott készítményben. A "gyógyászatilag elfogadható" kifejezés alatt olyan anyagot értünk, amely általában nem mérgező vagy káros a betegre nézve a találmány szerinti készítményben alkalmazva, akkor sem, ha a készítményt topikálisan alkalmazzuk a találmány szerinti módon. A "beteg" kifejezés alatt állatokat, közöttük emlősöket, előnyösen embert értünk.

A találmány szerinti készítményben sokféle oldószert alkalmazhatunk. Az oldószer előnyösen poláros oldószer. Ezek között előnyösek a poláros, protonos oldószerek. Az oldószer előnyösen hidroxivegyület, azaz olyan vegyület, amely legalább egy hidroxicsoportot (OH) tartalmaz. Előnyös hidroxivegyületek az alkoholok, (azaz olyan vegyületek, amelyek egy hidroxicsoportot tartalmaznak) és a poliolok (azaz olyan vegyületek, amelyek két vagy több hidroxicsoportot tartalmaznak), az alkoholok és/vagy poliolok elegyei. Az alkoholokra példaként említhetjük az etanolt, propanolt és a butanolt. Az "etanol" meghatározásba beleértjük az abszolút alkoholt, az "USP alkoholt" és a 95%-os alkohol valamennyi denaturált formáját. A "propanol" meghatározásba beleértjük az izomereket, tehát a n-propanolt és az izopropanolt. A "butanol" meghatározásba beleértjük valamennyi izomer formát, így a n-butanolt, az izo-butanolt, és a szek-butanolt. Előnyös alkoholok az etanol és a propanol, a legelőnyösebb az etanol. A poliolokra példaként említhető a propilén-glikol, a dipropilén-glikol, a hexilén-glikol, az 1,3-butilén-glikol, a folyékony polietilén-glikolok, így a polietilén-glikol 200 (PEG-200) és a polietilén-glikol 400 (PEG-400), valamint a glicerol (amit glicerinként is emlíünk). Előnyös poliol a propilén-glikol. Egy különösen előnyös megvalósítás szerint az oldószer egy alkohol és egy poliol elegye.

A találmány szerinti készítményben alkalmazott oldószer mennyisége változó lehet, és függ például az alkalmazott oldószertől és sűrítőszertől, a minoxidil alkalmazott mennyiségétől és hasonlóktól. Az oldószert előnyösen olyan mennyiségben alkalmazzuk, amely biztosítja, hogy a minoxidil oldott állapotban legyen jelen a készítményben. Az oldószert előnyösen körülbelül 1-99% közötti mennyiségben alkalmazzuk; a tartományok és a konkrét mennyiségek összes kombinációját és alkombinációját ide értve. Az oldószert még előnyösebben legalább 20% mennyiségben alkalmazzuk. Az oldószer a találmány szerinti készítményben különösen előnyösen 20-99% mennyiségben lehet jelen, legelőnyösebb a 30-80% koncentráció.

A találmány szerinti készítmény előnyösen 30-80% poliol és 10-50% alkoholt tartalmaz. A készítmény még előnyösebben 40-70% poliol és 20-30% alkoholt tartalmaz. Különösen előnyösen a készítmény 50-60% poliol és 25-30% alkoholt tartalmaz. A készítmény legelőnyösebben 53% poliol és 26% alkoholt tartalmaz.

Egy szintén előnyös megvalósítás szerint a találmány szerinti készítményben az oldószernak a minoxidilhez viszonyított aránya 10:1. A megadott arányok tömeg:tömeg arányokat jelentenek. Az oldószernak a minoxidilhez viszonyított aránya előnyösen mintegy 12:1, még előnyösebben 15:1. Előnyös, ha a poliol aránya a minoxidilhez viszonyítva legalább 5:1. A poliolnak a minoxidilhez viszonyított aránya előnyösen legalább 8:1, a 10:1 arány még előnyösebb. Egy további előnyös megvalósítás szerint az alkoholnak a minoxidilhez viszonyított aránya legalább 3:1. Az alkoholnak a minoxidilhez viszonyított aránya a találmány szerinti készítménybe 4:1, az 5:1 arány még előnyösebb.

A találmány előnyös megvalósítási módja szerint a készítmény megnövelt viszkozitása sűrítőszerekkel érhető el. A "sűrítőszer" meghatározás alatt általában hidrofil anyagokat értünk, amelyek a találmány szerinti készítményben viszkozitás módosító szerként, emulzióképződést elősegítő szerként, gélesítő szerként, szuszpendáló szer-

ként és/vagy stabilizáló szerként hatnak. A sűrítőszer elősegítheti a készítmény stabilitásának fennmaradását, a fent említett tulajdonságai következtében. Kívánt esetben két vagy több sűrítőszer alkalmazható a találmány szerinti készítményben.

5 A szakember számára sokféle sűrítőszer ismeretes és alkalmazható a találmány gyakorlatban való megvalósítása során. A sűrítőszer előnyösen szerves vagy szervetlen sűrítőszer, a szerves sűrítőszer az előnyösebbek. A szerves sűrítőszer közül előnyösek a polimer sűrítőszer. A "polimer" meghatározás alatt olyan molekulákat ér-
10 tünk, amelyek két vagy több egységből épülnek fel kémiai egyesülés-
 sel. A "polimer" meghatározás alatt például dimereket, trimereket és oligomereket értünk. A polimer lehet kémiai úton előállított, a természetben előforduló vagy kémiai úton módosított anyag. Egy előnyös megvalósítás szerint a "polimer" meghatározás olyan molekulákat je-
15 lent, amelyek 10 vagy több ismétlődő egységet tartalmaznak.

 A találmány szerinti készítményben alkalmazható polimer sűrítőszerekre példaként említhető a keményítő, a gumik, pektinek, kazein, zselatin, fíkokolloidok és a szintetikus polimerek. Ezek közé tartoznak például az alginátok, sóik és származékaik, így a nátrium-alginát,
20 a propilén-glikol-alginát, az akácia, karragén, guar gumi, karaya gumi, szentjánoskenyér gumi, tragakant, xantán gumi, cellulóz, sói és származékai, ezek között a karboximetilcellulóz, a nátrium-karboximetilcellulóz, a kalcium-karboximetilcellulóz, az etilcellulóz, a hidroxietilcellulóz, a metilcellulóz, a hidroxipropilcellulóz, a
25 hidroxipropil-metilcellulóz, a mikrokristályos cellulóz és a porított cellulóz, a hialuronsav és sói, például a nátrium-hialuronát, a zselatin és a polidextróz.

 Az alkalmazható polimer sűrítőszer közé tartoznak továbbá például az akrilsav polimerek, így az akrilsav térhálós homopolimerje,
30 az akrilsav térhálós kopolimerjei, az akrilsav térhálós interpolimerjei, a poliakrilsav és sói, az akril/akrilát kopolimerek, a dimetikon kopoliolok, a poliakrilamid, az etilén/nátrium-akrilát kopolimer, az

akrilamid/nátrium-akrilát kopolimer, a nátrium-akrilát/vinilalkohol kopolimer, a nátrium-polimetakrilát, a nátrium-polisztirol-szulfonát, a povidon és származékai, a polikvaterner vegyületek, így a polikvaternium 10, a polivinil-alkohol, a polietilén-oxid és a poloxamerek.

A fenti sűrítőszerke bármelyike alkalmazható a találmány szerinti készítményben. Bizonyos előnyös megvalósítások szerint a sűrítőszer lehet egy nem karbomer sűrítőszer. A "karbomer" kifejezés alatt, ami a Cosmetics, Toiletry and Fragrance Association (CTFA) meghatározása, az akrilsav szintetikus, nagy molekulatömegű térhálós homopolimerjét értjük. A karbomerekre példaként említhetjük a Carbopolokat, így a Carbopol® 34P-t, a Carbopol® 940-et, a Carbopol® 980-at, a Carbopol® 981-et és a Carbopol® Ultrez™ 10-et, amelyet a kereskedelemben a B.F. Goodrich (Cleveland, OH) forgalmaz. A "nem-karbomer" kifejezés alatt olyan sűrítőszeret értünk, amely nem karbomer.

Bizonyos karbomerek különösen előnyösen alkalmazhatók olyan találmány szerinti készítményekben, amelyek nagyobb mennyiségben tartalmazzak oldószert, például protonos oldószert, így alkoholokat és poliolokat, valamint kisebb mennyiségben vizet. Az ilyen karbomereket "oldószert elviselő karbomereknek" nevezzük, és ezek közé tartoznak a Carbopol® Ultrez™ 10 és a Carbopol® 940, 941, 980 és 981 karbopolok (a kereskedelemben valamennyit a B.F. Goodrich forgalmazza).

Az oldószert nagyobb arányban, vizet kisebb arányban tartalmazó készítmények, így például azok, amelyek több mint 50% oldószert és/vagy kevesebb mint 25% vizet tartalmazznak, azaz oldószert elviselő karbomerek, különösen előnyösen alkalmazható viszkozitás növelő szerek, azaz előnyösen alkalmazhatók emulzió, gél vagy szuszpenzió készítésére vagy a készítmény stabilizálására. Ezzel ellentétben más karbomerek nem előnyösek a nagy oldószer/víz arányú készítmények viszkozitásának növelésére, de előnyösen alkalmazhatók az

olyan készítményekben, amelyek kisebb arányban tartalmaznak oldószert és nagyobb arányban tartalmaznak vizet. Ilyen karbomer, amely nem előnyös a nagy oldószer/víz arányú készítményekben, például a Carbopol® 934P. Így a Carbopol® 934P nem oldószert elviselő
5 karbomer, a jelen találmány szerinti értelemben, és nem alkalmazható a találmány olyan megvalósításaiban, amelyekben nagy az oldószer/víz arány.

A gél készítmények esetén előnyös sűrítőszer az akrilsav kopolimerek, az akrilsavval térhálósított kopolimerek még előnyösebbek.
10 A fenti sűrítőszer közül különösen előnyösek az akrilát/10–30 szénatomos alkil-akrilát térhálósított polimerek. A találmány szerinti készítményekben alkalmazható akrilát/10–30 szénatomos alkil-akrilát térhálósított polimerekre példaként említhetők a Pemulen® polimer emulzióképződést elősegítő (emulzifikáló) szerek, közöttük a
15 Pemulen® TR 1 és a Pemulen® TR 2, amelyeket a B.F. Goodrich (Cleveland, OH) forgalmaz.

A találmány egy másik előnyös megvalósítása szerint a találmány szerinti készítmény tartalmazhat szervesetlen sűrítőszereket is. Az alkalmazható szervesetlen sűrítőszerekre példaként említhető a bentonit,
20 magnézium-alumínium-szilikát és a kolloid szilícium dioxid.

A találmány szerinti készítményekben alkalmazható sűrítőszer mennyisége változó, és függ például az alkalmazott polimertől és oldószertől, a minoxidil mennyiségétől, a kész viszkozitásától és hasonlótól. A sűrítőszert olyan mennyiségben alkalmazhatjuk, hogy a
25 készítménynek a kívánt viszkozitást biztosítsa. A sűrítőszert előnyösen körülbelül 0,01–50% mennyiségben alkalmazhatjuk, valamennyi kombináció és alkombináció valamint konkrét mennyiség alkalmazható. A sűrítőszert még előnyösebben 0,1–3% mennyiségben, különösen előnyösen 0,15–0,6% mennyiségben alkalmazhatjuk.

30 A jelen találmány szerinti készítmény tartalmazhat továbbá egy vagy több semlegesítőszert, amelyet a pH beállításához alkalmazhatunk. A "semlegesítőszer" kifejezés alatt olyan anyagot értünk, amely

a találmány szerinti készítmény pH-jának beállítására alkalmazható, azaz amellyel a savas pH lúgosabbá, a lúgos pH savasabbá tehető. A találmány szerinti készítmény bizonyos alkotórészei, így bizonyos sűrítőszer-
5 sűrítő hatása érdekében. A semlegesítőszer előnyösen olyan anyag, amely a készítmény pH-ját savastól a bázikus felé tolja el.

A szakember számára sokféle semlegesítőszer ismert és alkalmazható a jelen találmány megvalósításához. A semlegesítőszer-
példaként említendő az ammónium-hidroxid, az arginin, a 2-amino-2-
10 -metil-1-propanol (AMP-95® (Angus)), a dimetanolamin, a dibutanolamin, a diizobutanolamin, a tributanolamin, a triizobutanolamin, a tri-szek-butanolamin, a tripropilamin, az etanolamin, a dietanolamin, a trietanolamin, a PEG-15 kokamin, a diizopropilamin, a metiletanolamin, a diizopropilamin, a dipropiléntriamin, a trometamin, az
15 izopropilamin-etiléndiamin, a triizopropanolamin, a tetrahidroxipropil-etiléndiamin, a trimetamin, a 2-aminobutanol, az aminoetil-propándiol, az aminometil-propándiol, az aminometil-propanol, a nátrium-hidroxid, a kálium-hidroxid és ezek elegyei.

A semlegesítőszer előnyösen a következők közül választjuk: 2-
20 -amino-2-metil-1-propanol, diizopropanolamin, triizopropanolamin és tetrahidroxipropil-etiléndiamin, valamint ezek elegyei. A semlegesítőszer előnyösen 2-amino-2-metil-1-propanol.

A találmány szerinti készítményben alkalmazható semlegesítőszer mennyisége változó lehet és függ például az alkalmazott
25 semlegesítőszerrel és sűrítőszerrel, a semlegesítendő sűrítőszer mennyiségétől, a készítmény kívánt pH-jától és hasonlóktól. A találmány szerinti készítményben a semlegesítőszer körülbelül 0-3% mennyiségben, még előnyösebben 0,15-0,6% mennyiségben alkalmazhatjuk.

30 Az alkalmazott semlegesítőszer mennyiségét megadhatjuk a sűrítőszerhez viszonyítva is. A megadott arányok tömeg:tömeg arányokat jelentenek. A sűrítőszernek a semlegesítőszerhez viszonyított ará-

nya előnyösen körülbelül 10:1-1:6 közötti arány; ezek valamennyi kombinációja és alkombinációja és bármilyen konkrét arány alkalmazható. A sűrítőszernek a semlegesítőszerhez viszonyított aránya körülbelül 2:1-1:2 közötti, a 10:6 arány még előnyösebb.

5 A találmány szerinti készítmény a minoxidil, a sűrítőszer és a gyógyászatilag elfogadható oldószer mellett tartalmazhat vizet is. Azt találtuk, hogy a gyógyászatilag előnyös jellemzők akkor érhetők el, ha a készítmény tartalmaz vizet is. A "gyógyászatilag előnyös" kifejezés alatt azt értjük, hogy a készítmény előnyösen sima, azaz nem
10 ragadós vagy szemcsés tapintású. A készítményben a víz mennyisége előnyösen nem nagyobb mint 80%. Még előnyösebben a találmány szerinti készítményben a víz 0,1-70% közötti mennyiségben lehet jelen, a tartományok minden kombinációja és alkombinációja és minden konkrét mennyiség alkalmazható. A találmány szerinti készítményben al-
15 kalmazott víz mennyisége még előnyösebben 10-25%, különösen előnyösen 14-16%.

A találmány szerinti készítmény topikálisan alkalmazható a beteg testének egy részén, a haj vesztés megelőzésére és kezelésére. Amint az a szakember számára kézenfekvő, a jelen leírás kitanításának ismeretében a találmány szerinti készítmény kívánt esetben tartalmazhat
20 gyógyászatilag elfogadható adalékokat is, így például haj kondicionáló szereket, így B5/pantenolt, kalcium pantotenátot vagy más pantenol származékot, színezőket, illatanyagokat, illat módosítókat, egyéb vitaminokat, így E vitamint, penetráció módosítókat, így azont és DEET-et, felületaktív anyagokat, így Cremophor®-t (BASF), a bőr
25 vagy fejbőr ápolására szolgáló kozmetikai szereket, így zsírsavakat vagy zsírsav észtereket, növényi kivonatokat, így hennát, más viszkózitás növelőket vagy sűrítőszereket, olajokat, emulzió képződést elősegítő szereket, nedvesítő szereket, fényvédő szereket és irritáció el-
30 lenes szereket.

A találmány szerinti készítmények sokféle eljárással előállíthatók. Általánosságban elmondható, hogy a készítmény az alkotórészek

egyesítésével állítható elő, amit olyan hőmérsékleten és annyi idő alatt kell elvégezni, amely gyógyászatilag előnyös készítményt eredményez. Az "egyesítés" alatt azt értjük, hogy a készítmény valameny-nyi alkotórészét egyesítjük és összekeverjük, körülbelül egyidőben.

- 5 A nem gél készítményeknél például, beleértve a minoxidilt, sűrítőszert, gyógyászatilag elfogadható oldószert és vizet tartalmazó nem gél készítmény előállítható a minoxidil, a sűrítőszer, a gyógyászatilag elfogadható oldószer és a víz egyesítésével. Bizonyos előnyös kiviteli alakokban az "egyesítjük" kifejezés alatt azt értjük, hogy a különböző alkotórészeket egy vagy több előnyös sorrend szerint egyesítjük, a kívánt termék előállítására.

- 15 A nem gél készítmények előállítására előnyösen a vizet és a sűrítőszert egyesítjük, és így egyenletesen diszpergálódott és hidratált elegyet állítunk elő. Ehhez adhatjuk az oldószert, és kívánt esetben a semlegesítőszert. A kapott elegyhez adjuk hozzá a minoxidilt, és addig keverjük, amíg a minoxidil feloldódik. Úgy is eljárhatunk, hogy először a minoxidilt oldjuk az oldószerben, majd a kapott elegyet adjuk hozzá a sűrítőszer és a víz elegyéhez.

- 20 A minoxidilt tartalmazó, gyógyszerészetileg előnyös polimer gélek hagyományos módszerekkel történő előállítása eddig nehézségekkel járt a következő okokból: (i) a minoxidil nehezen oldódik, (ii) nehézségeket okoz hatékony módon jó hatásfokkal diszpergálni a sűrítőszert (iii) a minoxidil kicsapódik. Ezek a nehézségek gyakran túlzottá váltak, ha a minoxidilt nagyobb koncentrációban kellett alkalmazni. A minoxidil nagyobb mennyiségben történő alkalmazása megfelelően nagyobb mennyiségű oldószer alkalmazását követelte meg. A nagyobb mennyiségű oldószer alkalmazása azt jelenti, hogy olyan mennyiségben kell alkalmazni a vizet, amely hátrányos a sűrítőszer diszpergálhatóságára nézve. A nagyobb mennyiségű víz alkalmazása a minoxidil kicsapódását okozhatja.

A hatóanyagot tartalmazó gél forma előállítása hagyományos módszerekkel, amely például az oldószer, a sűrítőszer, a hatóanyag és

a semlegesítőszer ilyen sorrendben történő elegyítését jelenti, a minoxidilt tartalmazó gél készítmények előállításánál nem bizonyultak megfelelőnek, mivel az alkotórészek hagyományos módon történő elegyítésével fehér csapadék képződhetett. A csapadék az elemzés szerint sűrítőszert és minoxidilt is tartalmazott.

Meglepő módon és váratlanul azt találtuk, hogy a találmány szerinti gyógyszerészetileg előnyös polimer gél készítmény, amely 3%-nál több és körülbelül 8% közötti minoxidilt, körülbelül 30–80% poliolt, körülbelül 10–50% alkoholt, körülbelül 0,01%–3% semlegesítőszert és elegendő mennyiségű vizet tartalmaz, nehézségek nélkül és hatékonyan előállítható. Egy előnyös megvalósítás szerint, az eljárás abból áll, hogy előállítunk egy oldatot, amely a minoxidilt, gyógyszerészetileg elfogadható poliolt, az alkohol egy részét és a semlegesítőszert tartalmazza [a) lépés]. Az eljárás szerint ezután előnyösen előállítunk egy diszperziót, amely a sűrítőszert, az alkohol megmaradt részét és a vizet tartalmazza [b) lépés]. Az oldatot és a diszperziót is előállíthatjuk például az oldat illetve a diszperzió különböző alkotórészeinek egyesítésével. Ezután az oldatot és a diszperziót egyesítjük, amíg egyenletes gél készítményt kapunk [c) lépés].

A választott sűrítőszertől függően hozzáadhatjuk az alkohol teljes mennyiségét a diszperzióhoz a b) lépésben, ahelyett, hogy az alkohol egy részét a minoxidil oldathoz adnánk hozzá az a) lépésben. A sűrítőszerek egy része nem jól viseli el a sok alkohol/kevés víz által meghatározott környezetet, vagy nem jön létre egy megfelelően feldolgozható diszperzió. Azt találtuk továbbá, hogy az alkohol egy részének az oldathoz való hozzáadása az a) lépésben elősegítheti a minoxidil oldódását a polioltban, és így elkerülhetővé válik az oldat melegítése, tehát az a) lépést végrehajthatjuk szobahőmérsékleten. Így előnyös, ha az alkohol körülbelül 50%-át hozzáadjuk az oldathoz az a) lépésben, és a megmaradó körülbelül 50%-ot a diszperzióhoz adjuk a b) lépésben.

A semlegesítőszer "legnagyobb részét" előnyösen az (a) lépésben adjuk az oldathoz, de a semlegesítőszer kis részét a (b) diszperziós lépésben is hozzáadhatjuk. A "legnagyobb része" meghatározás alatt a semlegesítőszer több mint 80%-át, előnyösen több mint 90%-át értjük. Előnyösek az eljárás olyan megvalósítási módjai, amelyekben a semlegesítőszer lényegében teljes mennyiségét az (a) lépésben adjuk az oldathoz. A "lényegében teljes mennyiség" alatt a semlegesítőszer több mint 99%-át értjük.

A találmány szerinti készítményt előnyösen beteg hajvesztésének vagy az alopeciának a kezelésére és megelőzésére alkalmazhatjuk a testfelület egy részén. Általánosságban, az eljárás magában foglalja a készítménynek az adott testfelületre történő alkalmazását. A haj élettartama ciklusos, ez az úgynevezett "haj ciklus", melynek során a haj növekszik (anagén szakasz), átalakul (katagén szakasz) és kihullik (telogén szakasz), majd ennek helyére nő az új haj. Az állandó megújulási szakasz a kor előrehaladtával természetes módon megváltozik. A haj ciklusai rövidebbekké válnak és vékonyabb, rövidebb hajsálak nőnek. A haj vesztés akkor következik be, ha ez a folyamat felgyorsul vagy rendellenessé válik, azaz a növekedési szakasz rövidebbé válik, hamarabb bekövetkezik az átmenet a telogén fázisba és sok hajsál kihullik. Az egyre rövidülő növekedési ciklusok miatt egyre rövidebb és vékonyabb hajsálak nőnek, és így a haj vékonyszálúvá alakul. Ez a jelenség a haj egyre gyorsuló elvékonyodásához, sőt néha kopaszsághoz vezet.

Bőrgyógyászok a hajvesztés többféle típusát különböztetik meg, a leggyakoribb az androgén alopecia (amit "meghatározott mintájú kopaszság"-nak is neveznek), ez az embereknel az öregedés során létrejövő hajvesztés következménye. Bár ez a fajta hajvesztés a férfiaknál gyakoribb, nőknél is előfordul. Az alopeciának ezt a fajtáját jellemezheti az egyre jelentősebb elvékonyodás, amint azt a fentiekben ismertettük, vagy a kevés diffúz hajvesztéssel járó frontális hajvesztés, a középen elöl kialakuló hajhiány, a kétoldali hajvisszahúzóadás,

recesszió, és/vagy fejtetőn kialakuló kopaszság. A hajvesztés további formáit képviseli az alopecia areata, az anagén hajvesztés és a diffúz alopecia, így a telogén kopaszság. A hajvesztés ilyen egyéb formái is kezelhetők topikálisan a minoxidillel.

- 5 A találmányt a továbbiakban példákkal ismertetjük. Valamennyi példát ténylegesen kiviteleztek. A példák csak a szemléltetés célját szolgálják, nem korlátozzák az igénypontok által meghatározott oldalmi kört.

1. példa

- 10 5% minoxidilt tartalmazó találmány szerinti készítményt állítottunk elő a következőképpen:

I. oldat

Minoxidil USP	50,7 mg
Propilén-glikol USP	526 mg
Alkohol USP	130 mg
AMP-95® (2-amino-2-metil-1-propanol)	1,5 mg

II. diszperzió

Pemulen® TR-1 NF	2,5 mg
Tisztított víz USP	153 mg
Alkohol USP	136,3 mg

- 15 Az I. oldat készítéséhez összekevertük az alkoholt és a propilén-glikolt, majd a minoxidilt feloldottuk a kapott oldószerkelegyen. AMP-95®-öt adtunk az oldathoz, és oldódásig kevertük. Az alkoholt és a vizet elegyítettük a II. diszperzióhoz. A Pemulen®-t fokozatosan az alkohol/víz elegyhez kevertük, amíg egyenletes diszperziót kaptunk.
- 20 Az I. oldatot fokozatosan, állandó keverés közben hozzáadtuk a II. diszperzióhoz, amíg egyenletes gél kaptunk. A kapott gél nagyon kedvező megjelenésű, sima a konzisztenciájú, nagymértékben átlátszó és mérsékelt a viszkozitású volt.

2. példa

Minoxidil gélt állítottunk elő az 1. példa szerinti eljárással, azzal a különbséggel, hogy az I. oldathoz nem adtunk alkoholt. A propilén-glikolt melegíteni kellett a minoxidil oldásához, amely oldatban
 5 maradt a szobahőmérsékletre való hűtéskor is. Az alkoholt ekkor adtuk hozzá az oldathoz, és a továbbiakban az 1. példa szerint eljárva előállítottuk a gélt. Ez a példa mutatja, hogy ha az alkoholt és a propilén-glikolt elegyítjük, mielőtt a minoxidilhez adnánk, nem szükséges az oldat melegítése a minoxidil oldásához.

10 **3. példa**

5% minoxidilt tartalmazó gélt állítottunk elő a következők szerint.

I. oldat

Minoxidil USP	22,14 mg
Propilén-glikol USP	526 mg

II. diszperzió

Pemulen® -1 NF 5 mg	5 mg
Tisztított víz USP	153 mg
Alkohol USP	260,7 mg

15

III. semlegesítőszer

AMP-95® (2-amino-2-metil-1-propanol)	5 mg
--------------------------------------	------

Eljárás

A propilén-glikolt és a minoxidilt egyesítettük és a minoxidil ol-
 20 dására melegítettük, a 2. példához hasonlóan. A II. diszperzióhoz szükséges alkoholt és vizet összekevertük, majd hozzáadtuk a minoxidil oldatot, és az elegyet összekevertük. Az I. oldat és a II. diszperzió elegyítése után Pemulen-t adtunk a minoxidil oldathoz, ek-

kor az oldat gélesedni kezdett. A Pemulen folyamatos hozzáadása nem egységes elegyet eredményezett, amely a Pemulen nem diszpergálódott kis gömböcskéit tartalmazta, száraz állapotban és "halszemeket", azaz egyedi, részben hidratált zselatin szerű Pemulen szemcséket. A folyamatos keverés hatására a Pemulen száraz állapotban lévő gömböcskéi feloldódtak, de a "halszemek" nem tűntek el. Ebből megállapíthattuk, hogy az eljárás nem alkalmas gélek előállítására, ezért a műveletet abbahagytuk, az AMP hozzáadása előtt. A példa azt mutatja, hogy a minoxidil oldatot és a Pemulen diszperziót külön-külön kell előállítani.

4. példa

5% minoxidilt tartalmazó gélt állítottunk elő a következők szerint.

I. oldat

Minoxidil USP	175 g
Propilén-glikol USP	1,75 kg
Alkohol USP	770 g
DIPA	17,5 g

II. diszperzió

Carbopol® 934P	17,5 g
Tisztított víz USP	770 g

Eljárás

A II. diszperzió nagyon sűrű, tészta szerű állagú volt, így semmiképpen nem volt alkalmas a gélek előállítására általában használatos bolygó keverőkhöz. További kísérleteket tettünk eltérő víz / alkohol arányt alkalmaztunk a II. diszperzióhoz, de nem értünk el javulást. Az I. oldat és a II. diszperzió egyesítése mindkét esetben a minoxidil és a Carbopol® 934P kicsapódását okozta. Ez a példa azt

mutatja, hogy a találmány szerinti gél készítmények nem állíthatók elő Carbopol® 934 sűrítőszer alkalmazásával.

5. példa

5 5% minoxidilt tartalmazó gélt állítottunk elő a következők szerint.

I. oldat

Minoxidil USP	50,7 mg
Propilén-glikol USP	473 mg
Alkohol USP	130 mg
AMP-95® (2-amino-2-metil-1-propanol)	3 mg

II. diszperzió

Pemulen® TR-1 NF	5 mg
Propilén-glikol USP	52,6 mg
Tisztított víz USP	153 mg
Alkohol USP	130 mg

Eljárás

10 Az I. oldathoz szobahőmérsékleten egyesítettük a propilén-glikolt, az alkoholt és a minoxidilt, és az elegyet kevertettük. Megfelelő ideig történő keverés után sem oldódott fel a minoxidil, ezért a propilén-glikol további részét, amit a II. diszperzióhoz akartunk hozzáadni, hozzáadtuk az I. oldathoz. Ezután előállítottuk a II. diszperziót az 1. példa szerint eljárva. A kapott gél hasonló volt, mint az 1. példa szerint előállított gél. Ez a példa azt mutatja, hogy fontos, hogy
15 a propilén-glikol teljes mennyiségét az I. oldathoz adjuk hozzá.

6. példa

20 Találmány szerinti, 5% minoxidilt tartalmazó gél készítményt állítottunk elő a következők szerint:

I. oldat

Minoxidil USP	50,7 mg
Propilén-glikol USP	526 mg
Alkohol USP	130 mg
Diizopropanolamin (DIPA)	1,5 mg

II. diszperzió

Carbopol® 981 NF	4,0 mg
Tisztított víz USP	153 mg
Alkohol USP	134,8 mg

Eljárás

- 5 Az I. oldat előállításához az alkoholt és a propilén-glikolt össze-
kevertük, majd a minoxidilt a kapott oldószer elegyben oldottuk. Az
oldathoz diizopropilamint (DIPA) adtunk, majd oldódásig kevertet-
tük. A II. diszperzióhoz egyesítettük az alkoholt és a vizet. Az alko-
hol/víz elegyhez fokozatosan hozzákevertük a Carbopol® 981 NF-et,
10 amíg egyenletes diszperziót kaptunk. Az I. oldatot ezután fokoza-
tosan hozzáadtuk a II. diszperzióhoz, fokozatos keverés közben, amíg
egyenletes gél kaptunk. A kapott gél nagyon kedvező megjelenésű,
sima a konzisztenciájú, nagymértékben átlátszó és mérsékelt viszko-
zítású volt. Ez a példa mutatja, hogy a gél előállítható oldószerrel
15 összeférő karbomerekkel és egyéb semlegesítőszerrel is.

7. példa

Találmány szerinti, 5% minoxidilt tartalmazó gél készítményt ál-
lítottunk elő a következők szerint:

I. oldat

Minoxidil USP	50,7 mg
Propilén-glikol USP	526 mg
Alkohol USP	130 mg
AMP-95® (2-amino-2-metil-1-	1,5 mg

-propanol)	
------------	--

II. diszperzió

Carbopol® Ultrez™ 10	2,5 mg
Tisztított víz USP	153 mg
Alkohol USP	136,3 mg

Eljárás

Az I. oldathoz összekevertük az alkoholt és a propilén-glikolt,
 majd a minoxidilt feloldottuk a kapott oldószer elegyben. Az oldathoz
 AMP-95-öt adtunk és oldódásig kevertettük. A II. diszperzióhoz
 egyesítettük az alkoholt és a vizet. Az Ultrez™ 10-et fokozatosan
 belekevertük az alkohol/víz elegybe, amíg egyenletes diszperziót
 kaptunk. Az I. oldatot ezután fokozatosan, állandó keverés közben
 hozzáadtuk a II. diszperzióhoz, amíg egyenletes gél képződött. A ka-
 pott gél nagyon kedvező megjelenésű, sima a konzisztenciájú, nagy-
 mértékben átlátszó és nagy viszkozitású volt. A példa azt mutatja,
 hogy sokféle, oldószerrel összeférő karbomer alkalmazható, és így a
 viszkozitás széles tartományban változtatható.

8. példa

Találmány szerinti, 5% minoxidilt tartalmazó gél készítményt ál-
 lítottunk elő a következők szerint:

Minoxidil USP	50,7 mg
Propilén-glikol USP	526 mg
Alkohol USP	260,3 mg
Tisztított víz USP	153 mg
Hidroxi-propil cellulóz NF	10 mg

Eljárás

A propilén-glikolt, az alkoholt, a vizet és a minoxidilt egyesí-
 tettük és az elegyet addig kevertettük, amíg a minoxidil feloldódott.

A hidroxipropil-cellulózt fokozatosan a minoxidil oldatba kevertük, amíg gél képződött. A kapott gél átlátszó, levegő mentes és közepes viszkozitású volt. A példa egy további előállítási eljárást mutat be, továbbá azt mutatja, hogy alkalmazhatók nem karbomer sűrítőszer-
5 is.

Valamennyi idézett szabadalmi leírás, szabadalmi bejelentés és közlemény feltárását referenciaként teljes egészében a jelen leírás részének tekintünk.

A találmány különböző módosítási lehetőségei a fentiekben be-
10 mutatottak segítségével a szakember számára nyilvánvalóak. Az ilyen módosításokat is a találmány oltalmi körébe tartozónak tekintjük.

Szabadalmi igénypontok

1. Minoxidilt, nem karbomer sűrítőszert és gyógyászatilag elfogadható oldószert tartalmazó készítmény, amelyben a minoxidil lényegében oldott állapotban van jelen.
5
2. Az 1. igénypont szerinti készítmény, amely gél formájú.
3. Az 1. igénypont szerinti készítmény, amely (több mint 0,01%)–8%, előnyösen (több mint 3%)–8%, még előnyösebben 5–6%, legelőnyösebben 5% minoxidilt tartalmaz.
- 10 4. Az 1. igénypont szerinti készítmény, amelyben a gyógyászati lag elfogadható oldószer alkohol vagy poliol, ahol
 - a) az alkohol előnyösen etanol, propanol vagy butanol, még előnyösebben etanol vagy izopropanol és
 - b) a poliol előnyösen glikol, még előnyösebben propilén-glikol,
15 dipropilén-glikol, hexilén-glikol, 1,3-butilén-glikol, PEG-200, PEG-400 vagy glicerin, legelőnyösebben propilén-glikol.
5. A 4. igénypont szerinti készítmény, ahol az oldószer egy alkohol és egy glikol elegyét, előnyösen etanol és propilén-glikol elegyét tartalmazza.
- 20 6. Az 1. igénypont szerinti készítmény, amely tartalmaz továbbá semlegesítőszert is,
ahol a semlegesítőszert az ammónium-hidroxid, arginin, 2-amino-2-metil-1-propanol, dimetanolamin, dibutanolamin, diizobutanolamin, tributanolamin, triizobutanolamin, tri-szek-butanolamin, tripropilamin, etanolamin, dietanolamin, trietanolamin, PEG-15-
25 -kokamin, diizopropanolamin, metiletanolamin, diizopropilamin, dipropiléntriamin, trometamin, izopropilaminetilén-diamin, triizopropanolamin, tetrahidroxipropil-etiléndiamin, trimetamin, 2-aminobutanol, aminoetil-propándiol, aminometil-propándiol, aminometil-
30 -propanol, nátrium-hidroxid és kálium-hidroxid által alkotott csoportból,

még előnyösebben a 2-amino-2-metil-1-propanol, diizopropanolamin, triizopropanolamin vagy tetrahidroxipropil-etiléndiamin által alkotott csoportból választjuk,

a semlegesítőszer legelőnyösebben 2-amino-2-metil-1-propanol.

5 7. Az 1. igénypont szerinti készítmény, ahol az oldószer a készítményben legalább 20%, előnyösen 20–99% mennyiségben van jelen.

8. Az 1. igénypont szerinti készítmény, amely tartalmaz továbbá
10 gyógyászatilag elfogadható adalékanyagokat és/vagy egyéb összetevőket is, amelyeket a következő csoportból választunk: hajkondicionálók, pantenol-származékok, kalcium-pantotenát, színezőanyagok, illatanyagok, illat módosítók, E vitamin, penetráció módosítók, felületaktív anyagok, kozmetikai szerek, zsírsavak és zsírsav-észterek, növényi kivonatok, henna, olajok, emulzió képződést elősegítő
15 szerek, nedvesítő szerek, fényvédő szerek és irritáció ellenes szerek.

9. Az 1. igénypont szerinti készítmény, amely nem karbomer sűrítőszerként szerves vagy szervetlen sűrítőszert tartalmaz

10. A 9. igénypont szerinti készítmény, ahol a nem karbomer sűrítőszer szerves polimer sűrítőszert tartalmaz,
20 amelyet előnyösen a keményítő, gumi, pektin, kazein, zselatin, ficokokollidok és vegyi úton előállított polimerek által alkotott csoportból,

még előnyösebben az alginátok, sóik és származékaik, akácia, karragén, guar gumi, karaya gumi, szentjánoskenyér gumi, tragakant,
25 xantán gumi, karboximetil-cellulóz és sói, etilcellulóz, hidroxietil-cellulóz, metilcellulóz, hidroxipropil-cellulóz, hidroxipropil-metilcellulóz, cellulóz, hialuronsav és sói és polidextróz által alkotott csoportból,

különösen előnyösen az akrilsav térhálós kopolimerje, dimetikon
30 kopoliolok, akril/akrilát kopolimerek, poliakrilamid, etilén/nátrium-akrilát kopolimerek, akrilamid/nátrium-akrilát kopolimerek, nátrium-akrilát/vinil-alkohol kopolimerek, nátrium-polimetakrilát, nátrium-

-polisztirol-szulfonát, povidon és származékai, polikvaterner vegyületek, polivinil-alkohol, polietilén-oxid és a poloxamerek által alkotott csoportból választunk,

még különösen előnyösebben a polimer térhálós akrilsav
5 kopolimert tartalmaz, és

legelőnyösebben a polimer térhálós akrilát/10–30 szénatomos alkil-akrilát polimert tartalmaz.

11. A 9. igénypont szerinti készítmény, ahol a sűrítőszer szervetlen sűrítőszert tartalmaz, amelyet előnyösen a bentonit, magnézium-alumínium-szilikát és kolloid szilícium-dioxid által alkotott csoportból választunk,
10

még előnyösebben a sűrítőszer térhálós akrilsav kopolimert tartalmaz,

különösen előnyösen a sűrítőszer egy akrilát/10–30 szénatomos alkil-akrilát térhálós polimert tartalmaz.
15

12. Az 1. igénypont szerinti készítmény, amelyben az oldószer legalább 20% mennyiségben van jelen.

13. Több mint 3% minoxidilt, gyógyászatilag elfogadható oldószert és oldószerral összeférő karbomert tartalmazó készítmény,
20 amelyben a minoxidil lényegében oldott állapotban van jelen.

14. A 13. igénypont szerinti készítmény, amely gél forma.

15. A 13. igénypont szerinti készítmény, amely (több mint 3%)-8%, előnyösen 4-7%, még előnyösebben 5-6%, legelőnyösebben 5% minoxidilt tartalmaz.

25 16. A 14. igénypont szerinti készítmény, amelyben a gyógyászatilag elfogadható oldószer alkohol vagy poliol.

17. A 16. igénypont szerinti készítmény, ahol az oldószer tartalmaz

a) alkoholt, előnyösen etanolt, propanolt vagy butanolt,
30 még előnyösebben etanolt vagy izopropanolt; vagy

b) az oldószer tartalmaz poliolt, előnyösen glikolt,

még előnyösebben az oldószer propilén-glikol, dipropilén-glikol, hexilén-glikol, 1,3-butilén-glikol, PEG-200, PEG-400 vagy glicerin, legelőnyösebben az oldószer propilén-glikol.

18. A 17. igénypont szerinti készítmény, amelyben az oldószer egy alkohol és egy glikol elegyét, előnyösen etanol és propilén-glikol elegyét tartalmazza.

19. A 14. igénypont szerinti készítmény, amely tartalmaz továbbá semlegesítőszert is.

20. A 19. igénypont szerinti készítmény, amelyben a sűrítőszert az arginin, 2-amino-2-metil-1-propanol, dimetanolamin, dibutanolamin, diizobutanolamin, tributanolamin, triizobutanolamin, tri-szek-butanolamin, tripropilamin, etanolamin, dietanolamin, trietanolamin, PEG-15, kokamin, diizopropanolamin, metiletanolamin, diizopropilamin, dipropiléntriamin, trimetamin, izopropilamin, etilén-diamin, triizopropanolamin, tetrahidroxipropil-etiléndiamin, trimetamin, 2-aminobutanol, aminoetil-propán-diol, aminometil-propándiol és aminometil-propándiol által alkotott csoportból,

előnyösen 2-amino-2-metil-1-propanol, diizopropanolamin, triizopropanolamin és tetrahidroxipropil-etiléndiamin által alkotott csoportból választjuk,

legelőnyösebben a sűrítőszer 2-amino-2-metil-1-propanol.

21. A 14. igénypont szerinti készítmény, amelyben az oldószer legalább 20%, előnyösen 20–99% mennyiségben van jelen, még előnyösebben a készítményben az oldószernek a minoxidilhez viszonyított aránya 10:1, különösen előnyösen 12:1, legelőnyösebben 15:1.

22. A 14. igénypont szerinti készítmény, amely tartalmaz továbbá gyógyászatilag elfogadható adalékanyagokat és/vagy egyéb összetevőket is, amelyeket a következő csoportból választunk: hajkondicionálók, pantenol-származékok, kalcium-pantotenát, színezőanyagok, illatanyagok, illat módosítók, E vitamin, penetráció módosítók, felületaktív anyagok, kozmetikai szerek, zsírsavak és zsírsav-észterek, növényi kivonatok, henna, olajok, emulzió képződést elősegítő szerek, nedvesítő szerek, fényvédő szerek és irritáció ellenes szerek.

23. Készítmény, amely tartalmaz

(több mint 3%)–8%, előnyösen 4-7%, még előnyösebben 5–6%, legelőnyösebben 5% minoxidilt;

5 30-80%, előnyösen 40-70%, még előnyösebben 50–60%, különösen előnyösen 53% poliolt;

10 10–50%, előnyösen 20-30%, még előnyösebben 25–30%, legelőnyösebben 26% alkoholt;

0,01%–50%, előnyösen 0,05–3%, legelőnyösebben 0,25–1% nem karbomer polimert,

10 0–3%, előnyösen 0,03–1% legelőnyösebben 0,15–0,6% semlegesítőszert; és

vizet (qs), ahol a minoxidil a készítményben lényegében oldott állapotban van jelen.

24. A 23. igénypont szerinti készítmény, amely gél forma.

15 25. A 23. igénypont szerinti készítmény, amelyben a poliol tartalmaz egy glikolt, amelyet előnyösen a propilén-glikol, dipropilén-glikol, hexilén-glikol, 1,3-butilén-glikol, PEG-200, PEG-400 és glicerin által alkotott csoportból választunk, legelőnyösebben a glikol a propilén-glikol.

20 26. A 62. igénypont szerinti készítmény, amelyben az alkohol etanol, propanol vagy butanol, előnyösen etanol vagy izopropanol.

27. A 62. igénypont szerinti készítmény, amelyben a nem karbomer sűrítőszer egy térhálós akrilsav kopolimert, előnyösen akrilát//10–30 szénatomos alkil-akrilát térhálós polimert tartalmaz.

25 28. A 23. igénypont szerinti készítmény, amelyben a semlegesítőszert

30 az arginin, 2-amino-2-metil-1-propanol, dimetanolamin, dibutanolamin, diizobutanolamin, tributanolamin, triizobutanolamin, tri-szek-butanolamin, tripropilamin, etanolamin, dietanolamin, trietanolamin, PEG-15, kokamin, diizopropanolamin, metiletanolamin, diizopropilamin, dipropiléntriamin, trometamin, izopropilamin, etilén-diamin, triizopropanolamin, tetrahidroxipropil-etiléndiamin, trimetamin, 2-aminobutanol, aminoetil-propán-diol, aminometil-propándiol és aminometil-propándiol által alkotott csoportból,

előnyösen a 2-amino-2-metil-1-propanol, diizopropanolamin, triizopropanolamin és tetrahidroxipropil-etiléndiamin és ezek elegye által alkotott csoportból választjuk,

5 különösen előnyösen a semlegesítőszer 2-amino-2-metil-1-propanol.

29. A 23. igénypont szerinti készítmény, amelyben a nem karbomer polimert az alginát só vagy ezek származéka, akácia, karragén, guar gumi, karaya gumi, szentjánoskenyér gumi, tragakant, xantán gumi, karboximetil-cellulóz és ezek sói, etilcellulóz, hidroxietil-cellulóz, metilcellulóz, hidroxipropil-cellulóz, hidroxipropil-metilcellulóz, cellulóz, hialuronsav és sói, valamint polidextróz által alkotott csoportból,

15 előnyösen az akrilsav térhálós kopolimerje, dimetikon kopoliolok, akril/akrilát kopolimerek, poliakrilamid, etilén/nátrium-akrilát kopolimerek, nátrium-polimetakrilát, nátrium-polisztirol-szulfonát, povidon és származékai, polikvaterner vegyületek, polivinil-alkohol, polietilén-oxid és a poloxamerek által alkotott csoportból választunk.

30. Minoxidilt, sűrítőszert és gyógyászatilag elfogadható oldószert tartalmazó nem gél formájú készítmény, amelyben a minoxidil 20 lényegében oldott állapotban van jelen.

31. A 30. igénypont szerinti készítmény, amely 0,01–8% minoxidilt tartalmaz.

32. A 30. igénypont szerinti készítmény, amely sűrítőszerként szerves vagy szervetlen sűrítőszert tartalmaz.

25 33. A 32. igénypont szerinti készítmény, amely sűrítőszerként szerves polimert tartalmaz, amelyet a keményítő, gumi, pektin, kazein, zselatin, ficokolloidok és vegyi úton előállított polimerek közül választunk, előnyösen a sűrítőszer alginát, annak sója vagy származéka, akácia, karragén, guar gumi, karaya gumi, szentjánoskenyér gumi, tragakant, xantán gumi, karboximetil-cellulóz vagy annak sója, 30 etilcellulóz, hidroxietil-cellulóz, metilcellulóz, hidroxipropil-cellulóz, hidroxipropil-metilcellulóz, cellulóz, hialuronsav és sói valamint polidextróz által alkotott csoportból,

még előnyösebben a térhálós akrilsav homopolimer, térhálós akrilsav kopolimer, térhálós akrilsav interpolimer, dimetikon kopoliol, akril/akrilát kopolimer, poliakrilamid, etilén/nátrium-akrilát kopolimer, akrilamid/nátrium-akrilát kopolimer, nátrium-
5 -akrilát/vinilalkohol-kopolimer, nátrium-polimetakrilát, nátrium-polisztirol-szulfonát, povidon vagy származéka, polikvaterner vegyület, polivinil-alkohol, polietilén-oxid és poloxamerek által alkotott csoportból választunk,

különösen előnyösen a polimer sűrítőszer térhálós akrilsav
10 kopolimert tartalmaz,

legelőnyösebben a polimer sűrítőszer térhálós akrilát//10-30 szénatomos alkil-akrilát polimert tartalmaz.

34. A 32. igénypont szerinti készítmény, amelyben a sűrítőszer szervetlen sűrítőszert, előnyösen a bentonitot, magnézium-alumínium-
15 -szilikátot vagy kolloid szilícium-dioxidot tartalmaz.

35. A 30. igénypont szerinti készítmény, amelyben a gyógyászatilag elfogadható oldószer alkohol vagy poliol, amely a készítményben előnyösen legalább 20%, különösen előnyösen 20-99% mennyiségben van jelen.

20 36. A 35. igénypont szerinti készítmény, amelyben az oldószer tartalmaz alkoholt, amelyet az etanol, propanol és butanol közül, előnyösen az etanol és az izopropanol által alkotott csoportból választunk.

25 37. A 35. igénypont szerinti készítmény, amelyben az oldószer tartalmaz egy poliolt, előnyösen glikolt, amelyet még előnyösebben a propilén-glikol, dipropilén-glikol, hexilén-glikol, 1,3-butilén-glikol, a PEG-200, a PEG-400 és a glicerín által alkotott csoportból választunk; legelőnyösebben a glikol propilén-glikol.

30 38. A 30. igénypont szerinti készítmény amely tartalmaz továbbá semlegesítőszert, amelyet előnyösen az ammónium-hidroxid, arginin, 2-amino-2-metil-1-propanol, dimetanolamin, dibutanolamin, diizobutanol-amin, tributanolamin, triizobutanolamin, tri-szek-butanolamin, tripropilamin, etanolamin, dietanolamin, trietanolamin, PEG-15-kokamin, diizopropanolamin, metiletanolamin, diizopropilamin,

dipropiléntriamin, trometamin, izopropilamin, etilén-diamin, triizopropanolamin, tetrahidroxipropil-etiléndiamin, trimetamin, 2-aminobutanol, aminoetil-propándiol, aminometil-propándiol, aminometil-propanol, nátrium-hidroxid és kálium-hidroxid által alkotott csoportból,

még előnyösebben a 2-amino-2-metil-1-propanol, diizopropilamin, triizopropilamin, tetrahidroxipropil-etiléndiamin által alkotott csoportból választunk,

a semlegesítőszer legelőnyösebben 2-amino-2-metil-1-propanol.

39. A 30. igénypont szerinti készítmény, amely tartalmaz továbbá gyógyászatilag elfogadható adalékanyagokat és/vagy egyéb összetevőket is, amelyeket a következő csoportból választunk: hajkondicionálók, pantenol-származékok, kalcium-pantotenát, színezőanyagok, illatanyagok, illat módosítók, E vitamin, penetráció módosítók, felületaktív anyagok, kozmetikai szerek, zsírsavak és zsírsav-észterek, növényi kivonatok, henna, olajok, emulzió képződést elősegítő szerek, nedvesítő szerek, fényvédő szerek és irritáció ellenes szerek.

40. Eljárás olyan gyógyászati készítmény előállítására, amely tartalmaz

több mint 3%–8% minoxidilt,

30–80% poliólt,

10–50%, előnyösen 50% alkoholt,

0,01–3% nem karbomer polimert,

0–3% semlegesítőszert; és

vizet (qs.); és amelyben a minoxidil lényegében oldott állapotban van jelen, azzal jellemezve, hogy

a) előállítunk egy minoxidilt, a fenti poliólt, az alkohol egy részét és a semlegesítőszer döntő többségét tartalmazó oldatot;

b) előállítunk egy, a polimer sűrítőszert, az alkohol megmaradt részét, a semlegesítőszer megmaradt részét és a vizet tartalmazó diszperziót; és

c) az oldat és a diszperzió egyesítésével előállítjuk a készítményt.

41. A 40. igénypont szerinti előállítás, azzal jellemezve, hogy a minoxidilt, a poliolt, az alkoholt és a semlegesítőszert összekeverjük, és a keverést előnyösen szobahőmérsékleten, azaz 18–25 °C hőmérsékleten végezzük.

5 42. A 40. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a semlegesítőszer lényegében teljes mennyiségét az oldathoz adjuk hozzá.

43. Eljárás minoxidilt, sűrítőszert, gyógyászatilag elfogadható oldószert és vizet tartalmazó nem gél készítmény előállítására, amelyben a minoxidil lényegében oldott állapotban van jelen, azzal jellemezve, hogy a minoxidilt, a sűrítőszert, a gyógyászatilag elfogadható oldószert és a vizet összekeverjük.

44. Minoxidil alkalmazása beteg testfelületének egy részén hajvesztés kezelésére szolgáló, az 1. igénypont szerinti topikális készítmény előállítására, ahol a hajvesztés előnyösen androgén hajhiány, homlok fölötti hajhiány, kétoldali hajhiány, foltos kopaszság, a fejtetőn kialakult kopaszság, elöl középen kialakult kopaszság, *alopecia areata*, anagén hajvesztés, diffúz alopecia, vagy telogén kopaszság.

20

Korje nélkül

Ud.

25

A meghatalmazott:

Danubia Szabadalmi és

Védjegy Iroda Kft.

Sz. Backhausz Beáta
Szimonné Backhausz Beáta

szabadalmi ügyvivő