



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

234 469

(11)

(B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 07 10 83
(21) (PV 7383-83)

(51) Int. Cl.³ A 61 K 31/595

(40) Zveřejněno 31 08 84
(45) Vydáno 01 03 87

(75)

Autor vynálezu VYHNÁNEK KAREL RNDr. PhMr.,
VLTAVSKÝ ZDENĚK RNDr. PhMr., PRAHA

(54) Dermální přípravek s obsahem kyseliny vitamínu A

Vynález se týká dermálního pří-
pravku s obsahem 0,05 % hmot. kyseliny
vitamínu ve formě gelu nebo roztoku,
určeného především k léčbě různých forem
akné. Přípravek obsahuje molekulární
disperzi kyseliny vitamínu A ve směsi
parciálních esterů glycerolu s alkan-
kyselinami C₈ až C₁₂, etherifikovaných
hexapolyethylenglykolem, propylen-
glykol, ethanol a vodu, ve vzájemném
hmotnostním poměru 15 : 5 : 15 : 60 až
65.

Vynález se týká dermálního přípravku s obsahem kyseliny vitamínu A v množství 0,05 % hmot., ve formě gelu nebo roztoku, vhodného k léčení akne typu *acne comedonica*, *acne papulopustulosa*, *acne nodosa* a *acne conglobata*, při externí aplikaci.

Je známo, že kyselina vitamínu A (kyselina all-trans-retinová, tretinoin) je metabolitem vitamínu A. Při zkoušení její terapeutické účinnosti bylo zjištěno, že podporuje hojení ovlivněním tvorby tkáňové kolagenu (K.H. Lee se sp., J.Pharm.Sci 62,895, 1973; ibid. 59,851,1970). Dále se kyselina vitamínu A osvědčila při léčení kožních hyperkeratóz různého původu. Některé klinické práce uvádějí úspěchy po místní aplikaci kyseliny vitamínu A u solitárních hyperkeratóz (V.P.Barranco se sp., Drugs 2,165,1971; W.Bollag, Schweiz.med.Wschr. 101,17,1971), některých forem ichthyózy (P.Frost se sp., J.Am.Med.Assoc. 207,1963, 1967; G.Weitzer se sp., Brit.med.J. 2,464, 1967), bradavic (S.Krückeberg, Parf.u. Kosm. 55,364, 1974) a psoriázy (A.Schumacher, Dtsch.med.Wschr. 96, 1547, 1971). Kyselina vitamínu A se uplatnila především při léčení akne, kde hlavním mechanismem terapeutického účinku je rovněž keratolýza a olupování povrchové pokožky (E.Echstein, Arzneim. Forsch. 24,1205, 1974; J.Rulcová, Čs.Dermatol. 56,108, 1981).

Z nežádoucích účinků byla popsána iritace kůže a fotosenzibilizace.

Podle známých způsobů se dermální přípravky s obsahem kyseliny vitaminu A, obvykle v množství 0,05 % hmot., ve formě gelu nebo roztoku běžného složení, připravují tak, že se účinná látka v mikronizovaném stavu vmíchá při teplotě 25 - 40°C do požadovaného gelového základu nebo roztoku. Nevýhodou tohoto postupu je to, že se kyselina vitaminu A může částečně rozpustit v příslušném základu, takže během skladování při normální teplotě nastává její rekrytalizace ve formě dlouhých jehlicovitých krystalů. Takový přípravek pak nevyhovuje požadavku lékopisu a normy na velikost částecek v gelech. Kromě toho příprava suspenzních gelů s velmi nízkou koncentrací účinné látky je vždy spojena s určitým rizikem, že konečný přípravek nebude vyhovovat požadavku na homogenní rozptýlení účinné látky.

Je proto výhodnější připravovat zmíněné přípravky s molekulárně dispergovanou účinnou látkou, přičemž vzhledem k nízké rozpustnosti kyseliny vitaminu A ve vodě a v běžných s vodou smísitelných rozpouštědlech je nutné rozpouštět ji v případě gelu a roztoku v médiích hydrofilních.

Uvedeným požadavkům odpovídá dermální přípravek s obsahem kyseliny vitaminu A v množství 0,05 % hmot., ve formě gelu nebo roztoku, podle vynálezu. Jeho podstata spočívá v tom, že obsahuje kyselinu vitaminu A molekulárně dispergovanou ve směsi parciálních esterů glycerolu s alkankyselinami s 8 až 12 atomy uhlíku, zejména s kyselinou kaprylovou a kaprinovou, etherifikovaných hexapolyethylenglykolem, propylenglykolem, ethanol a vodou, ve vzájemném hmotnostním poměru 15 : 5 : 15 : 60 až 65.

Při výrobě přípravku podle vynálezu ve formě gelu nebo roztoku se účinná látka rozpustí na molekulární disperzi při teplotě 20 až 25°C, ve vakuu nejvýše 50 kPa, v roztoku, který obsahuje směs parciálních esterů glycerolu s alkankyselinami, etherifikovaných hexapolyethylenglykolem (dále jen "směs esterů"), propylenglykol, ethanol a destilovanou nebo demineralizovanou vodu ve výše uvedeném hmotnostním poměru.

Podle dosud známých způsobů se hydrofilní gely připravují tak, že se účinná látka rozpouští na molekulární disperzi ve vodné fázi gelu. Kyselina vitaminu A je však nepatrně rozpustná ve vodě (0,002 % hmot. při 20°C). Byla proto navržena příprava gelů bezvodých na bázi propylenglykolu, ethanolu, isopropylalkoholu nebo

jejích směsí v poměru 1 : 1 (DOS 2 601 489) nebo na bázi ethanolu a polyethylenglykolu 400 v poměru 25 až 50 : 50 až 75 (DOS, 2 046 119). Nevýhodou gelů uvedeného složení je snížená tolerance při aplikaci, výskyt různého stupně toxické a alergické kožní dráždivosti u pacientů, kterou způsobuje především propylenglykol. Alkoholy naproti tomu vysušují kůži, která potom praská.

Přípravek podle vynálezu se podařilo vyvinout na základě zjištění, že kyselina vitaminu A je schopná v potřebné koncentraci 0,05 % hmot. tvořit stálou molekulární disperzi v roztoku obsahujícím 96% ethanol, propylenglykol, směs esterů a destilované nebo demineralizované vody. Optimální poměr těchto složek ve hmotnostním poměru 15 : 5 : 15 : 60 až 65 je velice přesně vyvážen, snese jen nepatrné odchylky, v případě větších změn ztrácí tento systém stabilitu.

Směs esterů je komerční výrobek, používaný při výrobě léčivých i kosmetických přípravků, charakterizovaný těmito fyzikálními konstantami: číslo kyselosti max. 1, číslo zmydlnění 90 až 100, číslo jodové max. 1, hydroxylové číslo asi 180, hustota při 25°C asi 1,068.

Gelotvornou složkou je běžně užívaná polyakrylová kyselina neutralizovaná triethanolaminem.

Gel je konzervován kyselinou sorbovou v množství 0,1 % hmot. a stabilizován antioxidantem butylhydroxytoluenem v množství 0,02 % hmot. Účinnost obou těchto látek je zvýšena přítomností dvojsodné soli kyseliny ethylendiamintetraoctové v množství 0,05% hmot. Takto připravený gel je stabilní, rekrystalizace kyseliny vitaminu A nenastává ani při snížení teploty na 5°C; obsah účinné látky neklesá ani po dlouhodobém skladování, nemění se ani fyzikální vlastnosti.

Obdobně jako přípravky ve formě gelu byly připravovány i známé bezvodé roztoky kyseliny vitaminu A ve směsi stejných dílů ethanolu a polyethylenglykolu 400. Z dalších rozpouštědel jsou použitelné di- a triethylenglykol, ethylenglykolmonoethylether a di- nebo triethylenglykolmonoethylether, buď samotné nebo ve směsi (DOS 1 804 801 a 2 046 119). Nevýhodou těchto bezvodých roztoků je snížená tolerance při aplikaci, výskyt kožní dráždivosti. Vyšší koncentrace ethanolu způsobuje vysušení kůže a její praskání.

Byla proto žádoucí možnost přípravy roztoků s obsahem destilované nebo demineralizované vody, jejichž složení však vyžaduje vzhledem k nepatrné rozpustnosti kyseliny vitamínu A ve vodě zvláštní úpravu. S výhodou bylo možno uplatnit složení obdobné jako u přípravku gelového, s vynecháním kyseliny polyakrylové a triethanolaminu. Zcela analogicky bylo možno použít i stejných konzervačních i stabilizačních látek. Přípravek ve formě roztoku je stejně stálý jako přípravek ve formě gelu.

Následující příklady provedení přípravek podle vynálezu pouze ilustrují, ale nijak neomezují.

Příklad 1 Přípravek ve formě gelu (hmotnostní údaje v g)

Kyselina vitamínu A	0,05
Polyakrylová kyselina	1,00
Butylhydroxytoluen	0,02
Dvojsodná sůl kyseliny ethylendiamintetraoctové	0,05
Kyselina sorbová	0,10
Triethanolamin	0,50
Propylenglykol	5,00
Směs esterů	15,00
Ethanol 96%	15,00
Voda destilovaná nebo demineralizovaná	63,28

Výrobní postup: V destilované nebo demineralizované vodě se za varu rozpustí dvojsodná sůl kyseliny ethylendiamintetraoctové a po ochlazení se v ní rozmíchá polyakrylová kyselina. Tato suspenze se zneutralizuje triethanolaminem a směs se zhomogenizuje ve vakuu hodnoty 20 až 10 kPa na homogenní gel. Butylhydroxytoluen a kyselina sorbová se rozpustí v ethanolu, roztok se zředí propylenglykolem a směsí esterů a za nepřístupu denního světla se v něm rozpustí kyselina vitamínu A. Po filtraci se tento roztok vmíchá ve vakuu hodnoty nejvýše 50 kPa do gelu.

Příklad 2 Přípravek ve formě roztoku (hmotnostní údaje v g)

Kyselina vitaminu A	0,05
Butylhydroxytoluen	0,02
Dvojsodná sůl kyseliny ethylendiamintetraoctové	0,05
Kyselina sorbová	0,10
Propylenglykol	5,00
Směs esterů	15,00
Ethanol 96%	15,00
Voda destilovaná nebo demineralizovaná	64,78

Výrobní postup: V destilované nebo demineralizované vodě se za varu rozpustí dvojsodná sůl kyseliny ethylendiamintetraoctové a roztok se ochladí na 20 až 25°C. Butylhydroxytoluen a kyselina sorbová se rozpustí v ethanolu, roztok se zředí propylenglykolem a směsí esterů. Za nepřístupu denního světla a ve vakuu hodnoty nejvýše 50 kPa se v něm rozpustí kyselina vitaminu A a roztok se zfiltruje.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

234 469

Dermální přípravek s obsahem kyseliny vitaminu A v množství 0,05 % hmot., ve formě gelu nebo roztoku, vyznačující se tím, že obsahuje kyselinu vitaminu A molekulárně dispergovanou ve směsi parciálních esterů glycerolu s alkankyselinami s 8 až 12 atomy uhlíku, zejména s kyselinou kaprylovou a kaprínovou, etherifikovaných hexapolyethylenglykolem, propylenglykol, ethanol a vodu, ve vzájemném hmotnostním poměru 15 : 5 : 15 : 60 až 65.