

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 810685 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 810685

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁵)
A61K 7/48
A61K 7/32

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 05.03.1981

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 05.03.1981

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 07.09.1981

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

06.03.1980 US 127,881 06.03.1980 US 127,883

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Merck & Co Inc., 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Windheuser, John J., TOWN UNKNOWN, SAKSA, (DE)

2 •Haslam, John L., TOWN UNKNOWN, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

3 •Caldwell, Larry J., TOWN UNKNOWN, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

N,N-dietyyli-m-toluamidin käyttö biovaikuteisten aineiden ihon läpäisyn parantamiseksi.

Användning av N,N-dietyl-m-toluamider för förbättring av bioverksamma absorptioner i huden.

N,N-dietyyli-m-toluamidin käyttö biovaikutteisten aineiden ihon läpäisyn parantamiseksi

Keksintö antaa käytettäväksi uusia seoksia paikalliseen käyttöön, jotka sisältävät ainakin yhtä biovaikutteis-
5 ta ainetta yhdessä N,N-dietyyli-m-toluamidin (DEET) kanssa ja haluttaessa myrkytöntä paikallista kantaja-ainetta. Valmisteen DEET:stä ja biovaikutteisesta aineesta on keksitty parantavan suuresti biovaikutteisen aineen kulkemista ihon
10 suojaavan ulomman kerroksen läpi alla oleviin kudoksiin tai yleiseen kiertoon.

Tässä käytettynä termi "biovaikutteinen aine" tarkoittaa mitä tahansa kemiallista ainetta tai valmistetta niistä, joka vaikuttaa hyödyllisesti nisäkäsruumiiseen.
15 Tyypillisesti biovaikutteinen aine tässä voi olla "ihoon vaikuttava dermatologinen aine" tai "elimistöön vaikuttava tarpeellinen aine". Termi "ihoon vaikuttava dermatologinen aine" tässä käytettynä tarkoittaa niitä kemiallisia aineita, jotka nisäkäsihoon käytettyinä aikaansaavat hyö-
20 dyllisen paikallisen vaikutuksen, joka voi olla luonteeltaan kosmeettinen (esim. suojaamalla ihoa ulkoisia tekijöitä vastaan tai parantamalla ulkonäköä) tai terapeuttinen (esim. lieventämällä ihosairauden vakavuutta). Termillä "elimistöön vaikuttava terapeuttinen aine" tässä käytetty-
25 nä tarkoitetaan niitä kemiallisia aineita, jotka annettui-
na eri teitä, kuten infuusiolla laskimoon, ruiskeella lihakseen, suun, peräsuolen tai poskien kautta pääsevät yleiseen kiertoon ja niillä on terapeuttinen vaikutus. Ilmaisut "ihoon vaikuttava dermatologinen aine" ja "elimistöön
30 vaikuttava terapeuttinen aine" eivät kuitenkaan ole tarkoitettut toisensa poissulkeviksi, sillä on tunnettua, että joukko biovaikutteisia aineita on todella tehokkaita sekä ihoon että elimistöön.

N,N-dietyyli-m-toluamidi (DEET) on hyvin tunnettu
35 kemiallinen yhdiste, jota on kauan käytetty hyönteisten torjunta-aineena. Sen valmistamiseksi tunnetaan alalla

myös hyvin erilaisia synteesejä. Vertaa The Merck Index, sivu 3125, yhdeksäs painos (1976) ja siinä mainitut viitteet. Katso myös US-patentit nro 2 932 665 ja 4 064 268. Edelleen DEET on itse ehdotettu seborroidisen ekseeman ja sukulaistilojen käsittelyyn (US-patentti nro 3 452 139).

Ihmisten ja muiden lämminveristen eläinten iho muodostaa erinomaisen sulun ulkosyntyisten kemiallisten aineiden tunkeutumiselle. Orvaskeden ulompi kerros, jota kutsutaan sarveiskerrokseksi, muodostaa suurimman läpäisyvastuksen, kun taas alemmat kerrokset ovat suhteellisen läpäiseviä. Ihotautien kunnolliseksi käsittelemiseksi on tärkeää, että aktiivinen aine läpäisee sarveiskerroksen, jossa se tulee pidätellyksi. Tästä varastosta ulommassa kerroksessa biovaikutteinen aine irtoaa hitaasti ja läpäisee alemmat alueet, joissa sen terapeutti- tai kosmeettinen vaikutus käyvät ilmi. Kun käytetään dermatologisia aineita, kuten aurinkosuoja-aineita, jotka suojaavat alla olevia kudoksia ulkoisilta tekijöiltä (ultraviolettisäteet), mahdollisimman pitkä pidäytyminen sarveiskerroksessa on oleellinen. Toisaalta orvaskeden sarveiskerroksen alla olevien kerrosten suhteellinen läpäisevyys voi myös sallia pääsyn kierto-elimistöön, itse asiassa terapeutin aineen on välttämätöntä läpäistä sarveiskerros tuottaakseen elimistöllisen hoidon ihin läpäisevää tietä.

On hyvin tunnettua, että erilaisten terapeuttien ja kosmeettisten aineiden käyttäminen iholle on hyödyllistä erilaisten ihotautien hoidossa, esim. hydrokortisoni kutinaan ja punotukseen paikallisessa ihotulehduksessa, erytromysiini tai tetrasykliinit akneen, 5-jodi-2'-dioksiuridiini herpes simplexin, 5-fluoriurasiili psoriasikseen ja ihosyöpään, hydrokinoni ihon värin vaalentamiseen ja p-aminobentsoehappo auringon haitallisten säteiden pois sulkemiseen.

On myös hyvin tunnettua, että joukko terapeuttisesti aktiivisia aineita, kuten β -salpaajat, antihypertensiiviset aineet, antiarytmia-aineet, antianginaaliaineet, verisuonia laajentavat aineet, antiemeetikot, antibakteeriset

aineet, sieniä torjuvat aineet, kortikosteroidit, progestiinit, estrogeenit, androgeenit ja tulehduksia torjuvat aineet, annettuina lämminverisille eläimille joukkoa eriteitä, kuten infuusiolla laskimoon, ruiskeella lihakseen, 5 suun, peräsuolen tai poskien kautta, pääsee yleiseen kiertoon ja tuottaa sopivan elimistöllisen terapeuttisen vaikutuksen. On myös tunnettua, että edellä mainituilla antomenetelmillä on tiettyjä haittoja. Esimerkiksi laskimoon ja lihakseen antaminen eivät ole vain tuskallisia potilaalle, 10 vaan se on myös koulutetun henkilön suoritettava. Anto poskiin ja peräsuoleen tuottaa usein hankaluutta ja kiusaa potilaalle. Suuhun antaminen, vaikka yleisesti potilaalle hyväksyttävä, ei useinkaan vie suurinta osaa terapeuttisesta aineesta elimistölliseen kiertoon. Tämä lääkkeen vähentynyt perille toimitus lasketaan yleensä johtuvaksi huonosta imeytymisestä ruoansulatuselimistä ja/tai aineen hajoa-

misesta vatsan happaman ympäristön vaikutuksesta, ruoansulatuselinten ja ympäröivien kudosten entsyymien vaikutuksesta tai maksan nopeiden aineenvaihduntaentsyymien vaikutuksesta, joiden läpi lääkkeen on kuljettava ennen kuin se 20 pääsee elimistön kiertoon. Esimerkiksi lääkkeitä, kuten antibakteeriset aineet, narkoottiset analgetikat, β -salpaajat ja muut, tarvitaan suhteellisen suuria annoksia suuhun annettuna johtuen kohtaamastaan huomattavasta maksan aineenvaihdunnasta. Tällaisten lääkkeiden tehokas kuljetus ihon 25 läpi tarvitsisi paljon alhaisemmat annokset, koska vältettäisiin nk. "ensimmäisen läpäisyn" aineenvaihdunta.

Tuntien tosiasian, että ihon ulompi kerros, orvaske-
si, suojelee ihon alaista aluetta vieraiden kemikaalien tun-
30 keutumiselta, monet tutkijat ovat kääntyneet erilaisiin li-
säaineisiin, esim. dimetyylisulfoksidi, dimetyyliformamidi,
metyyliidekyyllisulfoksidi (US-patentti nro 3 527 864) ja
dimetyyliasetamidi (US-patentti nro 3 472 931) edellä mai-
nittujen ongelmien välttämiseksi ja paikallisesti aktiivis-
35 ten aineiden saattamiseksi tehokkaammin ihon läpi, samoin
kuin elimistöllisesti aktiivisten terapeuttisten aineiden
ihon läpi absorption parantamiseksi ja saattamiseksi ylei-

seen kiertoon. Dimetyylisulfoksidin, joka on sekä dimetyyli-
 liformamidia että dimetyyliasetamidia parempi, on osoitettu
 parantavan hydrokortisonin ja testosteronin absorptiota ihon
 läpi [Robert J. Feldmann ja Howard I. Maibach, Proceedings
 5 of the Joint Conference on Cosmetic Science (1968), sivut
 189-203]. Siten dimetyylisulfoksidin lisääminen terapeutti-
 sesti aktiivisten aineiden valmisteisiin lisää mainittujen
 aineiden tunkeutumista ihon läpi ja yleiseen kiertoon täl-
 löin voittaen useimmat edellä mainituista muilla antoteil-
 10 lä kohdatuista ongelmista. Valitettavasti dimetyylisulfok-
 sidin käyttö ei ole ongelmaton, sillä sen lisäksi, että se
 aiheuttaa vastenmielisen maun ja hien hajun, se aiheuttaa
 palamista ja punotusta iholla, aktivoi latentteja virusin-
 fektioita solujen sisällä, vähentää mykiökuoren läpinäkyvyyt-
 15 tä ja aiheuttaa eläimissä epämuodostuneisuutta ja kudoskuo-
 lioita. Vertaa Martindale, The Extra Pharmacopoeij, sivut
 1461-1462, 27. painos (1977) ja siinä mainitut viitteet.

Siten on olemassa selvä ja esillä oleva tarve uudel-
 le aineelle parantamaan biovaikutteisten aineiden absorp-
 20 tiota ihon läpi, jolta puuttuvat ne haitat ja varjopuolet,
 jotka tähän mennessä ovat olleet tunnusomaisia alan aikai-
 semmille lisäaineille.

Sen mukaisesti esillä olevan keksinnön suurimpana
 kohteena on antaa käytettäväksi uusi aine biovaikutteisten
 25 aineiden ihon läpäisyn parantamiseksi. Erityisemmin esillä
 olevan keksinnön suurimpana kohteena on antaa käytettäväk-
 si uusi aine, joka parantaa dermatologisten (so. terapeut-
 tisten tai kosmeettisten aineiden absorptiota ihoon ja joka
 parantaa elimistöllisesti aktiivisten terapeuttisten ainei-
 30 den kulkemista ihon läpi ja yleiseen kiertoon.

Keksinnön toisena kohteena on antaa käytettäväksi
 sellainen lisäaine, jolta puuttuvat myrkylliset sivuvaiku-
 tukset.

Vielä edelleen keksinnön kohteena on antaa käytettä-
 35 väksi uusia seoksia, jotka käyttävät edellä mainittuja uu-
 sia lisäaineita paikalliseen käyttöön ja uusia menetelmiä
 biovaikutteisten aineiden ihon läpäisyn parantamiseksi,
 jotka käyttävät mainittua lisäainetta.

Edellä mainitun mukaisesti keksintö antaa käytettäväksi uusia ainesosia paikalliseen käyttöön, jotka sisältävät vähintään yhtä biovaikutteista ainetta ja N,N-dietyyli-m-toluamidia (DEET), sisältäen edelleen haluttaessa myrkytöntä kantaja-ainetta. Biovaikutteinen aine on läsnä biologisesti tehokkaassa määrässä, so. määrässä, joka on riittävä halutun biologisen vaikutuksen aikaansaamiseksi. Siten biovaikutteisen aineen ollessa dermatologinen aine sitä käytetään iholle tehokkaassa määrin, so. määrä, joka riittää herättämään halutun ihovaikutuksen (joka voi olla kosmeettinen tai terapeuttinen luonteeltaan). Toisaalta biovaikutteisen aineen ollessa elimistöllisesti aktiivinen terapeuttinen aine ja aineen siirtymistä yleiseen kiertoon halutaan, silloin ainetta käytetään elimistöllisesti tehokas määrä, so. määrä, joka riittää tuottamaan halutun elimistöllisen vaikutuksen. DEET käytetään oheisissa seoksissa määrä, joka riittää parantamaan biovaikutteisen aineen ihon läpäisyä.

Esillä oleva keksintö antaa käytettäväksi seoksia ja menetelmiä erilaisten biovaikutteisten aineiden hämmästyttävästi ja suuresti ihon läpi tunkeutumisenopeuden lisäämiseksi. Ihon alla oleviin kudoksiin absorboituneiden dermatologisten aineiden määrää ja elimistöllisesti tehokkaiden terapeuttisten aineiden yleiseen kiertoon absorboitunutta määrää voidaan dramaattisesti lisätä käyttämällä keksinnön seoksia ja menetelmää.

Monilla yhdisteillä on suotuisia vaikutuksia käytettynä paikallisesti iholle, esimerkiksi tarkoituksena ihon tai ihonalaisten sairauksien hoito tai ihon saattaminen tilaan, joka suojaa ihoa ulkoisilta tekijöiltä. Tällaista dermatologisista aineista, jotka voidaan tehdä hyödyllisemmiksi parantamalla niiden tunkeutumista ihon suojakerroksen läpi esillä olevan keksinnön mukaan, ovat esimerkkeinä, eivät kuitenkaan rajoittaen, seuraavat aineluokat:

(a) antimikrobiset aineet, kuten antibakteeriset, sienisiä torjuvat, antiakne- ja viruksia torjuvat aineet. Näitä aineita, joilla on osoitettu olevan lisääntynyt ihon alainen absorptio esillä olevassa keksinnössä käytettyinä,

kuvaavat linkomysiini; klindamysiini; tetrasykliini, oksitetrasykliini, klooritetrasykliini ja muut tetrasykliinityyppiset antibiootit; erytromysiini; 2-tiopyridiini-N-oksiidi; halogeeniyhdisteet, erikoisesti jodi ja jodiyhdisteet, 5 kuten jodi-PVP-kompleksi ja dijodihydroksiini; penisilliinit, kuten penisilliini G ja penisilliini V; kefalosporiinit, so. mikä tahansa monista näiden -laktaamiantibioottien uusista muodoista, kuten kefaleksiini; mikä tahansa antibakteeristen aineiden sulfonamidiluokasta; heksaklorofeeni; 10 klooriheksidiini; klooriamiiniyhdisteet; bentsoyyliperoksidi; streptomysiini tai mitkä tahansa muut aminoglykosidi-antibioottien luokan jäsenet; nitrofurantoiini; nystatiini; amfoterisiini B; 5-jodi-2-deoksiuridiini; griseofulviini; tiabentsadoli; ja gramisidiini. Kun aktimikrobisten aineiden 15 taso ihossa on suuresti lisääntynyt, isännän kyky taistella ihoinfektioita, kuten paiseita, infektoituneita naarmuja tai haavoja, aknea, herpes soresta ja savipuolta vastaan on parantunut. Koetulokset ovat osoittaneet, että näiden aineiden DEET-valmisteet parantavat aineiden kuljettumista ihoon.

20 (b) Antimetaboliitit, esimerkiksi 5-fluoriurasiini, 6-merkaptopuriini, mykofenolihappo, metotreksaatti ja vastaavat, joilla on käyttöä ihosyöpien ja psoriasiksen hoidossa. Nämä aineet ovat osoittaneet lisääntyttää ihon läpäisyä ja lisääntyttää tehoa valmisteissa DEET:in kanssa.

25 (c) Antikloinergiset aineet, jotka ovat tehokkaita ehkäisemään kainalokuopan hikoilemista ja säätelemään troopista ihojäkälää. Aineiden, kuten metatropiininitraatti, propanteliinibromidi, skopolamiini, metaskopolamiinibromidi ja uusi pehmeiden antiperspiranttien luokka, esimerkiksi 30 julkaisussa Bodor et al., J. Med. Chem. 23, 474 (1980) ja myös UK-patenttihakemuksessa nro 2 010 270, julkaistu kesäkuun 27. 1979, kuvatut kvaternääriset asyylioksimetyyliammoniumsuolat, antiperspiranttiaktiivisuus paranee huomattavasti valmistettaessa DEET:in kanssa.

35 (d) Steroidiset tulehduksia vastustavat aineet, kuten hydrokortisoni, hydrokortisoni 17-valeraatti, hydrokortisoni 17-butyraatti, hydrokortisoni-21-asetatti, beta-

metasonivaleraatti, triamkinoloniasetonidi, fluokinonidi, desonidi, fluokinoloniasetonidi, deksametasoni, deksametasoni-21-fosfaatti, prednisoloni, prednisoloni-21-fosfaatti ja haloprednioni; samoin kuin ei-steroidiset tulehduksia vastustavat aineet, kuten indometasiini, naprokseeni, fenoprofeeni, ibuprofeeni, alkolfenak, fenyylibutatsoni, sulindak, desoksisulindak, diflunisaali, aspiriini ja mefenaamihappo. Nämä aineet ovat tehokkaita ihon alla olevien kudosten tulehduksellisten häiriöiden käsittelyssä, ja niiden läpäisy-
 5 nopeutta ja määrää parantaa huomattavasti valmistaminen DEET:n kanssa. Edelleen esimerkkeihin steroidisista tulehduksia vastustavista aineita käytettäväksi oheisissa seoksissa kuuluvat kortisoniasetaatti, hydrokortisonisyklopen-tyyllipropionaatti, kortodoksoli, flusetonidi, fludrokorti-
 10 soniasetaatti, flurandrenoloniasetonidi, medrysoni, amkinafaali, amkinafidi, betametasoni, betametasonibentsoaatti, klooriprednisoniasetaatti, kloorikortoloniasetaatti, deskinolonasetonidi, desoksimetasoni, dikloorisoniasetaatti, difluprednaatti, flukloronidi, flumetasoni, flumetasonipiva-
 15 laatti, flunisolidiasetaatti, fluokortoloni, fluorimetoloni, fluperoloniasetaatti, fluprednisoloni, fluprednisolonivale-
 20 raatti, meprednisoni, metyylliprednisoloni, parametasoniasetaatti, prednisolamaatti, prednisoni, prednivaali, triamkinoloni, triamkinoloniheksasetonidi, kortivatsoli, formokortaali ja nivatsoli. Muihin ei-steroidisiin tulehduksia torjuviin aineisiin, jotka voidaan formuloida yhdessä DEET:in kanssa, kuuluvat salisyylimidi, salisyylimihappo, flufenisaa-
 25 li, salsalaatti, trietanoliamiinisalisylaatti, aminopyriini, antipyriini, oksifenbutatsoni, apatsoni, kintatsoni, flufenaamihappo, klonikseriili, kloniksiini, meklofenaami-
 30 happo, fluniksiini, kolkisiini, demeklosiini, allopurinoli, oksipurinoli, bentsydamiinihydrokloridi, dimefadaani, indoksoli, intratsoli, mimbaanihydrokloridi, paranyleenihydrokloridi, tetrydamiini, bentsindopyriinihydrokloridi, flu-
 35 profeeni, ibufenak, ketoprofeeni, naproksoli, fenbufeeni, kinkofeeni, diflumidoninatrium, fenamoli, flutiatsiini, metatsamidi, letimidihydrokloridi, nekseridiinihydrokloridi,

oktatsamidi, molinatsoli, neokinkofeeni, nimatsoli, prok-satsolisitraatti, tesikaami, tesimidi, tolmetiini, tramadolli ja triflumidaatti.

(e) Paikallisanestetikat, kuten bentsokaiini, pro-
5 kaiini, propoksikaiini, dibukaiini ja lidokaiini. Tällaiset aineet absorboituvat huonosti ihon läpi, mutta formuloitui-na DEET:n kanssa osoittavat parantuneita anesteettisia ominaisuuksia.

(f) Aurinkosuojat, kuten p-aminobentsoehappo, p-di-
10 metyyliaminobentsoehappo ja niiden alkyyliesterit. Nämä yhdisteet säilyvät huonosti ihossa, mutta formuloituina DEET:n kanssa ne tunkeutuvat sarveiskerrokseen ja säilyvät siinä paremmin.

(g) Sukupuolihormonit, so. estrogeenit, androgeenit
15 ja progestiinit, erikoisesti luonnolliset sukupuolihormonit estradioli, testosteroni ja progesteroni, jotka ovat käyttökelpoisia erilaisiin kosmeettisiin tarkoituksiin, kuten päänahan hiuskasvun kiihotus ja käyttö kauneusvalmisteissa. DEET lisättynä näihin valmisteisiin parantaa hormoneiden lä-
20 päisyä ja lisää niiden säilymistä.

(h) Antihistamiinit, kuten kyproheptadiinihydrokloridi (Periactin). Nämä myös voidaan edullisesti formuloida DEET:n yhteydessä.

(i) Erilaiset dermatologiset aineet, esim. ihoa vaa-
25 lentavat aineet, kuten hydrokinoni, keratolyytit ja aineet psoriasiksen, dermatitiksen, kutinan ja punotuksen hoitoon ja pehmittävät aineet.

Laaja valikoima terapeuttisia aineita tuottaa suotuisia vaikutuksia absorboituneena elimistön kiertoon. Täl-
30 laisten elimistöllisesti tehokkaiden terapeuttisten aineiden formulointi DEET:n yhteydessä parantaa suuresti niiden ihon läpi tunkeutumisnopeutta ja elimistön kiertoon absorboitunutta määrää, ja siten tekee mahdolliseksi lääkkeen paikallisella käytöllä elimistöllisen vaikutuksen saavuttam-
35 misen. Elimistöllisesti tehokkaiden terapeuttisten aineiden paikallisella kuljetuksella on merkittävä etu tapauksissa, joissa lääke ei absorboidu hyvin suun kautta, tuottaa maha-

ongelmia tai vaikkakin absorboituu hyvin, hajoaa nopeasti maksan aineenvaihdunnassa välittömästi absorption jälkeen ("ensimmäisen läpäisyn" vaikutus). Sellaisissa tapauksissa käyttämällä paikallista kuljetusta elimistöllinen reaktio
 5 voidaan saada esiin pienemmällä annoksella kuin tarvitaan suun kautta. Samanaikaisesti paikallinen kuljetus välttää haitat, jotka kuuluvat laskimotietä antoon, joka muuten olisi välttämätön tehokkaiden veritasojen saavuttamiseksi jär-
 kevillä annosmäärillä. Tällaisista elimistöllisesti tehok-
 10 kaista terapeuttisista aineista, jotka voidaan formuloida DEET:n yhteydessä, ovat esimerkkeinä, mutta eivät rajoit-
 taen, seuraavat aineluokat:

(a) β -salpaajat, kuten propranololi, bupranololi, metoprololi, nadololi, sataloli, alprenololi, oksprenololi,
 15 karteololi, labetaloli, atenolodi, pindololi, timololi ja timololimaleaatti. Koska näihin antiarytmisiin aineisiin kohdistuu laajasti maksan aineenvaihdunta, tarvitaan kliini-
 seen tehoon suun kautta suurennettut annokset. Siten DEET-
 valmisteet näiden aineiden kanssa ovat erikoisen edulliset.

(b) Antimikrobiset aineet, kuten antibakteeriset, sieniä torjuvat ja viruksia torjuvat aineet. Näistä aineis-
 ta, joiden ihonalaisen absorption on osoitettu lisääntyneen
 käytettynä esillä olevan keksinnön mukaan, on esimerkkinä
 linkomysiini; klindamysiini; tetrasykliini, oksitetrasyk-
 25 liini, klooritetrasykliini ja muut tetrasykliinityypiset
 antibiootit; erytromysiini; 2-tiopyridiini-N-oksidi; ha-
 logeeniyhdisteet, erikoisesti jodi ja jodiyhdisteet; peni-
 silliinit, kuten penisilliini G ja penisilliini V; kefalo-
 sporiinit, so. mikä tahansa näiden β -laktaamiantibioottien
 30 uusista muodoista, kuten kefaleksiini ja kefoksytiini; mi-
 kä tahansa sulfonamidiluokan antibakteerisista aineista;
 streptomysiini tai mikä tahansa muut jäsenet aminoglykosi-
 dian antibioottien lokasta; nitrofurantoiini; nystatiini;
 amfoterisiini B; 5-jodi-2-deoksiuridiini; N-formimidoyyli-
 35 tienamysiinimonohydraatti; 1-etyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-
 oksi-7-(1-piperatsinyyli)-2-kinoliinikarboksylihappo; fos-
 fonomysiini; novabiosiini; sykloseriini; kefamysiinit,

erikoisesti kefamysiini C; ja griseofulviini. Koetulokset osoittavat, että näiden aineiden DEET-valmisteet parantavat niiden kuljettumista ihon läpi.

(c) Steroidiset tulehduksia torjuvat aineet, so.

- 5 kortikosteroidit, kuten hydrokortisoni, hydrokortisoni-17-valeraatti, hydrokortisoni-17-butyraatti, hydrokortisoni-21-asetaat-
ti, betametasonivaleraatti, triamkinoloniasetonidi, fluosinonidi, desonidi, fluokinoloniasetonidi, deksameta-
soni, deksametasoni-21-fosfaatti, prednisoloni, prednisolo-
10 ni-21-fosfaatti, haloprednoli, kortisoniasetaatti, hydro-
kortisonisyklopentyylipropionaatti, kortodoksoli, fluseton-
nidi, fludrokortisoniasetaatti, flurandrenoloniasetonidi, medrysoli, amkinafaali, amkinafidi, betametasoni, betame-
tasonibentsoaatti, klooriprednisoniasetaatti, kloorikoto-
15 loniasetaatti, deskinoloniasetonidi, desoksimetasoni, dik-
kloorisoniasetaatti, difluprednaatti, flukloronidi, flumeta-
soni, flumetasonipivalaatti, flunisolidiasetaatti, fluokor-
toloni, fluorometoloni, fluperoloniasetaatti, flupredniso-
loni, fluprednisolonivaleraatti, meprednisoni, metyylipred-
20 nisoloni, parametasoniasetaatti, prednisolamaatti, predni-
soni, prednivaali, triamkinoloni, triamkinoloniheksasetoni-
di, kortivatsoli, formokortaali ja nivatsoli. Nämä yhdis-
teet, jotka voivat olla erittäin arvokkaita elimistöllises-
ti tulehduksissa, absorboituvat paremmin ihon läpi formu-
25 loituina DEET:n kanssa.

- (d) Ei-steroidiset tulehduksia vastustavat aineet, kuten indometasiini, naprokseeni, fenoprofeeni, ibuprofee-
ni, alkolfenak, fenyylibutatsoni, mefenaamihappo, sulindak, desoksisulindak, diflunisali, aspiriini, salisyylimidi, sa-
30 lisyylimihappo, flufenisaali, salsalaatti, trietanoliamiini-
salisyylaatti, aminopyridiini, antipyridiini, oksifenbutatso-
ni, apatsoni, kintatsoni, flufenaamihappo, klonikseriili, kloniksiini, meklofenaamihappo, fluniksiini, kolkisiini, demekol-
siini, allopurinoli, oksipurinoli, bentsydamiini-
35 hydrokloridi, dimefadaani, indoksoli, intratsoli, mimbaani-
hydrokloridi, paranyleenihydrokloridi, tetrydamiini, bents-
indopyriinihydrokloridi, fluprofeeni, ibufenak, ketoprofeeni,

naproksoli, fenbufeeni, kinkofeeni, diflumidoninatrium, fenamoli, flutiatsiini, metatsamidi, letimidihydrokloridi, nekseridiinihydrokloridi, oktatsamidi, molinatsolineokinkofeeni, nimatsoli, proksatsolisitraatti, tesikaami, tesimidi, 5 tolmetiini, tramadoli ja triflumidaatti. Nämä yhdisteet ovat tehokkaita ihon ja alla olevien kudoksien tulehdushäiriöiden käsittelyssä. Näiden aineiden tunkeutumisen nopeutta ja laajuutta parantaa suuresti formulointi DEET:n kanssa.

(e) Antihypertensiiviset aineet, kuten klonidiini ja 10 α -metyyliidopa, ja antiangina- ja verisuonia laajentavat aineet, kuten nitroglyseriini, erytritolitetraniitraatti, isosorbidiidiniitraatti, mannitoliheksaniitraatti, pentaerytritolitetraniitraatti, papaveriini ja dipyridamoli. Tällaisten aineiden absorptio ihon läpi osoittaa paranemista DEET:n 15 kanssa formuloituna.

(f) Sukupuolihormonit, so. estrogeenit, androgeenit ja progestiinit, erikoisesti luonnollisesti sukupuolihormonit estradioli, testosteroni ja progesteroni. Näiden aineiden biokäyttöisyys osoittautuu suun kautta hyvin huonoksi, 20 si, mutta ne absorboituvat hyvin ihon kautta formuloituina DEET:n kanssa.

(g) Lihaksia rentouttavat aineet, esimerkiksi syklobentsapriinihydrokloridi ja diatsepaami. Nämä voidaan edullisesti formuloida yhdessä DEET:n kanssa.

25 (h) Antiastmalääkkeet, kuten kromoglysiinihappo ja sen esilääkkeet [kuvattu esimerkiksi julkaisussa International Journal of Pharmaceutics 7, 63-75 (1980)]. Lyhyen puoliintumisaikansa johdosta kromoglysiinihappo on erityisen haluttu ehdokas esillä olevan keksinnön mukaisiin DEET- 30 valmisteisiin.

(i) Antiemetikat, esim. pipamatsiini, klooripromatsiini ja dimenhydrinaatti. Nämä voidaan myös formuloida yhdessä DEET:n kanssa esillä olevan keksinnön mukaan.

DEET:n tehokkuutta läpäisyn parantajana kuvataan vertaamalla joukkoa DEET:n kanssa formuloituja edustavia bio- 35 vaikutteisia aineita näiden aineiden kaupallisiin valmisteisiin tai näiden aineiden formulointeihin tavallisten apu-

aineiden kanssa. Jokaisessa tapauksessa DEET-valmisteissa huomioitu kuljetus oli ylivoimainen. Lisäksi edustavan elimistöllisesti aktiivisen lääkkeen DEET-valmisteen tehokkuutta määritettiin in vivo käyttäen Englannin pieniä jäniskoiria. Edelleen dermatologisten aineiden DEET-valmisteiden tehokkuutta ihoon määriteltiin in vivo tutkimalla ihon verisuonten supistumista ja vaalenemista aivokuoren steroidien aiheuttamana. Kun kaupallisia hydrokortisoni-17-butyraattivalmisteita verrattiin DEET-valmisteeseen, jälkimmäinen osoitti vertailukelpoisen vaalenemisen 1/10 annoksella kaupallisen valmisteen annoksesta.

Ihon läpäisy määritettiin käyttämällä in vivo diffuusiokennomenettelyä. Diffuusiokennot saatiin yhtymältä Kercso Engineering Consultants, 3248 Kipling Street, Palo Alto, California 94306. Pleksilasiset diffuusiokennot koostuivat alemmasta kammioista, johon liittyi sivuhaara, jonka kautta tapahtui näytteen otto reseptorifaasista ja teflonkannesta. Teflonpäällysteinen sekoitussauva huolehti tehokkaasti sekoituksesta. Karvattomat hiiret (Jackson Labs) tapettiin kaula katkaisten ja koko selkänahka poistettiin. Nahka venytettiin varovaisesti teflonkannen alemman aukon päälle ja varmistettiin neopreenikumitiivisteellä. Kansi sijoitettiin sitten tukevasti alemman kammion päälle ja lukittiin kolmella ruuvilla. Aukko kannessa jätti paljaaksi $8,0 \text{ cm}^2$ (3,2 cm halkaisijaltaan) alan orvaskeden puolella, jonka läpi tunkeutuminen mitattiin. Reseptorineste oli 45 ml puskuria, joka koostui $1,5/10^{-1} \text{ M NaCl}$:stä, $5,0 \times 10^{-4} \text{ M NaH}_2\text{PO}_4$:stä, $2,0 \times 10^{-4} \text{ M Na}_2\text{HPO}_4$:stä ja 200 ppm:stä gentamysiinisulfaattia, jonka pH oli säädetty 7,2:ksi natriumhydroksidilla tai kloorivetyhapolla. Ilmakuplat poistettiin huolellisesti nahan ihopinnalta kallistamalla kennoa. Useimmissa tapauksissa 100 mg valmistetta, liuosta tai suspensiota, joka sisälsi tutkittavan lääkeaineen, aplikoitiin tasaisesti hiiren nahalle. Kenno sijoitettiin termostoituu kammioon, joka pidettiin $32 \pm 1^\circ \text{C}$:ssa ja säiliötä sekoitettiin magneettisekoittimella 2,5 Hz:llä. 24 tunnin kuluttua otettiin näyte reseptorinesteestä pipetillä sivuhaaran kautta

ja se tyhjennettiin koeputkeen, suljettiin ja pakastettiin. Käytetyn lääkkeen väkevyys kussakin diffuusiokennossa mitattiin käyttämällä korkeapainenestekromatografiaa (HPLC). Kustakin kokeesta ilmoitetut tulokset ovat keskiarvot mitattuina kolmesta samanlaisesti diffuusiokennosta. Kromatografia suoritettiin suuren suorituskyvyn kromatografilla käyttäen joka esimerkissä kohdeyhdisteiden mittaamiselle tiettyjä koeolosuhteita. Olosuhteet on kuvattu kussakin esimerkissä.

10 Ihonalaisen absorptioon diffuusiokennomenetelmällä mittaamisen lisäksi hydrokortisoni-17-butyraatti kokeiltiin myös ihmisillä. Koevalmisteita aplikoitiin koealueille (2 cm x 2 cm) vapaaehtoisten mies- ja naispuolisten kohteiden selän alaosaan. Jokaista valmistetta aplikoitiin neljäl-
15 le tai useammalle koealueelle kohdetta kohti ja tuloksista otettiin keskiarvo. Kaikki koealueet paljastettiin ilmalle (mitään pois sulkematta) 3,5 tunniksi aplikoinnin jälkeen, jonka ajan kuluttua kaikki jäljelle jäänyt valmiste pyyhittiin pois etanolilla. Vaaleneminen arvosteltiin 5, 6, 7 ja
20 8 tunnin kuluttua aplikoinnista. Vaaleneminen jokaisella koealueella arvosteltiin visuaalisesti asteikolla 0-4, jossa 0 = ei vaalenemista, 1 = tuskin erotettava vaaleneminen, 4 = suurin mahdollinen vaaleneminen. Jokaisen valmisteen yksittäisille arvoille laskettiin keskiarvot ($N = 8-10$) ja
25 tästä arvosta tulee eri vertailujen lähtökohta.

Seuraavissa esimerkeissä prosentit ovat painosta, ellei toisin ole määritelty.

Esimerkki 1

Yllä kuvattua in vitro diffuusiokennomenetelmää käytettiin 1-%:isessa hydrokortisoniliuoksen DEET:ssä läpäisyn
30 vertaamiseksi kaupalliseen tuotteeseen (Hytone[®] voide, joka sisältää 1 % hydrokortisonia). DEET-liuos valmistettiin liuottamalla 30 mg hydrokortisonia 2,97 g:aan DEET:iä. 100 mg erä liuosta tai 101 mg erä Hytone[®] voidetta apli-
35 koitiin hiiren nahalle diffuusiokennokokeessa. Säiliönäytteistä tutkittiin hydrokortisoni HPLC:llä käyttäen /uBondapak C18 pylvästä ilmaisu 254 nm:ssä Liikkuva faasi

oli 35 % tilavuudesta asetonitriili/65 % tilavuudesta vesi.

Taulukko I

5	Hydrokortisoni	24 tunnin
		läpäisy-%
	Hytone [®] voiteessa ^a	1,6 ± 0,1
	DEET:ssä	35 ± 14

^aDermik Laboratories Inc., Ft. Washington, PA 19034

Esimerkki 2

- 10 Edellä kuvattua in vitro diffuusiokennomenetelmää käytettiin hydrokortisoni-21-asetaatin DEET-liuoksesta ja kaupallisen tuotteen (Carmol[®] 1 % hydrokortisoniasetaatti-voide) läpäisyn vertaamiseen. DEET-liuos valmistettiin liuottamalla 30 mg hydrokortisoni-21-asetaattia 2,97 g:aan
- 15 DEET:iä. 100 mg erä tätä liuosta tai 100 mg erä Carmol[®] voidetta aplikoitiin hiiren nahalle diffuusiokennokokeessa. Säiliönestenyhteistä tutkittiin hydrokortisoni-21-asetaatti HPLC:llä käyttäen RP-8 pylvästä ilmaisu kohdalla 254 nm. Liikkuva faasi oli 20 % tilavuudesta asetonitriili/20 %
- 20 tilavuudesta tetrahydrofuraani/60 % tilavuudesta vesi.

Taulukko II

	Hydrokortisoni-21-asetaatti	24 tunnin läpäisy-%
	Carmol [®] voiteessa ^a	0,67 ± 0,12
	DEET:ssä	28 ± 4

25 ^aIngram Pharmaceutical Co., San Francisco, CA 94111

Esimerkki 3

- Edellä kuvattua in vitro diffuusiokennomenetelmää käytettiin hydrokortisoni-17-butyraatin DEET-liuoksesta läpäisyn vertaamiseen kaupallisen tuotteen (Locoid[®] voide
- 30 0,1 % hydrokortisoni-17-butyraattipitoisuus) kanssa. 0,1 % hydrokortisoni-17-butyraattiliuos valmistettiin liuottamalla 30 mg hydrokortisoni-17-butyraattia 3 g:aan DEET:iä. 100 mg erä tätä liuosta tai 100 mg erä Locoid[®] voidetta aplikoitiin iholle. Säiliönestenyhteistä tutkittiin hydro-
- 35 kortisoni-17-butyraatti HPLC:llä käyttäen RP-8 pylvästä ilmaiskohdalla 254 nm. Liikkuva faasi oli 40 % tilavuudesta tetrahydrofuraani/60 % tilavuudesta vesi.

Taulukko III

	Hydrokortisoni-17-butyraatti	24 tunnin läpäisy-%
	Locoid [®] voiteessa ^a	4,7 ± 0,6
	DEET:ssä	63 ± 7
5	^a Torii Pharmaceutical Co., Ltd., Tokio, Japani	

Esimerkki 4

Edellä kuvattua in vitro diffuusiokennomenetelmää käytettiin hydrokortisoni-17-valeraatin DEET-liuoksessa läpäisyn vertaamiseen kaupallisen tuotteen (Westcort[®] voide, 0,2 % hydrokortisoni-17-valeraattia) kanssa. 0,2 % hydrokortisoni-17-valeraattiliuos valmistettiin liuottamalla 6 mg steroidia 3 g:aan DEET:iä. 100 mg erä tätä liuosta tai 100 mg erä Westcort^R voidetta aplikoitiin iholle. Säiliönestenyttteistä tutkittiin hydrokortisoni-17-valeraatti HPLC:llä käyttäen RP-8 pylvästä ilmaisukohdalla 254 nm. Liikkuva faasi oli 30 % tilavuudesta asetonitriili/20 % tilavuudesta tetrahydrofuraani/50 % tilavuudesta vesi.

Taulukko IV

	Hydrokortisoni-17-valeraatti	24 tunnin läpäisy-%
20	Westcort [®] voiteessa ^a	6,1 ± 0,8
	DEET:ssä	41 ± 10
	^a Westwood Pharmaceutical, Inc., Buffalo, NY 14213	

Esimerkki 5

Edellä kuvattua in vitro diffuusiokennomenetelmää käytettiin erytromysiinin DEET-liuoksen läpäisyn vertaamiseen petrolatumsuspension läpäisyyn. 1 % erytromysiiniemäksen liuos valmistettiin liuottamalla 30 mg erytromysiiniemästä 2,97 g:aan DEET:iä. 1-%:inen petrolatumsuspensio valmistettiin sekoittamalla 30 mg erytromysiiniemästä su- laan petrolatumiin, kunnes suspensio oli jäähtynyt. 100 mg erä liuosta tai suspensiota aplikoitiin iholle. Säiliönestenyttteistä tutkittiin erytromysiini HPLC:llä käyttäen μ Bondapak C18 pylvästä ilmaisukohdalla 215 nm. Liikkuva faasi oli 2 mM $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ 30 % tilavuudesta asetonitriili/ 70 % tilavuudesta vesiseoksessa.

Taulukko V

Erytromysiini	24 tunnin läpäisy-%
Petrolatumissa	ei havaittava
DEET:issä	83 ± 6

5 Esimerkki 6

Edellä kuvattua in vitro diffuusiokennomenetelmää käytettiin tetrasykliinin DEET-suspensiosta läpäisyn vertaamiseen kaupallisen tuotteen (Topicycline[®] liuos) kanssa. Topicycline^R (2,2 mg tetrasykliinihydrokloridia ml kohti
10 ti aktiivisena aineosana) valmistettiin pakkauksen ohje-
liitteen kuvaamasti. Samat 2,2 mg tetrasykliiniä ml kohti
sisältävä suspensio valmistettiin DEET:issä käyttäen samaa
kiinteiden aineosien seosta (tetrasykliinihydrokloridi,
4-epitetrasykliinihydrokloridi ja natriumbisulfiitti) kuin
15 Topicyclinessä. 100 mg erä aplikoitiin iholle. Säiliöneste-
näytteistä tutkittiin tetrasykliini HPLC:llä ilmaisu
254 nm:ssä. Liikkuva faasi oli 1 mM Na₂EDTA ja 2 mM H₃PO₄
28 % tilavuudesta aseonitriili/72 % tilavuudesta vesoseok-
sessa.

20 Taulukko VI

Tetrasykliini	24 tunnin läpäisy-%
Topicycline ^{®a} :ssä	0,05
DEET:ssä	6

^aProcter & Gamble, Cincinnati, OH 45202

25 Esimerkki 7

Edellä kuvattua in vitro diffuusiokennomenetelmää käytettiin ventsokaiinin DEET-liuoksesta läpäisyn vertaamiseen kaupallisen tuotteen (Solarcaine[®] voide - 1 % bentsokaiinia) kanssa. Bentsokaiiniliuos valmistettiin liuottamalla 30 mg bentsokaiinia 2,97 g:aan DEET:iä. 100 mg erä
30 liuosta tai 100 mg erä voidetta aplikoitiin iholle. Säiliö-
nestenäytteistä tutkittiin bentsokaiini HPLC:llä käyttäen
RP-8 pylvästä ilmaisukohdalla 254 nm. Liikkuva faasi oli
15 % asetonitriili/20 % tetrahydrofuraani/65 % vesi (% ti-
35 lavuudesta).

Taulukko VII

Bentsokaiini	24 tunnin läpäisy-%
Solarcaine [®] voiteessa ^a	12 ± 2
DEET:ssä	36 ± 4

5 ^aPlough, Inc., Memphis, TN 38151

Esimerkki 8

Edellä kuvattua in vitro diffuusiokennomenetelmää
käytettiin dibukaiinin DEET-liuoksesta läpäisyn vertaami-
seen kaupallisen tuotteen (Nupercainal[®] voide, 0,5 % di-
10 bukaiinia) kanssa. Dibukaiiniliuos valmistettiin liuotta-
malla 15 mg dibukaiinia 2,98 g:aan DEET:iä. 100 mg erä
liuosta tai 100 mg erä voidetta aplikoitiin iholle. Säiliö-
nestenäytteistä tutkittiin dibukaiini HPLC:llä käyttäen
/ uBondapak RP-CN pylvästä ilmaisukohdalla 254 nm. Liikkuva
15 faasi oli 2 mM NH₄H₂PO₄ 40 % tilavuudesta asetonitriili/
60 % tilavuudesta vesiseoksessa.

Taulukko VIII

Dibukaiini	24 tunnin läpäisy-%
Nupercainal [®] voiteessa ^a	15 ± 1
20 DEET:ssä	83 ± 11

^aCIBA Pharmaceutical Co., Summit, NH 07901

Esimerkki 9

Edellä kuvattua in vitro diffuusiokennomenetelmää
käytettiin indometasiinin DEET-liuoksen läpäisyn vertaami-
25 seen petrolatumsuspension läpäisyyn. 1-%:inen indometasi-
niliuos valmistettiin liuottamalla 30 mg indometasiinia
2,97 g:aan DEET:iä. 1-%:inen suspensio valmistettiin se-
koittamalla 30 mg indometasiinia 2,97 g:aan sulaa petrola-
tumia, kunnes suspensio oli jäähtynyt. 100 mg erä liuosta
30 tai 100 mg erä suspensiota aplikoitiin iholle. Säiliöneste-
näytteistä tutkittiin indometasiini HPLC:llä käyttäen
/ uBondapak RP-CN pylvästä ilmaisukohdalla 254 nm. Liikkuva
faasi oli 2 mM NH₄H₂PO₄ 40 % tilavuudesta asetonitriili/
60 % tilavuudesta vesiseoksessa.

Taulukko IX

Indometasiini	24 tunnin läpäisy-%
Petrolatumissa	$1 \pm 0,4$
DEET:ssä	38 ± 16

5 Esimerkki 10

Edellä kuvattua in vitro diffuusiokennomenetelmää käytettiin ibuprofeenin DEET-liuoksesta läpäisyn vertaamiseen petrolatumsuspension läpäisyyn. 1-%:inen ibuprofeeniliuos valmistettiin liuottamalla 30 mg ibuprofeenia 10 2,97 g:aan DEET:iä. 1-%:inen ibuprofeenisuspensio valmistettiin sekoittamalla 30 mg ibuprofeenia 2,97 g:aan sulaa petrolatumia, kunnes suspensio oli jäähtynyt. Säiliönesteenäytteistä tutkittiin ibuprofeeni HPLC:llä käyttäen /uBondapak RP-CN pylvästä ilmaisukohdalla 205 nm. Liikkuva 15 faasi oli 2 mM $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ 35 % tilavuudesta asetonitriili/ 65 % tilavuudesta vesi.

Taulukko X

Ibuprofeeni	24 tunnin läpäisy-%
Petrolatumissa	64 ± 7
20 DEET:ssä	102 ± 4

Esimerkki 11

Edellä kuvattua in vitro diffuusiokennomenetelmää käytettiin antiperspiranteina käyttökelpoisten kvaternääristen ammoniumsuolojen ihodiffuusion mittaamiseen. Liuokset, jotka sisälsivät d,l- α -syklopentyyli-2-fenyyliasetoksi- 25 metyyli-1-metyylipyrrolidiinikloridia liuotettuna etanoliin tai 10 % DEET:iin etanolissa (0,03M, 250 μ l), sovellettiin karvattoman albinohiiren nahan orvaskesipinnalle diffuusiokennossa. Säiliönesteenäytteet (isotoninen $6,7 \times 10^{-3}$ 30 M natriumfosfaatti pH 6,0, 32°C) poistettiin määrääjoin ja kvaternäärisen suolan väkevyys määritettiin HPLC-analyysillä käyttäen Partisil SCX pylvästä, joka eluoitiin 4×10^{-2} M kaliumfosfaattipuskurilla pH 3,5 60 % tilavuudesta metanoli/40 % tilavuudesta vesiseoksessa. Huiput todettiin 35 kohdalla 254 nm.

Taulukko XI

Kvaternäärisen suolan diffuusio ihon läpi

Liuotin		Diffuusio-% 24 tunnin kohdalla
Etanoli		3,0
5	10 % DEET/etanoli	67,3

Esimerkki 12

1-:inen hydrokortisoni-17-butyraattiliuos valmistettiin 1:1 seokseen isopropyylimyristaattia ja DEET:iä (30 mg hydrokortisoni-17-butyraattia 2,97 g:ssa isopropyylimyrisaatti/DEET-seosta). Vaalennuskokeessa 1 μ l yllä valmistettua liuosta ja 50 μ l Locoi-voidetta aplikoitiin iholle. Tulokset on esitetty taulukossa XII.

Esimerkki XII

15	Hydrokortisoni-17-butyraatti-valmiste	Aplikoitu määrä	Vaa lenemisreaktio eri aikoina, tunteja			
			5	6	7	8
	Locoid [®]	50 μ l	3,9	3,0	3,3	3,5
	voide ^a 0,1 %		$\pm 0,9$	$\pm 0,9$	$\pm 0,8$	$\pm 0,5$
	DEET/IPM 1 %	1 μ l	2,3	3,0	2,8	2,7
20			$\pm 1,2$	$\pm 0,9$	$\pm 1,0$	$\pm 0,8$

^aTorii Pharmaceutical Co., Ltd., Tokio, Japani

Samanlainen vaalenemisreaktio saatiin DEET/IPM-seoksella 1/5:lla käytetystä annoksesta, joka osoittaa viisinkertaisesti parempaa hydrokortisoni-17-butyraatin kulkemista DEET/IPM:ssä kuin Locoid^R voiteessa.

Esimerkki 13

d,1- α -syklopentyliasetoksimetyyli-1-metyylipyrrolidiinidodekyylisulfaatin kainaloantiperspiranttiteho mitattiin etanolissa ja DEET:ssä. Kvaternääristä ammoniumsulfaattia (17 mg) etanolissa tai DEET:ssä aplikoitiin terveiden naishenkilöiden oikeaan kainaloon ja annettiin kuivua. Hikoilun estymis-% määritettiin viisi tuntia kolmen päivittäisen käyttökerran jälkeen. Kahdelle kohteelle aiheutettiin lämpörasitusta (40°C) ja heidän hikoilumääräänsä verrattiin vasemman kainalon vertailuhikoilumäärään.

Taulukko XIII

Kainaloantiperspiranttiaktiivisuus etanolissa tai

DEET:ssä

5	Kohde	Liuotin	% ehkäisy kolmen päivittäisen käyttökerran jälkeen
	1	etanol	21
		DEET	34
	2	etanol	29
		DEET	37

10 Esimerkki 14

Edellä kuvattua in vitro diffuusiomenetelmää käytettiin bupranololin DEET:ssä ihon läpäisyn vertaamiseen muihin yleisesti käytettyihin tunkeutumista parantaviin aineisiin. Jokaisessa tapauksessa liuotin kyllästettiin ylimäärällä

15 lääkettä 25^o:ssa ja 100 μ l suspensiota aplikoitiin hiiren nahan orvaskeipuoletelle. Säiliönäytteistä tutkittiin bupranololi HPLC:llä käyttäen Bondapak RP-CN pylvästä ilmaisuohdalla 205 nm. Liikkuva faasi oli 60 % tilavuudesta aseonitriili/40 % tilavuudesta vettä, 2 mM NH₄H₂PO₄.

20 Taulukko XIV

Bupranololi	24 tunnin tunkeutuminen
DEET:ssä	16 mg
Propyleeniglykolissa	16 mg

Esimerkki 15

25 Bupranololin tunkeutumisen in vitro vaikutuksen kokeilemiseksi 200 mg bupranololia suspendoitiin 1 ml:aan DTT:ä ja suspensio absorboitiin 6 cm² kudotulle lasikuitutilkulle, joka oli taustettu alumiinifoliolla. Tilkku sijoitettiin Englannin pienen jäniskoiran ajellulle selälle ja

30 koiraan kokeiltiin määrävälillä 50 μ g isoproterenolia (1:5 000). Sydämen lyöntitaajuuden lisäyksen suhde verrattuna vertailuun otettiin betasalpauksen prosenttien mitaksi. Betasalpauksen prosenttiosuus kasvoi jatkuvasti ja oli 45 % viiden tunnin kuluttua, jolloin koe lopetettiin.

35 Esimerkki 16

Edellä kuvattua in vitro diffuusiokennomenetelmää käytettiin griseofulviinin DEET-liuoksen läpäisyn vertaa-

miseksi petrolatumsuspension läpäisyn kanssa. Griseofulviini-
 5 nin 0,5 liuos valmistettiin liuottamalla 15 mg griseoful-
 viinia 2,985 g:aan DEET:iä. 0,5 % suspensio valmistettiin
 sekoittamalla 15 mg griseofulviinia 2,985 g:aan sulaa petro-
 10 latumia, kunnes suspensio oli jäähtynyt. 100 mg erä liuos-
 ta tai 100 mg erä suspensiota aplikoitiin iholle. Säiliö-
 nestenäytteistä tutkittiin griseofulviini HPLC:llä käyttäen
 /uBondapak RP-CN pylvästä ilmaisukohdalla 295 nm. Liikkuva
 faasi oli 2 mM $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ 25 % tilavuudesta aseonitriili/
 10 75 % tilavuudesta vesiseoksessa.

Taulukko XVI

Griseofulviini	24 tunnin läpäisy-%
Petrolatum	0,4
DEET:ssä	29,0

15 Esimerkki 17

Edellä kuvattua in vitro diffuusiokennomenetelmää
 käytettiin trietanoliamiinisisalisylaatin DEET-liuoksesta
 läpäisyn vertaamiseen kaupallisen tuotteen (Asper[®] vesi,
 10 % trietanoliamiinisisalisylaattia) kanssa. Trietanoliamii-
 20 nisisalisylaattiliuos valmistettiin liuottamalla 1 g trietan-
 oliamiinisisalisylaattia 9 g:aan DEET:iä. 100 mg erä liuosta
 tai 100 mg erä kaupallista vettä aplikoitiin iholle. Säu-
 liönestenäytteistä tutkittiin trietanoliamiinisisalisylaatti
 HPLC:llä käyttäen RP-8 pylvästä ilmaisukohdalla 254 nm.
 25 Liikkuva faasi oli 10 mM H_3PO_4 60 % tilavuudesta metanoli/
 40 % tilavuudesta vesiseoksessa.

Taulukko XVII

Trietanoliamiinisisalisylaatti	24 tunnin läpäisy-%
Asper [®] vedessä ^a	16
30 DEET:ssä	89

^aThompson Medical Co. Inc., New York, N.Y. 10022

Esimerkki 18

Edellä kuvattua in vitro diffuusiokennomenetelmää
 käytettiin mykofenolihapon DEET-liuoksen läpäisyn vertaa-
 35 miseen petrolatumsuspension läpäisyn kanssa. 1-%:inen myko-
 fenolihappoliuos valmistettiin liuottamalla 30 mg mykofen-
 olihappoa 2,97 g:aan DEET:ä. 1-%:inen suspensio valmistettiin

sekoittamalla 30 mg mykofenolihappoa 2,97 g:aan sulaa petrolatumia, kunnes suspensio oli jäähtynyt. 100 mg erä liuosta tai 100 mg erä suspensiota aplikoitiin iholle. Säiliönestenyttteistä tutkittiin mykofenolihappo HPLC:llä käyttäen

5 μ Bondapak RP-CN pylvästä ilmaisukohdalla 295 nm. Liikkuva faasi oli 2 mM $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ 10 % tilavuudesta asetonitriili/10 % tilavuudesta tetrahydrofuraani/80 % tilavuudesta vesiseoksessa.

Taulukko XVIII

10	Mykofenolihappo	24 tunnin läpäisy-%
	Petrolatumissa	ei havaittava
	DEET:ssä	42

Esimerkki 19

Edellä kuvattua in vitro diffuusiokennomenetelmää

15 käytettiin idoksuridiinin (myös tunnettu 5-jodi-2-deoksiuridiinina) DEET-liuoksesta läpäisyn vertaamiseen kaupallisen tuotteen (Stocil[®]) liuos, 0,1 % idoksuridiinia) kanssa. 0,1-%:inen idoksuridiiniliuos valmistettiin liuottamalla 30 mg isoksuridiinia 3 g:aan DEET:ä. 100 mg erä tätä

20 liuosta tai 100 mg erä Stoxil^R liuosta aplikoitiin iholle. Säiliönestenyttteistä tutkittiin idoksuridiini HPLC:llä käyttäen RP-8 pylvästä ilmaisukohdalla 254 nm. Liikkuva faasi oli 1 mM H_3PO_4 20 % tilavuudessa metanoli/80 % tilavuudesta vesiseoksessa.

Taulukko XIX

25	Idoksuridiini	24 tunnin läpäisy-%
	Stoxil [®] liuoksessa ^b	8
	DEET:ssä	77

^bSmith Kline and French Laboratories, Philadelphia, PA

30 19101

Esimerkki 20

Edellä kuvattua in vitro diffuusiokennomenetelmää käytettiin deksametasonin DEET/petrolatum suspensiosta läpäisyn vertaamiseen kaupallisen tuotteen (Decaderm[®], 35 0,1 % deksametasonia) kanssa. 0,1-%:inen deksametasonisuspensio valmistettiin lämmittämällä 5 g DEET ja 95 g petrolatumia sisältävää seosta, kunnes se oli nestemäinen

- (noin 50°C), lisäämällä sitten 0,1 g deksametasonia ja sekoittamalla, kunnes suspensio oli jäähtynyt. 100 mg erä suspensiota DEET/petrolatumissa tai 100 mg erä kaupallista valmistetta aplikoitiin iholle. Säiliönestenäytteistä tutkittiin deksametasoni HPLC:llä käyttäen Bondapak RP-CN pylvästä ilmaisukohdalla 254 nm. Liikkuva faasi oli 25 % tilavuudesta tetrahydrofuraani/75 % tilavuudesta vesi.

Taulukko XX

	Deksametasoni	6 tunnin läpäisy-%
10	Decaderm [®] paikallisessa ^C	8
	DEET/petrolatumissa	14

^CMerck Sharp & Dohme, West Point, PA 19486

Esimerkki 21

- Deksametasonin 0,1-%:inen suspensio DEET/petrolatumissa valmistettiin esimerkissä 20 kuvatusti. Vaalenemiskoetta varten erät yllä valmistettua suspensiota ja Decaderm[®] paikallisvalmistetta aplikoitiin iholle. Tulokset on taulukoitu alla.

Taulukko XXI

20	Deksametasoni- valmiste	Käytetty määrä	Vaalenemisreaktio eri aikojen kuluttua, tunteja			
			5	6	7	8
	Decaderm [®] ,	50 mg	1,8	1,3	1,3	1,8
	0,1 % ^C		±0,5	±1,0	±1,0	±0,5
25	DEET/petrola- tumissa (5:95)	50 mg	3,8	3,0	2,8	2,8
	(0,1 %		±0,5	±0,8	±0,5	±0,5

^CMerck Sharp & Dohme, West Point, PA 19486

Esimerkki 22

- 30 Edellä kuvattua in vitro diffuusiokennomenetelmää käytettiin seuraavien indometasiinivalmisteiden läpäisyn vertaamiseen:

(a) 1 % indometasiini petrolatumissa, valmistettu esimerkissä 9 kuvatusti:

- 35 (b) 1 % indometasiini DEET:ssä, valmistettu esimerkissä 9 kuvatusti;

(c) 1 % indometasiini 1 % DEET/petrolatumissa valmistettu lämmittämällä seosta, joka sisälsi 1 g DEET ja 99 g petrolatumia, kunnes se oli nestemäinen (noin 50°C), lisäämällä sitten 1 g indometasiinia ja sekoittamalla, kunnes seos oli jäähtynyt;

(d) 1 % indometasiini 5 % DEET/petrolatumissa, valmistettu, kuten kohdassa (c) yllä, käyttäen kuitenkin 5 g DEET ja 95 g petrolatumia;

(e) 1 % indometasiini 10 % DEET/petrolatumissa, valmistettu, kuten kohdassa (c) yllä, käyttäen kuitenkin 10 g DEET ja 90 g petrolatumia;

(f) 1 % indometasiini öljy/vesi voiteessa, valmistusohjeeltaan seuraava:

	Aineosa	% painosta
15	isopropyylimyristaatti	2
	DEET	5
	petrolatum	20
	mineraaliöljy	20
	Sorbitaanimonostearaatti	
20	(ARLACEL [®] 60)	8
	polysorbaatti 60	
	(TWEEN [®] 60)	1
	indometasiini	1
	vesi	43

25 Lääke ja kaikki muut aineosat vettä lukuun ottamatta yhdistettiin ja lämmitettiin 70°C:seen sekoittaen, kunnes seos oli homogeeninen, sitten se kaadettiin veteen, joka myös oli 70°C:ssa, nopeasti sekoittaen. Seosta sekoitettiin sen annettaessa jäähtyä, kunnes se oli konsistenssiltaan voidemainen;

(g) 1 % indometasiini öljy/vesi voiteessa, valmistusohjeeltaan seuraava:

	Aineosa	% painosta
	isopropyylimyristaatti	2
	DEET	5
	petrolatum	20
5	mineraaliöljy	20
	polyoksietyleni (2)	
	stearyylieetteri (BRIJ [®] 72)	6
	polyoksietyleni (40)	
	monostearaatti (MYRJ [®] 52)	1
10	indometasiini	1
	vesi	45

Voide valmistettiin samalla tavalla kuin kuvattiin kohdalla (f) yllä.

100 mg erä valittua valmistetta aplikoitiin iholle.

- 15 Säiliönestenyhteistä tutkittiin indometasiini HPLC:llä käyttäen Bondapak RP-CN pylvästä ilmaisukohdalla 254 nm. Liikkuva faasi oli 2 mM $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ 40 % tilavuudesta asetonitriili/60 % tilavuudesta vesiseoksessa.

Taulukko XXII

	Indometasiini (1 %)	24 tunnin läpäisy-%
20	Petrolatum:ssa (a)	0,9
	DEET:ssä (b)	37,6
	1 % DEET/petrolatumissa (c)	1,1
	5 % DEET/petrolatumissa (d)	12,7
25	10 % DEET/petrolatumissa (e)	21,8
	5 % DEET öljy/vesivoiteessa (f)	17,7
	5 % DEET öljy/vesivoiteessa (g)	14,6

Esimerkki 23

- Edellä kuvattua in vitro diffuusiokennomenetelmää
30 käytettiin seuraavien tetrasykliinivalmisteiden läpäisyn vertaamiseen:

- (a) 0,22 % tetrasykliinihydrokloridi petrolatumissa, valmistettu suspendoimalla tetrasykliinihydrokloridin, 4-episykliinihydrokloridin ja natriumbisulfiitin seos su-
35 laan petrolatumiin, niin että tuote sisältää 2,2 mg tetrasykliinihydrokloridia ml kohti.

(b) 0,22 % tetrasykliinihydrokloridi 1 % DEET/petrolatumissa, valmistettu lämmittämällä seosta, joka sisältää 1 g DEET ja 99 g petrolatumia, kunnes se on nestemäinen (noin 50°C), lisäämällä sitten sellainen seos tetrasykliinihydrokloridia, 4-episykliinihydrokloridia ja natriumbisulfiittia, että tuote sisältää 2,2 mg tetrasykliinihydrokloridia ml kohti ja sekoittamalla, kunnes seos on jäähtynyt;

(c) 0,22 % tetrasykliinihydrokloridi 5 % DEET/petrolatumissa, valmistettu, kuten on kuvattu kohdalla (b) yllä, käyttäen kuitenkin 5 g DEET ja 95 g petrolatumia;

(d) 0,44 % tetrasykliinihydrokloridi 1 % DEET/petrolatumissa, valmistettu lämmittämällä seosta, joka sisältää 1 g DEET ja 99 g petrolatumia, kunnes se on nestemäinen (noin 50°C), lisäämällä sitten riittävästi tetrasykliiniä tuottamaan tuotteen, joka sisältää 4,4 mg tetrasykliinihydrokloridia ml kohti ja sekoittamalla, kunnes seos on jäähtynyt;

(e) 0,44 % tetrasykliinihydrokloridi 5 % DEET/petrolatumissa, valmistettu, kuten on kuvattu kohdassa (d) yllä, käyttäen kuitenkin 5 g DEET ja 95 g petrolatumia;

(f) 0,44 % tetrasykliinihydrokloridi 10 % DEET/petrolatumissa, valmistettu kohdassa (d) yllä kuvatusti, kuitenkin käyttäen 10 g DEET ja 90 g petrolatumia.

100 mg erä valittua valmistetta aplikoitiin iholle. Säiliönesteenäytteistä tutkittiin tetrasykliini HPLC:llä ilmaisu kohdalla 254 nm. Liikkuva faasi oli 1 mM Na₂EDTA ja 2 mM H₃PO₄ 28 % tilavuudesta asetonitriili/72 % tilavuudesta vesiseoksessa.

30 Taulukko XXIII

Tetrasykliini	24 tunnin läpäisy-%
0,22 % petrolatumissa (a)	0
0,22 % 1 % DEET/petrolatumissa (b)	0,8
0,22 % 5 % DEET/petrolatumissa (c)	2,1
35 0,44 % 1 % DEET/petrolatumissa (d)	0,5
0,44 % 5 % DEET/petrolatumissa (e)	1,2
0,44 % 10 % DEET/petrolatumissa (f)	2,3

Esillä olevan keksinnön tarkastelemat erilaiset bio-
vaikutteiset aineet annetaan mukavasti paikallisesti lämmin-
verisille eläimille yhdessä DEET:n kanssa tavanomaisissa
yksikköannosmäärissä ja -muodossa. Haluttaessa mikä tahansa
5 sopiva myrkytön tai farmaseuttisesti hyväksyttävä paikalli-
nen kantaja-aine tai sideaine voidaan yhdistää DEET:iin ja
biovaikutteiseen aineeseen. Tällaiset kantaja-aineet ovat
sinänsä hyvin tunnettuja paikallisten farmaseuttisten val-
misteiden alan asiantuntijalle. Vertaa esimerkiksi
10 Remington's Pharmaceutical Sciences, 14. painos (1970).
Niinpä keksinnön mukainen valmiste voi yksinkertaisesti ol-
la biovaikutteisen aineen stabiili liuos tai suspensio
DEET:ssä, tai se voi olla biovaikutteisen aineen ja DEET:n
yhdistelmä yhdessä yhden tai useamman kantaja-aineen kanssa
15 liuoksen, suspension, veden, voiteen, rasvan, aerosolisuih-
keen tai vastaavan muodostamiseksi. Vaihtoehtoisesti bio-
vaikutteisen aineen ja DEET:n liuos tai suspensio voidaan
sisällyttää polymeeriseen geeliin tai kalvoon. Biovaikut-
teisen aineen, DEET:n ja haluttaessa sideaineen (aineiden)
20 valmiste voidaan aplikoida suoraan iholle tai se voidaan
aplikoida kantaja-aineelle, kuten siteelle, joka voidaan
sitten kiinnittää iholle. DEET:n väkevyys sideaineessa voi
yleensä vaihdella välillä noin 0,1 - 100 %, kun taas bio-
vaikutteisen aineen väkevyys yleensä voi vaihdella välillä
25 noin 0,001 - noin 80 % kokonaisseoksesta. Biovaikutteisen
aineen väkevyys valmisteessa vaihtelee riippuen monista
tekijöistä, esim. sen tyypistä ja tehokkuudesta, tilasta,
jota varten sitä annetaan, pinta-alasta, johon se aplikoi-
daan, käytetystä valmistetyypistä ja DEET:n väkevyydestä
30 valmisteessa. Terapeuttiset aineet, jotka ovat sekä ihoon
että elimistöön tehokkaita, vaativat yleensä huomattavasti
suurempien annoksien antamisen elimistöllisen vaikutuksen
saavuttamiseksi kuin mitä tarvitaan ihovaikutuksen aikaan-
saamiseksi. Tällaiset suuremmat annokset (jotka voivat ol-
35 la 10-20 kertaisesti suurempia sellaisen aineen, kuten
deksametasonin tapauksessa) suurentamalla DEET:n väkevyyt-
tä valmisteessa, suurentamalla lääkkeen väkevyyttä valmis-

teessa, suurentamalla alaa, jolle valmistetta aplikoidaan tai yhdistämällä näitä mahdollisuuksia.

Vaikka keksintöä on kuvattu erilaisten edullisten sovellutusten muodossa, alan asiantuntija toteaa, että
5 erilaiset muunnelmat, korvaukset, poistot ja muutokset ovat mahdollisia tehdä luopumatta sen hengestä. Sen mukaisesti esillä olevan keksinnön piiri on tarkoitettu rajoitteuksi pelkästään seuraavien vaatimuksien piiriin.

Patenttivaatimukset

1. Paikallisesti käytettävä koostumus, t u n n e t -
t u siitä, että se sisältää tehokkaan määrän vähintään yhtä
5 dermatologista ainetta ja ihon läpäisyä parantavan määrän
N,N-dietyyli-m-toluamidia.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen koostumus, t u n -
n e t t u siitä, että se lisäksi sisältää myrkytöntä pai-
kallista kantaja-ainetta.

10 3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen koostumus,
t u n n e t t u siitä, että dermatologinen aine on luonteel-
taan kosmeettinen.

4. Jonkin patenttivaatimuksen 1-3 mukainen seos, t u n -
n e t t u siitä, että dermatologinen aine on pehmittävä,
15 auringolta suojaava tai ihoa vaalentava aine.

5. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen koostumus,
t u n n e t t u siitä, että dermatologinen aine on antiakne-
tai antiperspiranttiaine.

20 6. Patenttivaatimuksen 4 mukainen koostumus, t u n -
n e t t u siitä, että dermatologinen aine on jodi, heksaklo-
rofeeni, klooriheksidiini, p-aminobentsoehappo, p-dimetyyli-
aminobentsoehappo, p-dimetyyliaminobentsoehapon alkyyliesteri,
estradioli, testosteroni tai progesteroni.

25 7. Patenttivaatimuksen 5 mukainen koostumus, t u n -
n e t t u siitä, että dermatologinen aine on antiperspirant-
ti, joka on metatropiininitraatti, propanteliinibromidi,
skopolamiini, metaskopolamiinibromidi ja kvaternäärinen asyy-
lioksimetyyliammoniumsuola.

30 8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen koostumus, t u n -
n e t t u siitä, että antiperspirantti ^{aine} on d,l- α -syklopen-
tyylifenyyliasetoksimetyyli-l-metyylipyrrolidiinikloridi tai
d,l- α -syklopentyylifenyyliasetoksimetyyli-l-metyylipyrro-
lidiinidodekyylisulfaatti.



Missing

page/

pages

Patentkrav:

1. Materialkomposition för topisk applicering,
k ä n n e t e c k n a d därav, att den omfattar en biolo-
5 giskt effektiv mängd av åtminstone ett bio-påverkande
medel och en hudgenomträngningen befrämjande mängd av N,N-
dietyl-m-toluamid.
2. Komposition enligt patentkravet 1. k ä n n e -
t e c k n a d därav, att den ytterligare omfattar en gift-
10 fri topisk bärare.
3. Komposition enligt patentkravet 1 eller 2, k ä n -
n e t e c k n a d därav, att nämnda effektiva mängd av ett
bio-påverkande medel omfattar en dermalt effektiv mängd av
ett dermatologiskt medel.
- 15 4. Komposition enligt patentkravet 3, k ä n n e -
t e c k n a d därav, att nämnda dermatologiska medel är
kosmetiskt till naturen.
5. Komposition enligt patentkravet 3, k ä n n e -
t e c k n a d därav, att nämnda dermatologiska medel är
20 terapeutiskt till naturen.
6. Komposition enligt patentkravet 1 eller 2, k ä n -
n e t e c k n a d därav, att nämnda effektiva mängd av ett
bio-påverkande medel omfattar en systematiskt effektiv mängd
av ett terapeutiskt medel.
- 25 7. Komposition enligt patentkravet 3, k ä n n e -
t e c k n a d därav, att nämnda dermatologiska medel är ett
antibakteriellt, antifungalt, antiviralt, icke steroidalt
antiinflammatoriskt, antipsoriasisiskt, antidermatitiskt, anti-
pruritiskt, antivårt-, keratolytiskt, lokalt anestetiskt, anti-
30 erytemiskt, antimetabolitiskt, progestationalt, estrogeniskt,
androgeniskt, uppmjukande, solskyddande, hudblekande eller
antihistaminiskt medel.
8. Komposition enligt patentkravet 3, k ä n n e -
t e c k n a d därav, att nämnda dermatologiska medel är ett
35 antiakne- eller antiperspirationsmedel.
9. Komposition enligt patentkravet 3, k ä n n e -
t e c k n a d därav, att nämnda dermatologiska medel är ett
steroidalt antiinflammatoriskt medel.

10. Komposition enligt patentkravet 6, k ä n n e -
t e c k n a d därav, att nämnda terapeutiska medel är ett
antibakteriellt, antifungalt, antiviralt, kortikosteroidalt,
icke steroidalt antiinflammatoriskt, β -blockerrings-, anti-
5 hypertensivt, antianginalt, antiarrytmiskt, vasodilatorM,
antiemetiskt, progestationalt, estrpgeeniskt, androgeniskt,
muskelrelaxerande eller antiastmamedel.

11. Komposition enligt patentkravet 7, k ä n n e -
t e c k n a d därav, att nämnda dermatologiska medel är
10 linkomycin, klindamycin, tetracyklin, oxitetracyklin, klor-
tetracyklin, erytromycin, 2-tiopyridin-N-oxid, jodin, ett
jodantimikrobiellt medel, ett penicillin, -antibiotikum, ett
kefalosporinantibiotikum, ett sulfonamidantibakteriellt medel,
hexaklorofen, klorhexidin, ett kloramin-antibakteriellt medel,
15 bensoylperoxid, ett aminoglykosid-antibiotikum, nitrofuran-
toin, nystatin, amfotericin B, 5-jod-2-deoxiuridin, griseo-
fulvin, tiabensadol, gramicidin, 5-fluoruracil, 6-merkapto-
purin, myofenolsyra, metotrexat, indometacin, naproxen,
fenoprofen, ibuprofen, alkofenac, fenylbutazon, sulindac,
20 desoxisulindac, diflunisal, aspirin, medanamsyra, bensokain,
prokain, propoxikain, dibukain, lidokain, p-aminobensoesyra,
p-dimetylamino-bensoesyra, en alkylester av p-dimetylamino-
bensoesyra, estradiol, testosteron, progesteron, cyprohepta-
dien-hydroklorid eller hydrokinon.

25 12. Komposition enligt patentkravet 8, k ä n n e -
t e c k n a d därav, att nämnda dermatologiska medel är ett
antiperspirationsmedel som valts bland metatropinnitrat,
propantelinbromid, skopolamin, metaskopolaminbromid och ett
kvartärt acyloximetylamoniumsalt.

30 13. Komposition enligt patentkravet 12, k ä n n e -
t e c k n a d därav, att nämnda antiperspirationsmedel är
är d,l- α -cyklopentyl-fenylacetoximetyl-1-metylpyrrolidinium-
klorid eller d,l- α -cyklopentylfenylacetoximetyl-1-metyl-
pyrrolidiniumdodecylsulfat.

35 14. Komposition enligt patentkravet 9, k ä n n e -
t e c k n a d därav, att nämnda steroidala antiinflammatoriska
medel är hydrokortison, hydrokortison-17-valerat, hydrokortison-

17-butytrat, hydrokortison-21-acetat, betasonvalerat, triamcinolon-acetonid, fluorcinonid, desonid, fluocinolon-acetonid, dexametason, dexametason-21-fosfat, prednisolon, prednisolon-21-fosfat eller haloprednol.

5 15. Komposition enligt patentkravet 10, k ä n n e -
t e c k n a d därav, att nämnda terapeutiska medel är
linkomycin, klindamycin, tetraklin, oxytetracyklin, klortet-
racyklin, erytromycin, 2-tiopyridine-N-oxid, ett penicillin-
antibiotikum, ett kefalosporin, antibiotikum, ett sulfonamid-
10 antibacteriellt medel, och aminoglycosid-antibiotikum, nitro-
furantoin, nystatin, amfotericin B, 5-jod-2-deoxyuridin, N-
formimidoyl-tienamycin-monohydrat, 1-etyl-6-fluor-1,4-dihydro-
4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-kinolin-karbonsyra, fosfonomycin,
novabiocin, cyklorerin, kefamycin C, griseofulvin, hydrokor-
15 tison, hydrokortison-17-valerat, hydrokortison-17-butytrat,
hydrokortison-21-acetat, betametason-valerat, triamcinolon,
acetonid, fluocinonid, desonid, fluocinolon-acetonid, dexametason,
dexametason-21-fosfat, prednisolon, prednison-21-fosfat,
heloprednin, indometacin, naproxen, fenoproden, ibuprofen,
20 alcolfenac, fenylbutazon, mefanamsyra, sulindac, desoxysulindac,
diflunisal, aspirin, benxokain, prokain, propoxikain, dibukain,
lidokain, estradiol, testosteron, progesteron, propranolol,
bypranolol, metoprolol, nadolol, sotalol, alprenolol, oxprenolol,
carteolol, labetalol, atenolol,
25 pindolol, timolol, timolol, maleat, α -metyldopa, klonidin,
nitroglycerin, erytritol, tetranitrat, isosorbid-dinitrat,
mannitol, hexanitrat, pentaerytrityl-tetranitrat, papaverin,
dipyridamol, cyklobenzaprin-hydroklorid, diazepam, eller kromoglycinsyra.

30 16. N,N-Dietyl-m-toluamin att användas för befrämjande
av hudgenomträngning hos ett terapeutiskt eller kosmetiskt medel.

 17. Användning av N,N-dietyl-m-toluamid för befrämjande
av hudgenomträngning hos ett terapeutiskt eller kos-
35 metiskt medel.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar.

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utläggnings- och patentskrifter:

FI

CH

DE

K 2648598 (A 01 N 9/02)

1

DK

FR

GB

NO

SE

US

P 3452139 (A 61 K 27/00)

P 4006218 (A 61 K 7/22)

P 3711602 (A 61 K 9/00)

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Ritva Karaman

Allekirjoitus