



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

235019

(11)

(B2)

(51) Int. Cl.³
A 61 K 9/06

(22) Přihlášeno 04 06 82

(21) (PV 4166-82)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 10 07 81
(812177) Finsko

(40) Zveřejněno 13 08 84

(45) Vydáno 15 02 87

(72)

Autor vynálezu

MUSTAKALLIO KIMMO KALERVO, HELSINKI,
SOTHMANN GUNNAR ASLAK, KIRKKONUMMI HEIKINHEIMO HANNA-
-MAIJA, ESPOO (Finsko)

(73)

Majitel patentu

ORION-YHTYMÄ OY, HELSINKI (Finsko)

(54) Masťový základ pro přípravu pevných farmaceutických přípravků,
například tvaru tyčinek

1

Masťový základ pro přípravu pevných farmaceutických přípravků, zejména tyčinek s obsahem dermatologických, snadno oxidovatelných léčiv. Obsahuje 50 až 59,5 hmotnostních % tekutého parafinu, 40 až 59,5 hmotnostních % pevného parafinu a 0,5 až 5 hmotnostních % mikrokrystallického vosku.

Tyčinka pro dithranol (nebo jeho 10-acyl derivát) se vyrábí (1 hmot. %) ze základu: 49,5 % tekutého parafinu, 48,5 % pevného parafinu a 2,0 mikrokrystallického vosku o teplotě tání 85 až 88 °C.

2

Vynález se týká způsobu výroby pevných farmaceutických přípravků (například ve tvaru tyčinek a podobně) určených k aplikaci na pokožku, obsahujících látky pro ošetřování pokožky, a to zejména látky působením vzduchu snadno oxidovatelné, jako je například dithranol a jeho deriváty.

Jedním z nedostatků masťových základů používaných při léčení kožních chorob je tendence šířit se z nemocné pokožky na okolní zdravou pokožku a na oděv. To je nevýhodné zejména tehdy, používá-li se masť málo penetrantních, které obsahují vazelinu, parafinový olej a měkké vosky a působí jenom v rohovitě vrstvě a v epidermis. Takové masťi je většinou nemožné zaměřit jenom na nemocné části pokožky; jejich dávkování je nesnadné a krajně kolísavé. To vyvolává obzvláštní problémy, zejména obsahuje-li masť činidla dráždící pokožku nebo činidla, která barví pokožku a textilie. Jednou takovou látkou, která potřísnuje a zbarvuje zdravou pokožku, je dithranol nebo anthranil, který je léčivem stále ještě všeobecněji používaným pro místní léčení psoriázy.

P. G. Unna byl prvním badatelem, který kromě tyčinky (rtěnky) obvykle používané při ošetřování rozpraskaných rtů, tj. pomády, začal vyvíjet masťové tyčinky obsahující dermatologická léčiva s cílem snížit výše uvedené stinné stránky (Monatshafte für Praktische Dermatologie 1886: 5 157-167). Podle Unny nejvhodnějšími pro ošetřování masťovými tyčinkami jsou suché limitované bodové kožní choroby, například psoriáza, suché ekzémy a bodové plísňové choroby. Navrhoval, aby konzistence masťové tyčinky byla dostatečně měkká, aby nebylo zapotřebí značné síly pro nanášení masťi na kůži, ale aby, na druhé straně, byla dostatečně tvrdá, aby se tyčinka nedeformovala při použití nebo při vystavení zvýšené teplotě. Podle něho by tyto požadavky, které jsou navíc ještě závislé na použitém léčivu, mohly být uspokojeny pomocí směsi olivového oleje a vosku. Kromě vosku používal Unna kalafuny jako ztužovacího činidla. Jako vosku používal Unna žlutého včelího vosku (cera flava). Kromě receptury masťových tyčinek navržené Unnou, z nichž téměř všechny měly podobné složení jako základ tyčinky, je vhodné zde uvést následující dvě:

prvým je „Stilus acid. salicyl. unguens 10%“ (Acidi salicyl, praec. 10,2, colophoni 5,0, Cerae flavae 45,0, Ol. oliv. prov. 40,0);
druhým je „Stilus Chrysarobini unguens 30%“ (Chrysarobini 30,0, Colophoni 5,0, Cerae flavae 35,0, Ol. oliv. prov. 30,0).

Unna navrhl také tyčinku z parafinové masťi (Paraffini solid. 50,0, Paraffini liquid. 50,0), avšak zřejmě v důsledku měkkosti tyčinky, nemíchal do tyčinky žádné léčivo, nýbrž používal tyčinku k mazání zrohovatělé pokožky stejně jako se používá pomáda na rty.

Po epochální Unnově publikaci bylo poměrně málo publikací o masťových tyčinkách pro léčení kožních chorob.

F. Dietel uvažuje v roce 1941 masťovou tyčinku s chrysarobinem k ošetřování psoriázy (Deutsche medizinische Wochenschrift 1941: 9 237-9). Tyčinky měly složení: Chrysarobin 30,0, Cerae flavae 20,0, Adipis lanae 40,0.

Z let 1962 a 1966 existují dvě publikace, v nichž se používá látky úzce příbuzné chrysorobinu, cignolinu (nebo podle současné praxe dithranolu) v masťových tyčinkách (Weber, G., Medizinische Welt 1962: 35 1839-40 a Schafé, M. K., Zeitschrift für Haut und Geschlechtskrankheiten 1966 XL 347-51). V obou publikacích bylo použito komerčního preparátu „Psoriacid“. Přesné složení masťi nebylo udáno, obsahovala však: Vaselinum album, Adeps lanae, Paraff. solidum suffanita, Cera alba.

V r. 1970 použil F. Novotný ve své studii tento základ masťové tyčinky: Oleum ricini 1,0, Paraffinum liquidum 4,0, Cera flava 43,0, Oleum cacao 52,0 (Čs. Derm. 45/1970/1, 20-22).

V severských zemích existuje v současné době jedna masťová tyčinka jako komerční preparát. Tyčinka se jmenuje „Anthraderm“ a obsahuje 0,5, 1,0 nebo 2,0 % dithranolu (Pharma-medica). Složení masťového podkladu nebylo uvedeno v procentech, avšak báze obsahuje alkoholy z vlny, kakaový olej, bílý včelí vosk, vorvaní vosk (cetaceum) a podzemnicový olej (oleum arachidis), jakož i (jako stabilizátory) 0,5 % kyseliny salicylové a 0,02 % butylovaného hydroxytoluenu.

Ačkoli by preparáty tyčinkovitého tvaru měly být vhodnými dávkovacími formami pro některá dermatologická léčiva z hlediska léčebného, nenabýly v praxi důležitějšího významu. To plyne zřejmě ze skutečnosti, že základy masťových tyčinek až dosud vyvinutých jsou příliš měkké, a především ze skutečnosti, že dosud obsahují oxidovatelné rostlinné oleje a živočišné tuky. Žluklé peroxidované oleje a tuky naopak oxidují mnohé farmaceutické substance, například dithranol a chrysarobin, na neúčinné sloučeniny. Unna tvrdil již ve své monografii v diskusi o dithranolu, že kyselina olejová, nejdůležitější masťná kyselina v olivovém oleji, způsobuje přeměnu chrysorobinu a dithranolu ve tmavé, zbarvené sloučeniny. Bylo i uvedeno, že oxidace dithranolu je tím rychlejší, čím více nenasyčených dvojných vazeb je obsaženo v masťných kyselinách.

Některé tyčinky mají navíc nevýhodu, že obsahují tuk z vlny, který vyvolává kontaktní alergii.

Tyto problémy se ukáží jasně i v souvislosti s uvedenou tyčinkou „Anthraderm“. Nenasyčené masťné kyseliny obsažené v podzemnicovém oleji a kokosovém oleji se oxidují po otevření balení a oxidují dithra-

nol z povrchu tyčinky za vzniku tmavého neúčinného dimeru. Přestože jsou přítomna antioxidační činidla, tyčinka musí být skladována na chladném místě a použita do 6 měsíců po otevření zevní části obalu.

Podle vynálezu byl sestaven zdokonalený mastový základ pro přípravu pevných farmaceutických přípravků, například tvaru tyčinek, s obsahem látek na ošetřování pokožky, zejména látek snadno oxidovatelných vzduchem, jehož podstata spočívá v tom, že obsahuje tekutý parafin v množství 40 až 59,5 hmotnostních %, pevný parafin v množství 40 až 59,5 hmotnostních % a mikrokrystalický vosk v množství 0,5 až 5 hmotnostních %.

Výhodné složení mastového základu podle vynálezu se vyznačuje obsahem 45 až 55 hmotnostních % tekutého parafinu, 45 až 55 hmotnostních % pevného parafinu a 1 až 3 hmotnostní % mikrokrystalického vosku.

Zvláště výhodný mastový základ podle vynálezu může obsahovat 48 až 51 hmotnostních % tekutého parafinu, 47 až 50 hmotnostních % pevného parafinu a 1,5 až 2,5 hmotnostních % mikrokrystalického vosku.

Mastový základ podle vynálezu s výhodou obsahuje mikrokrystalický vosk, jehož teplota tání je 75 až 90 °C. Obzvláště výhodný je mikrokrystalický vosk, jehož teplota tání je 85 až 88 °C.

Mastový základ podle vynálezu určený pro přípravu pevných farmaceutických přípravků, které obsahují jako snadno vzduchem oxidovatelnou látku na ošetřování pokožky dithranol nebo jeho 10-acylovaný derivát, s výhodou může obsahovat 49,5 % tekutého parafinu, 48,5 % pevného parafinu a 2,0 % mikrokrystalického vosku, jehož teplota tání je 85 až 88 °C.

Nejpodstatnějším znakem tohoto vynálezu je použití mikrovosku jako tvrdicího činidla. Tyčinku nelze totiž tvrdit zvyšováním podílu pevného parafinu, protože se pak tyčinka snadno láme.

Nosič podle vynálezu je zejména vhodný pro snadno oxidovatelná farmaceutika, například dithranol. Lze skutečně očekávat, že v parafinových mastích je stabilita skladování takových činidel lepší než v mastích obsahujících nenasyčené tuky, protože oxidace formou peroxidace je vyloučena. Je však překvapující, že když se přidá mikrovosk ke směsi tekutého a pevného parafinu, získají se mastové základy, které poskytují dokonce lepší ochranu před oxidací.

Tekutý parafin používaný s výhodou do mastových základů podle vynálezu je jakosti podle čs. lékopisu (Čsl 3).

Pevný parafin (*Paraffinum solidum*) je směs pevných uhlovodíků obsahujících převážně alkany s rovným řetězcem, teplota tání jejich směsi je asi 50 až 57 °C. Používá se ho v různých mastích jako tvrdicího činidla.

Mikrokrystalické vosky jsou směsí uhlovodíků, jejichž teplota tání je asi 60 až 90 °C a které obsahují hlavně cyklické uhlovodíky, určité množství větvených acyklických alkanů, avšak jenom malé množství n-alkanů. Jejich krystalická struktura je podstatně jemnější než parafinových vosků. Bylo jich používáno především jako potahových činidel pro papíry, textilie, kovy a umělé hmoty. Mikrovosků bylo kromě toho použito například u voskových potahů sýrů, ve žvýkačkách a cukrovinkách, v kosmetických produktech, například rtěnkách, mastech k ošetřování pokožky a vlasových sprejích, u lepidel kaučuků, leštidel na auta, podlahy, v tužkách a svíčkách.

V mastových základech podle vynálezu přicházejí v úvahu především takové mikrovosky, jejichž teplota tání je asi 75 až 90 °Celsia, zejména asi 85 až 88 °C.

Složení mastového základu se může měnit a závisí na použitém materiálu, požadované tvrdosti a tuhosti, stejně jako na léčivu, kterého má být použito a jeho koncentraci. Doporučuje se přípravek, který obsahuje asi 45 až 55 %, zejména asi 48 až 51 % tekutého parafinu, asi 45 až 55 %, zejména asi 47 až 50 % pevného parafinu a asi 1 až 3 %, zejména asi 1,5 až 2,5 % mikrovosku.

Je-li to žádoucí, lze přidat stabilizátory a podobná aditiva.

Kromě směsi podle vynálezu je možné připravit dostatečně tenké a tvrdé, avšak nelámavé tyčinky, které přilnou dobře na kůži a jejichž pomocí lze v určitém místě provést přesné dávkování. Dávkování je ve srovnání s obvyklými mastovými základy příjemnější, neboť tyčinka podle vynálezu nevytváří pocit mastnoty. Kromě toho léčiva setrvávají dobře v žádané zóně pokožky a nerozšiřují se na zdravou kůži, ani neulpívají na šatech v takové míře, jako když se použije obvyklých mastových základů. V důsledku toho bylo použití dithranolu možné jenom za podmínek hospitalizace. Tyčinky podle vynálezu umožňují rovněž ošetření při pobytu doma.

Snadno oxidovatelná léčiva, například dithranol a chrysarobin, prokázala velice dobrou skladovací stabilitu v mastových základech podle vynálezu.

Jako příkladů léčiv, kterých lze používat v mastových základech podle vynálezu, by měl být uveden dithranol, 10-acylderiváty dithranolu, chrysarobin, podophylin, lokální cytostatika (například 5-fluoruracil), idoxuridin, benzoylperoxid a tretinoin.

Při sledování skladovací stability byly provedeny zkoušky s různými preparáty dithranolu. Dithranol je dobře znám svou nízkou stabilitou. Byly provedeny pokusy stabilizovat různými způsoby dithranolové preparáty, například přidáním kyseliny salicylové, nebylo však docíleno uspokojivých výsledků z hlediska příjemného použití preparátů.

Při zkouškách stability byly tyčinky podle vynálezu srovnávány se dvěma dithranolovými mastěmi na bázi parafinu, které byly pokládány za nejlepší a rovněž s komerčními tyčinkami.

V tabulce 1 je srovnán preparát dithra-

nolu podle vynálezu se dvěma parafinovými přípravky stejné koncentrace. Výsledky ukazují, že v mastovém základu podle vynálezu je stabilita větší než v mastích obsahujících výlučně vazelinu nebo parafin.

Tabulka 1

Změna obsahu dithranolu během skladování mastového základu podle vynálezu a ve dvou dosavadních mastových základech (3,0% přípravek)

skladování měsíce	mastový základ podle vynálezu (příkl. 1)	mast I (vas. fl. 99,0 % par. sol. 1,0 %)	mast II (par. sol. 25,8 %, Par. liq. 74,2 %)
2	+1,9	-2,1	-3,4
5	+1,4	-1,7	-0,3

V tabulce 2 byl srovnáván přípravek podle vynálezu s komerčním preparátem „Anthraderm“ s odkazem na standardy, přičemž se stanoví koncentrace chinonu a dimeru vzniklého v přípravcích během skladování.

Z výsledků je zřejmé, že stabilita během skladování přípravku podle vynálezu je podstatně lepší vzhledem k tomu, že neobsahuje žádný stabilizátor.

Tabulka 2

Koncentrace chinonu a dimeru (%) dithranolu v přípravku podle vynálezu a komerčním preparátu „Anthraderm“ během skladování

Teplota [°C]	Doba (měsíce)	Přípravek podle vynálezu		„Anthraderm“	
		chinon	dimer	chinon	dimer
teplota místnosti	3	2 až 5	2 až 5	asi 10	10 až 20
teplota místnosti	5	2 až 5	2 až 5	asi 10	10 až 20
35	2	2 až 5	2 až 5		
35	5	2 až 5	2 až 5		

Následující příklady ilustrují vynález:

Příklad 1

Dithranol	3,0
Paraffin. liq.	48,0
Paraffin. solid.	47,0
Mikrovosk (Arcowax 9240 G)	2,0

Přípravek se vyrábí takto:

Vlastní základ, parafíny a mikrovosk, se roztaví a smíchají. Ke směsi se přidá účinná látka a směs se odlévá do vhodných forem nebo balení, které současně působí jako odlévací formy.

Příklad 2

Chrysarobin	15,0
-------------	------

Paraff. liq.	42,0
Paraff. sol.	40,0
„Arcowax“ 9240 G	3,0

Příklad 3

Podofylin	1,0
Paraff. liq.	49,0
Paraff. sol.	48,0
„Arcowax 9240 G“	2,0

Příklad 4

Idoxuridin	3,0
Paraff. liq.	48,0
Paraff. sol.	47,0
„Arcowax 9240 G“	2,0

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Mastový základ pro přípravu pevných farmaceutických přípravků, například tvaru tyčinek, s obsahem látek na ošetřování pokožky, zejména látek snadno oxidovatelných vzduchem, vyznačující se tím, že obsahuje tekutý parafin v množství 40 až 59,5 hmotnostních %, pevný parafin v množství 40 až 59,5 hmotnostních % a mikrokrytalický vosk v množství 0,5 až 5 hmotnostních procent.

2. Mastový základ podle bodu 1, vyznačující se tím, že obsahuje 45 až 55 hmotnostních % tekutého parafinu, 45 až 55 hmotnostních % pevného parafinu a 1 až 3 hmotnostní % mikrokrytalického vosku.

3. Mastový základ podle bodu 2, vyznačující se tím, že obsahuje 48 až 51 hmotnostních % tekutého parafinu, 47 až 50 hmot-

nostních % pevného parafinu a 1,5 až 2,5 hmotnostních % mikrokrytalického vosku.

4. Mastový základ podle některého z předchozích bodů, vyznačující se tím, že obsahuje mikrokrytalický vosk, jehož teplota tání je 75 až 90 °C.

5. Mastový základ podle bodu 4, vyznačující se tím, že obsahuje mikrokrytalický vosk, jehož teplota tání je 85 až 88 °C.

6. Mastový základ podle bodu 1 pro přípravu pevných farmaceutických přípravků obsahujících jako snadno vzduchem oxidovatelnou látku na ošetřování pokožky di-thranol nebo jeho 10-acylovaný derivát, vyznačující se tím, že obsahuje 49,5 % tekutého parafinu, 48,5 % pevného parafinu a 2,0 % mikrokrytalického vosku, jehož teplota tání je 85 až 88 °C.