



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2579852 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.

A61K 9/12 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/06 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2015.05.11
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.12.31
(86)	Europeisk søknadsnr	11726055.4
(86)	Europeisk innleveringsdag	2011.06.10
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2013.04.17
(30)	Prioritet	2010.06.11, US, 353893 P
(84)	Utpekte stater	AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO RS SE SI SK SM TR
(73)	Innehaver	Leo Pharma A/S, Industriparken 55, 2750 Ballerup, DK-Danmark
(72)	Oppfinner	LIND, Marianne, c/o LEO Pharma A/SIndustriparken 55, DK-2750 Ballerup, DK-Danmark RASMUSSEN, Gritt, c/o LEO Pharma A/SIndustriparken 55, DK-2750 Ballerup, DK-Danmark SONNE, Mette Rydahl, c/o LEO Pharma A/SIndustriparken 55, DK-2750 Ballerup, DK-Danmark HANSEN, Jens, Abildgaardsvej 174, DK-2830 Virum, DK-Danmark PETERSSON, Karsten, c/o LEO Pharma A/SIndustriparken 55, DK-2750 Ballerup, DK-Danmark
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	FARMASØYTISK SPRAYSAMMENSETNING OMFATTENDE EN A-VITAMIN-D-ANALG OG ET KORTIKOSTEROID
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A2-2008/152444 US-A- 5 990 100 US-A1- 2004 213 744 US-A1- 2005 281 755 US-A1- 2006 275 218

FARMASØYTISK SPRAYSAMMENSETNING OMFATTENDE EN A-VITAMIN-D-ANALG OG ET KORTIKOSTEROID

Beskrivelse

OPPFINNELSESOMRÅDET

[0001] Den foreliggende oppfinnelsen vedrører en topisk spraysammensetning omfattende et biologisk aktivt vitamin D-derivativ eller analog og et kortikosteroid, og dets anvendelse i behandlingen av hudsykdommer og -tilstander.

BAKGRUNN FOR OPPFINNELSEN

[0002] Psoriasis er en kronisk inflammatorisk hudsykdom som gir utslag som erytematøse, tørre, avskallende plakk som oppstår fra hyperkeratose. Plakkene blir for det meste funnet på albuene, knærne og i hodebunnen, selv om mer omfattende lesjoner kan vises på andre deler av kroppen, særlig i den lumbosakrale regionen. Den meste vanlige behandlingen for mild til moderat psoriasis involverer topisk påføring av en forbindelse som inneholder et kortikosteroid som den aktive ingrediensen. Selv om den er effektiv har påføringen av kortikosteroider flere ugunstige effekter så som hudatrofi, strekkmerker, utbrudd av akne, perioral dermatitt, overvekst av hudsopp og bakterier, hyperpigmentering av pigmentert hud og rosacea.

[0003] I mange år har en fordelaktig behandling uten steroider bestått av topisk behandling med vitamin D-analogforbindelsen, calcipotriol, formulert i en salvesammensetning (markedsført som Daivonex[®] eller Dovonex[®]-salve av LEO Pharma) der calcipotriolen er til stede i løsnings- eller kremforbindelsen (markedsført som Daivonex[®] eller Dovonex[®]-salve av LEO Pharma). Løsningsmidlet i salveforbindelsen er propylenglykol som har fordelen av å forbedre penetrasjonen av den aktive ingrediensen i huden, som leder til en forbedret effektivitet, men som også er kjent for å være et irriteringsmiddel for huden. Derfor er det blitt rapportert at inklusjon av propylenglykol i topiske forbindelser ofte forårsaker at pasienter utvikler kontaktdermatitt (en studie rapporterte et antall irriterende reaksjoner på propylenglykol på 12,5 %, se M. Hannuksela med flere., Contact Dermatitis 1, 1975, s. 112-116), og antallet irriterende reaksjoner økes når propylenglykol anvendes anvendt høye konsentrasjoner (som evaluert av J. Catanzaro og J. Graham Smith, J. Am. Acad. Dermatol. 24, 1991, s. 90-95). På grunn av forbedret gjennomtrengning av calcipotriol inn i huden som blant annet fører til nærværet nærværet av propylenglykol, er Daivonex[®]-salven oftest vist seg å være mer effektiv i behandlingen av psoriasislesjoner enn Daivonex[®]-kremen, men har også forårsaket hudirritasjon hos en betydelig del av psoriasispatientene.

[0004] Nylig har et kombinasjonsprodukt for behandling av psoriasis blitt markedsført av LEO Pharma under handelsnavnet Daivobet[®]-salven. Produktet omfatter calcipotriol og betametasondipropionat som de aktive ingrediensene formulert i en salvesammensetning der calcipotriol løses opp i polyoksypropylen-15-stearyleter og betametasondipropionat er til stede som en suspensjon. Mens effektiviteten av kombinasjonen er betydelig bedre enn den til én av de aktive ingrediensene alene, kan salven anses som å være tungvint å påføre da den krever forlenget gniing i huden på det berørte området, og mange pasienter, spesielt de med omfattende psoriasislesjoner vil foretrekke enklere bruk så som det som tilveiebringes av en spraysammensetning. Daivobet[®]-salven inneholder ingen penetrasjonsforsterker så som propylenglykol som har blitt funnet å være skadelig for den kjemiske stabiliteten for calcipotriol (jf. eksempel 2 fra WO 00/64450). Den anses å være ønskelig for ytterligere å forbedre den biologiske effektiviteten for kombinasjonen av de to aktive ingrediensene ved å tilveiebringe en formuleringsvehikkel hvorfra gjennomtrengningen av de aktive ingrediensene i huden forbedres sammenlignet med det kommersielle produktet.

[0005] WO 00/64450 offentliggjør en farmasøytisk sammensetning omfattende en vitamin-D-analog og et kortikosteroid formulert i et løsningsmiddel som inneholder vehikkelen der begge de aktive ingrediensene er kjemisk stabile. Den foretrukne utførelsesformen for sammensetningen er en salve og det er ingen som nevner noe om å tilveiebringe en spraysammensetning med forbedrede egenskaper sammenlignet med en salve.

[0006] US 2005/0281749 offentliggjør en spraysammensetning omfattende et kortikosteroid og et vitamin-D-derivativ løst i en oljefase sammensatt av én eller flere oljer. Oljen kan velges fra en vegetabilsk olje, mineralolje, animalsk olje, syntetisk olje eller silikonolje. Det er ikke noen antydning om at det kan være ønskelig å gi okklusjon og følgelig er det ikke foreslått å tilsette en halvfast eller okklusiv eksipiens til sammensetningen. Det er ingen indikasjon på om sammensetningen viser forbedrede gjennomtrengningsegenskaper.

[0007] US 2005/0281754 offentliggjør spraysammensetning omfattende et kortikosteroid og et vitamin-D-derivativ formulert i en vehikkel omfattende en alkoholfase og en oljefase. Alkoholfasen er sammensatt av for eksempel etanol, isopropanol eller butanol. Oljefasen kan være sammensatt av et mineralolje, vegetabilsk olje eller syntetisk olje. Det er ingen antydning om å inkludere en halvfast og okklusiv eksipiens til sammensetningen, og ingen indikasjon på hvorvidt sammensetningen viser forbedrede penetrasjonsegenskaper.

[0008] US 2005/0281755 offentliggjør en skummende sammensetning omfattende calcitriol og clobetasolpropionat som de aktive ingrediensene, en hydrofob fase så som en plante- eller mineralolje, et løsningsmiddel for de aktive ingrediensene så som propylenglykol, et overflateaktivt stoff så som en sukrose eller sorbitanester, natriumlaurylsulfat eller betain og et drivmiddel valgt fra propan, butan, diklordifluormetan, diklortetrafluoretan eller oktafluorsyklobutan. Som bemerkt i dette dokumentet er propylenglykol en penetrasjonsforsterker, og det finnes ingen antydning på at god penetrasjon av de aktive ingrediensene i huden kan oppnås i fraværet av en penetrasjonsforsterker.

[0009] US 2006/0275218 offentliggjør en skumbar farmasøytisk bærer omfattende 50-98 % polart løsningsmiddel så som en polyol eller PEG, 0-40 % polart ko-løsningsmiddel, 0,2-5 % overflateaktivt stoff så som polysorbat eller POE-alkyleter, 0,01-5 % polymer så som en geléstoff-filmdannende polymer, og 3-25 % flytende drivmiddelgass så som propan eller butan. Det er ingen antydning på at god penetrasjon av en aktiv ingrediens i huden kan oppnås fra en slik sammensetning.

OPPSUMMERING AV OPPFINNELSEN

[0010] Det er et formål med oppfinnelsen å tilveiebringe en topisk spraysammensetning omfattende en vitamin-D-derivat eller analog og et kortikosteroid som de aktive ingrediensene, som har hudpenetrasjons- og biologiske aktivitetsegenskaper overlegne de til Daivobet®-salven, men som inneholder et løsningsmiddel for de aktive ingrediensene som i motsetning til propylenglykol ikke er skadelig for den kjemiske stabiliteten for enten vitamin-D-derivativet eller analogen eller kortikosteroidet.

[0011] Menneskehud, spesielt det ytre laget, stratum corneum, gir en effektiv barriere mot penetrasjon av mikrobielle patogener og giftige kjemikalier. Mens denne egenskapen for huden vanligvis er fordelaktig kompliserer det dermal administrering av farmasøytiske midler på den måten at en stor mengde, om ikke alt, av den aktive ingrediensen som er påført på huden til en pasient som lider av en hudsykdom ikke vil trenge seg inn i de levedyktige lagene i huden hvor den avgir sin aktivitet. For å sikre en tilstrekkelig penetrasjon av den aktive ingrediensen til dermis og epidermis er det vanligvis foretrukket å inkludere den aktive ingrediensen i en oppløst tilstand, vanligvis i nærværet av et løsningsmiddel i form av en alkohol, f.eks. etanol, eller diol, f.eks. propylenglykol. Propylenglykol er en godt kjent penetrasjonsforsterker, dvs. et stoff som er i stand til å gjennomtrengne stratum corneum og "trekke" lavmolekylære komponenter så som terapeutisk aktive komponenter i bindemidlet inn i epidermis. Propylenglykol kan i seg selv gi opphav til hudirritasjon, og det er også i stand til å "trekke" lavmolekylære og potensielt irriterende komponenter av vehikkelen inn i epidermis, som gir en generelt irriterende effekt av konvensjonelle vehikler inkludert propylenglykol. Av denne årsaken, kan nærværet av propylenglykol som et løsningsmiddel i sammensetninger ment for behandling av inflammatoriske hudsykdommer forverre den inflammatorisk responsen.

[0012] Et annet formål med oppfinnelsen er å tilveiebringe en sammensetning med forbedret penetrasjon og biologisk aktivitet av de aktive ingrediensene sammenlignet med Daivobet®-salven i fravær av konvensjonelle penetrasjonsforsterkere så som propylenglykol som er skadelige for stabiliteten til vitamin D-sammensetninger så som calcitriol.

[0013] Nok et formål med oppfinnelsen er å tilveiebringe en sammensetning der både vitamin-D-derivativet eller analogen og kortikosteroidet ikke vil svekkes betydelig. Det er godt kjent, f.eks. fra WO 00/64450 at vitamin-D-forbindelser er kjemisk ustabile i syreholdige miljøer eller i nærværet av syreagerende komponenter eller urenheter i formuleringsvehikkelen. På samme måte er det godt kjent at kortikosteroider er kjemisk ustabile i alkaliske miljøer eller i nærværet av alkaliske reagerende komponenter eller urenheter i formuleringsvehikkelen. I en sammensetning omfattende begge ingrediensene kan ikke t problemet med kjemisk ustabilitet løses lett ved å tilsette henholdsvis en syre eller alkalisk nøytraliseringsmiddel. Tvert om må varsomhet utøves i valget av eksipienser for inklusjon i sammensetningen slik at ingen komponenter er inkludert som er skadelige for den kjemiske stabiliteten for de aktive ingrediensene.

[0014] Til motsetning fra spraysammensetningene offentliggjort i referansene oppført ovenfor, er det et formål med oppfinnelsen å tilveiebringe en spraysammensetning som inneholder betydelige mengder av en okklusivt og halvfast bærerexipiens da de kjente oljesprayformuleringene er mer sannsynlig å spre seg til ikke-berørte områder ved påføring, mens derimot den halvaste komponenten gjør den foreliggende sammensetningen mindre "flytende" slik at de aktive ingrediensene påføres fordelaktig på de berørte hudområdene.

[0015] I et aspekt vedrører oppfinnelsen en sprøytbar, lagringsstabil, i det vesentlige vannfri topisk sammensetning omfattende en terapeutisk effektiv mengde av et vitamin-D-derivat eller analog og en terapeutisk effektiv mengde av et kortikosteroid, vitamin-D-derivativet eller analogen og kortikosteroidet løses i et farmasøytisk akseptabelt drivmiddel valgt fra gruppen som består av dimetyl eter, dietyl eter og metyletyl eter eller en drivmiddelblanding som består av et første drivmiddel valgt fra gruppen som består av dimetyleter, dietyleter og metyletyleter og et andre drivmiddel valgt fra gruppen som består av C3-5-alkaner, hydrofluoralkaner, hydrokloralkaner, fluoralkaner og klorfluoralkaner, sammensetningen består videre av en farmasøytisk akseptabel lipidbærer løseliggjort eller suspendert i det drivmidlet eller drivmiddelblandingen, lipidbæreren omfattende ett eller flere lipider som ved påføring på huden og fordamping av drivmidlet danner et halvfast og okklusivt lag på påføringsstedet.

[0016] Sammensetningen ifølge oppfinnelsen ble overraskende funnet å muliggjøre forbedret penetrasjon av de aktive ingrediensene sammenlignet med den kommersielle Daivobet® -salven selv i fraværet av en

konvensjonell penetrasjonsforsterker. Det antas at forbedret gjennomtrengning kan være resultatet av dannelsen av en supermettet løsning av de aktive ingrediensene på huden etter påføring og fordampning av drivmidlet eller drivmiddelblanding (jf. Reid et al., Pharm. Res. 25(11), 2008, s. 2573-2580). Det er videre antatt at drivmidlet/drivmidlene i seg selv kan virke som penetrasjonsforsterkere og drive de aktive ingrediensene inn i huden. Til slutt kan dannelsen av et halvfast og okklusivt lag på påføringsområdet bidra til gjennomtrengningen av de aktive ingrediensene.

[0017] I et annet aspekt vedrører oppfinnelsen en sammensetning offentliggjort i dette dokumentet for anvendelse i behandlingen av hudsykdommer eller tilstander.

[0018] Sammensetningene ifølge oppfinnelsen kan dispenseres fra aerosolbeholdere, vanligvis av typen omfattende en beholderkropp og ventilmontering. Beholderkroppen kan ha for eksempel en metallkropp, fortrinnsvis foret med et kjemisk inert beleggmateriale for å unngå nedbrytning nedbrytning av sammensetningen på grunn av interaksjon mellom kroppen og sammensetningen.

[0019] Ventilmonteringen kan omfatte en ventilkopp, noen ganger henvist til som en monteringskopp, en ventilkropp eller hus tilveiebrakt med en ventilsjindel, en fjær, et dypprør og en aktuator. En indre pakning forseglar vanligvis et hull i ventilsjindelen, men når aktuatoren drives endres ventilsjindelen slik at hullet blir utildekket. Så snart det eksponeres, tvinger trykket avgitt av drivmidlet i beholderkroppen sammensetningen til å strømme gjennom hullet inn i dypprøret og ventilsjindelen og ut gjennom aktuatoren. Som det vil forstås, når aktuatoren frigjøres, returnerer ventilfjæren ventilsjindelen til posisjonen der hullet nok en gang forsegles.

[0020] Hver ventilsjindel og aktuator inneholder hver ett eller flere hull (munninger) og kanaler, antallet, størrelsen og formen på disse er fastsatt i samband med de fysiske egenskapene til den spesielle sammensetningsformuleringen for å kontrollere både strømningshastigheten gjennom ventilen og egenskapene for sprayen som kommer ut av aktuatoren.

[0021] Spraymønsteret og strømningshastigheten kan kontrolleres ved hjelp av separate innlegg utstyrt i utløpsåpningen på aktuatoren og som tilveiebringer terminalåpningen for aktuatormonteringen. Kanalen gjennom innlegget som leder til utgangen inkluderer vanligvis en del som er smalere i diameter enn kanalen i aktuatorkroppen slik at væske som strømmer ut av aktuatorkanalen inn i innleggskanalen vil virvle og løses opp i dråper. Innlegget kan være profilert, det kan for eksempel deles inn i trinn, slik at sammensetningen presses forover og ut av terminalåpningen i en fremadvendt bevegelse, i stedet for den mer vanlige rotasjonsbevegelsen. Dette resulterer i et homogent eller fast spraymønster og lar anvenderen bedre fokusere sammensetningen på hudområdet som skal behandles.

[0022] Siden innånding av sammensetningen ifølge oppfinnelsen ikke er ønskelig, er det foretrukket at dimensjonene for væskekanalene, munningene, innleggene osv. velges for å unngå produksjon av en fin tåke ved utstøting.

[0023] Ventilmonteringen kan omfatte en målingsventil for å tillate bare en målt mengde av sammensetningen som skal dispenseres med hver aktivering av aktuatoren.

[0024] Av oppbevarings-, sikkerhets- og/eller hygieniske årsaker, kan aktuatoren tilveiebringes med en beskyttende hette eller deksel, separat eller integrert med denne. Dekselet kan være flyttbart fra en første posisjon der terminalåpningen lukkes til en andre posisjon der åpningen eksponeres; i den andre posisjonen kan dekelet også fungere som en retningsdyse for å begrense sprayområdet. Selve aktuatoren kan bestå av en enkel knappaktuator, eller kan omfatte for eksempel et flippløkk eller en vrilås. I en annen anordning kan et deksel som har en integrert fingeraktuator festet til beholderen og dekke en underliggende aktuatorknapp. Undersiden av overdekket kan inkludere for eksempel flere fremspring for å komme i kontakt med aktuatorknappen ved bevegelse på grunn av fingertrykk av operatøren og å utløse ventilen til å åpne seg. Alternativt, eller i tillegg til dette kan aktuatoren beveges mellom en første posisjon der ventilen forhindres fra å drives tilsiktet eller tilfeldig og en andre operativ posisjon. For eksempel kan en del av ventilmonteringen roteres om ventilsjindelen slik at aktuatoren i en roterende posisjon kan aktuatoren dispensere produktet mens i en annen roterende posisjon sammenstilles aktuatoren med fremspringene eller kontaktflatene på beholderen for å forhindre aktivering. En slik "vri- og spray"-mekanisme kan inkludere taktile eller hørbare indikasjoner for de åpne og lukkede posisjonene.

[0025] Inkluderingen av en åpningsindikator som må brytes før førstegangsbruk av aerosolbeholderen er ønskelig.

KORT BESKRIVELSE AV TEGNINGENE

[0026]

Fig. 1a og 1b er grafer som viser løseligheten av calcipotriol i 100 % dimetyleter (DME) og i forskjellige forhold med DME og butan i den kontinuerlige fasen (fig. 1a) og i blandingen av kontinuerlige og dispergerede faser (fig. 1b).

Fig. 2a og 2b er grafer som viser løseligheten av betametasondipropionat (BDP) i 100 % DME og i forskjellige

forhold med DME og butan i den kontinuerlige fasen (fig. 2a) og i blandingen av kontinuerlige og dispergererte faser (fig. 2b).

Fig. 3 er en graf som viser penetrasjonen av calcipotriol (MC 903) inn i levedyktig hud fra sammensetning E ifølge oppfinnelsen 2, 6 og 21 timer etter påføring sammenlignet med penetrasjonen av calcipotriol fra Daivobet®-salven påført på lignende måte.

Fig. 4 er en graf som viser penetrasjonen av BDP i levedyktig hud fra sammensetning E ifølge oppfinnelsen 2, 6 og 21 timer etter påføring sammenlignet med penetrasjonen av BDP fra Daivobet®-salven påført på lignende måte.

Fig. 5 er en skjematisk representasjon av aktiveringen av genet som koder for catelicidin ved vitamin D3 i humane keratinocytter. Mekanismen for catelicidingenaktivering anvendes i en biologisk analyse ved hjelp av rekonstruert human epidermis (humane keratinocytter dyrket på denne måten for å danne de epidermiske lagene som er karakteristiske for menneskehud) på hvilke de calcipotriolholdige sammensetningene ifølge oppfinnelsen påføres for å aktivere catelicidin som beskrevet i detalj i eksempel 5 nedenfor.

Figur 6a viser et tverrsnitt av en beholder ment for en trykksatt spraysammensetning ifølge oppfinnelsen, omfattende en beholderkropp (1) hvorpå det er festet en ventilmontering omfattende en ventilkopp (3), en ventilkropp (5), en aktuator (4) og et dypprør (2). Som vist i denne utførelsesformen kan den foreliggende foreliggende sammensetningen være et to-faset system omfattende en sammensetningsfase (6) og en dampfase (8).

Fig. 6b viser et tverrsnitt av en beholder ment for en trykksatt spraysammensetning ifølge oppfinnelsen, omfattende en beholderkropp (1) hvorpå det er festet en ventilmontering omfattende en ventilkopp (3), en ventilkropp (5), en aktuator (4) og et dypprør (2). Som vist i denne utførelsesformen kan den foreliggende foreliggende sammensetningen være et trefaset system omfattende en vehikkelfase (6), en drivmiddelfase (7) og en dampfase (8).

Fig. 7 viser et tverrsnitt av en ventilmontering som skal monteres på kroppen av en beholderkropp (1), omfattende en ventilkopp (3) tilveiebrakt med en forsegling (31) mellom beholderkroppen (1) og ventilkoppen (3) og en pakning (32), en ventilkropp (5) tilveiebrakt med en ventilspindel (51) og en fjær (53) koplet til en aktuator (4) tilveiebrakt med et innlegg (44) med en terminalåpning (41) gjennom hvilken sammensetningen til stede i beholderkroppen (1) støtes ut når aktuatoren (4) nedtrykkes. Ventilspindelen (51) inneholder en åpning (52) gjennom hvilken sammensetningen til stede i beholderkroppen (1) kan strømme når aktuatoren er nedtrykket. Ventilkroppen er videre tilveiebrakt med et endestykke (55) som dypprøret (2) er koplet til. Endestykket (55) er tilveiebrakt med en åpning (54) som lar sammensetningen strømme fra dypprøret (2).

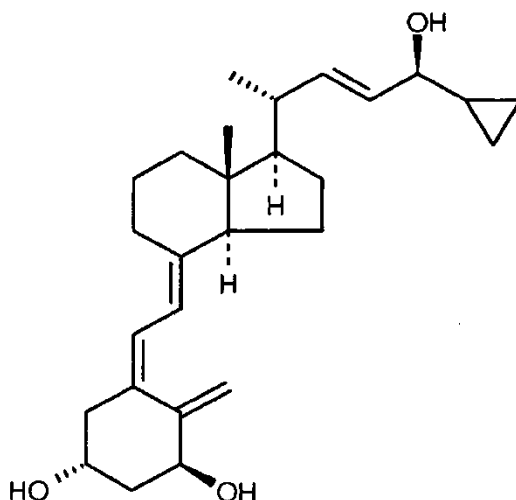
DETALJERT OFFENTLIGGJØRING AV OPPFINNELSEN

Definisjoner

[0027] Uttrykket "vitamin-D-derivativ" er ment å indikere en biologisk aktiv metabolitt for vitamin D3, så som calcitriol, eller et forstadium for en slik metabolitt, så som alfacalcidol.

[0028] Uttrykket "vitamin D analog" er ment å indikere en syntetisk forbindelse omfattende en vitamin-D-avleiring med sidekjettingmodifiseringer og/eller modifiseringer av selve avleiringen. Analogen viser en biologisk aktivitet på vitamin-D-reseptoren sammenlignbar med det av naturlig forekommende vitamin D-forbindelser.

[0029] "Calcipotriol" er en vitamin-D-analog av formelen



[0030] Calcipotriol er blitt funnet å eksistere i to krystallinske former, et anhydrat og et monohydrat. Calcipotriolmonohydrat og dets fremstilling er offentliggjort i WO 94/15912.

[0031] Uttrykket "lagringsstabilitet" eller "lagringsstabil" er ment å indikere at sammensetningen viser kjemiske og fysiske stabilitetsegenskaper som tillater oppbevaring av sammensetningen over en tilstrekkelig periode ved kjøle- eller fortrinnsvis romtemperatur for å gjøre sammensetningen kommersielt levedyktig, så som minst 12 måneder, og mer foretrukket er 18 måneder, og fortrinnsvis minst 2 år.

[0032] Uttrykket "kjemisk stabilitet" eller "kjemisk stabil" er ment å bety at ikke mer enn 10 %, fortrinnsvis ikke mer enn 6 % av de aktive ingrediensene brytes nedbrytes nedover produktets holdbarhet, vanligvis 2 år, ved romtemperatur. En tilnærming av den kjemiske stabiliteten ved romtemperatur oppnås ved å utsette sammensetningen for akselererte stabilitetsstudier ved 40 °C der sammensetningen plasseres i et varmeskap ved 40 °C og prøvene tas etter 1, 2 og 3 måneder og testes for nærværet av nedbrytningsprodukter ved HPLC. Om mindre enn omtrent 10 % av stoffet er brutt ned etter 3 måneder ved 40 °C, tas dette vanligvis for å tilsvare en holdbarhet på 2 år ved romtemperatur. Når den aktive ingrediensen inkludert i sammensetningen er calcipotriol indikerer "kjemisk stabilitet" vanligvis at calcipotriol ikke brytes ned betydelig over tid til 24-epi-calcipotriol eller andre nedbrytningsprodukter for calcipotriol i det ferdige farmasøytiske produktet.

[0033] Uttrykket "fysisk stabilitet" eller "fysisk stabil" er ment å bety at de aktive ingrediensene ikke utskilles fra drivmidlet eller vehikkelfasene over holdbarheten for sammensetningen.

[0034] Uttrykket "i det vesentlige vannfri" er ment å bety at innholdet med fritt vann i salvesammensetningen ikke overskrider omtrent 2 vekt-%, fortrinnsvis ikke omtrent 1 vekt-% av sammensetningen.

[0035] Uttrykket "mediumkjedetriglyserider" anvendes anvendt for å indikere triglyseridestere med fettsyrer med en kjedelengde på 6-12 karbonatomer. Et midlertidig favorisert eksempel på slike mediumkjedetriglyserider er en blanding av kapryl- (C8) og kapran- (C10) triglyserider, f.eks., tilgjengelige under handelsnavnet Miglyol 812.

[0036] Uttrykket "løselighetskapasitet" er ment å indikere evnen for et løsningsmiddel eller blanding av løsningsmidler til å løse et gitt stoff, uttrykt som mengden som kreves for å utføre fullstendig løsning av stoffet.

[0037] Uttrykket "halvfast" anvendes anvendt for å betegne en sammensetning eller ekspiens som viser viskoelastisk atferd og er ikke-Newtonian i karakter, dvs. ikke strømmer ved lav skjærbelastning, men viser plastisk, pseudoplastisk eller tiksotropisk strømningsatferd ved høye skjærrater ved romtemperatur. Typiske eksempler på halvfast sammensetninger er salver og kremer.

[0038] Uttrykket "okklusiv" er ment å indikere bestemmelsen for et lipidlag på hudoverflaten som danner en hydreringsbarriere tilstrekkelig til å resultere i reduksjon av transepidermalt vanntap, som resulterer i hudhydrering.

[0039] Uttrykket "hudpenetrasjon" er ment å bety diffusjonen av den aktive ingrediensen inn i de forskjellige lagene i huden, f.eks., stratum corneum, epidermis og dermis.

[0040] Uttrykket "hudgjennomtrenging" er ment å bety strømmen av den aktive ingrediensen gjennom huden inn i den systemiske sirkulasjonen eller, i tilfellet av *in vitro*-studier, så som de rapportert i eksempel 4 nedenfor, reseptorvæskens for Franz-celleapparatet anvendt i forsøket.

[0041] Uttrykket "biologisk aktivitet" er ment å bety aktiviteten av et vitamin-D-derivat eller analog når påført huden i en sammensetning ifølge oppfinnelsen. Den biologiske aktiviteten til sammensetningene bestemmes i en *in vitro*-analyse som måler aktiveringen av et målgene som koder for catelicidin i en rekonstruert human epidermismodell som involverer dyrkede humane keratinocytter, som beskrevet i detalj i eksempel 5 nedenfor.

Utførelsesformer ifølge oppfinnelsen

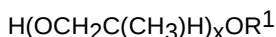
[0042] Vitamin-D-derivativet eller analogen inkludert i den foreliggende foreliggende sammensetningen kan velges fra calcipotriol, calcitriol, tacalcitol, maxacalcitol, paricalcitol og alfacalcidol. En foretrukket vitamin-D-analog som er vist å være effektiv i behandlingen av psoriasis er calcipotriol. Før løsning i løsningsmiddelblanding, kan calcipotriol være i form av anhydrat eller monohydrat, fortrinnsvis monohydrat.

[0043] Kortikosteroidet inkludert i den foreliggende foreliggende sammensetningen kan velges fra en gruppe som består av amcinonid, betametason, budesonid, clobetasol, clobetason, kortison, desonid, desoksykortison, desoksümetason, deksametason, diflukortolon, diflorason, flukortison, flumetason, flunisolid, fluocinonid, fluocinolon, fluormetolon, fluprednisolon, flurandrenolid, flutikason, halcinonid, halobetasol, hydrokortison, meprednison, metylprednison, mometason, parametason, prednikarbat, prednison, prednisolon og triamcinolon eller en farmasøytisk akseptabel ester eller acetamid av disse. Kortikosteroidet kan fortrinnsvis velges fra betametason, budesonid, klobetasol, klobetason, desoksümetason, diflukortolon, diflorason, fluocinonid, fluocinolon, halcinonid, halobetasol, hydrokortison, mometason og triamcinolon eller et farmasøytisk akseptabelt ester av disse. Kortikosteroidesteren kan for eksempel være betametasonacetat, betametasondipropionat, betametasonvalerat, clobetasolpropionat, deksametasonacetat, flumetasonpivalat,

flutikasonpropionat, hydrokortisonacetat, hydrokortisonbutyrat eller mometasonfuroat. Acetonidet kan velges fra fluocinolonacetamid eller triamcinolonacetamid.

[0044] Sammensetningen ifølge oppfinnelsen kan videre omfatte en ikke-fordampende olje-ko-løsningsmiddel valgt fra minst én av de følgende løsningsmiddelklassene

(a) en forbindelse av generell formel I



der R^1 er en rett eller forgrenet kjede- C_{1-20} -alkyl, og x er et heltall på 2-60;

(b) en isopropylester av en rett eller forgrenet kjede- C_{10-18} -alkan- eller alkensyre;

(c) en propylenglykoldiester av en C_{8-14} -alkan- eller alkensyre;

(d) et rett eller forgrenet C_{8-24} -alkanol eller -alkenol;

(e) høyt rensede vegetabiliske oljer som mediumkjedetriglyserider eller langkjed triglyserider; og

(f) N-alkylpyrrolidon eller N-alkylpiperidon.

[0045] Det oljete ko-løsningsmidlet kan tjene til å opprettholde løselighetsevnen for sammensetningen ved fordamping av drivmidlet eller drivmiddelblandingen slik at de aktive ingrediensene ikke krystalliseres hurtig på huden ved fordamping av drivmidlet, men er til stede på huden som en mettet løsning hvorfra de kan gjennomtrengte huden (jf. Reid et al, Pharm. Res. 25 (11), 2008, s. 2573-2580).

[0046] I en utførelsesform kan det oljete ko-løsningsmidlet inkludert i den foreliggende foreliggende sammensetningen være en forbindelse av generell formel I så som polyoksypropylen-15-stearyleter, polyoksypropylen-11-stearyleter, polyoksypropylen-14-butyleter, polyoksypropylen-10-cetyleter eller polyoksypropylen-3-myristyleter.

[0047] I en annen utførelsesform kan ko-løsningsmidlet være en isopropylester av en rett eller forgrenet kjede- C_{10-18} -alkan- eller alkensyre så som isopropylmyristat, isopropylpalmitat, isopropylisostearat, isopropyllinoleat eller isopropylmonooleat.

[0048] I nok en videre utførelsesform kan det oljete ko-løsningsmidlet være en propylenglykoldiester av en C_{8-14} -alkansyre så som propylenglykoldipelargonat.

[0049] I nok en videre utførelsesform kan ko-løsningsmidlet være en rett C_{8-24} -alkanol-, så som kapryl-, lauryl-, cetyl-, stearyl-, oleyl-, linoleyl- eller myristylalkohol, eller en forgrenet C_{8-24} -alkanol, fortrinnsvis C_{18-24} -alkanol, så som 2-oktyldodekanol.

[0050] I nok en videre utførelsesform er det oljete ko-løsningsmidlet N-alkylpyrrolidon så som N-metylpyrrolidon.

[0051] I forskningen som leder til den foreliggende oppfinnelsen ble det overraskende funnet at anvendelse av et rent C_{3-5} -alkan så som butan som drivmidlet ikke ledet til tilstrekkelig oppløsning av de aktive ingrediensene slik at vitamin-D-analogen feltes ut fra løsningen over tid og krystallveksten av kortikosteroidet ble observert, dvs. at sammensetningen ikke var fysisk stabil for holdbarheten for sammensetningen. Det ble overraskende funnet at dette problemet ikke oppstod når dimetyleteren ble anvendt som drivmidlet av seg selv eller selv når et forhold av dimetyleter ble tilsatt til C_{3-5} -alkanet for å danne en drivmiddelblanding. Dermed, i en foretrukket utførelsesform, omfatter den foreliggende sammensetningen dimetyleter som det eneste drivmidlet eller som det første drivmidlet i drivmiddelblandingen.

[0052] I den foreliggende sammensetningen er det andre drivmidlet for drivmiddelblandingen fortrinnsvis et C_{3-5} -alkan, fortrinnsvis valgt fra gruppen som består av n-propan, isopropan, n-butan eller isobutan. Et spesielt foretrukket C_{3-5} -alkan er n-butan o/eller isobutan.

[0053] I drivmiddelblandingen kan forholdet mellom n-butan og/eller isobutan til dimetyleter fortrinnsvis være i området på 6:1-0:1 v/v, så som 5:1-1:2, 4:1-1:1, 4:2-1:1, 4:2-4:3 eller 4:3-1:1.

[0054] I en foretrukket utførelsesform omfatter sammensetningen

(a) omtrent 0,00001-0,05 vekt-vekt-% av vitamin-D-derivativet eller analogen,

(b) omtrent 0,0005-1 vekt-vekt-% av kortikosteroidet,

(c) omtrent 5-55 vekt-% av lipidbæreren, og

(d) omtrent 45-95 vekt-vekt-% av drivmidlet eller drivmiddelblandingen.

[0055] Nærmere bestemt kan den foreliggende sammensetningen omfatte omtrent 10-50 vekt-vekt-%, omtrent 15-45 vekt-vekt-% eller omtrent 20-40 vekt-vekt-% av lipidbæreren.

[0056] Nærmere bestemt kan den foreliggende sammensetningen omfatte omtrent 50-90 vekt-%, omtrent 55-70 vekt-%, av drivmidlet eller drivmiddelblandingen

[0057] I en spesifikk utførelsesform kan den foreliggende sammensetningen videre omfatte omtrent 0,1-10 vekt-% av det oljete løsningsmidlet som definert ovenfor, så som omtrent 0,5-3vekt-%, omtrent 1-2,5vekt-% eller omtrent 1,5-2vekt-% av det oljete løsningsmidlet.

[0058] Lipidbæreren kan være et hydrokarbon eller blanding av hydrokarboner med kjedelengder som strekker seg fra C₅ til C₆₀. En ofte anvendt salvebærer er petrolatum, eller hvit myk parafin, som er sammensatt av hydrokarboner av forskjellige kjedelengder som har en topp på omtrent C₄₀₋₄₄, eller en blanding av petrolatum og flytende parafin (består av hydrokarboner av forskjellige kjedelengder som har en topp ved C₂₈₋₄₀). Mens hvit myk parafin tilveiebringer okklusjon av den behandlede hudoverflaten, reduserer transdermisk vanntap og forsterker den terapeutiske effekten av den aktive ingrediensen i sammensetningen, har den en tendens til å ha en fettaktig eller klebrig følelse som varer i en god tid etter påføringen. Det kan derfor være foretrukket å benytte parafiner som består av hydrokarboner av en noe kortere kjedelengde, så som parafiner som består av hydrokarboner med kjedelengder som har en topp ved C₁₄₋₁₆, C₁₈₋₂₂, C₂₀₋₂₂, C₂₀₋₂₆ eller blandinger av disse. Det har blitt funnet at slike parafiner er mer kosmetisk akseptable i og med at de er mindre fettaktige eller klebrige ved påføringen. Inklusjonen av slike parafiner i den foreliggende sammensetningen er derfor forventet å resultere i forbedret pasientsamsvar. Egnede parafiner av denne typen, kalt petrolatumgele, fremstilles av Sonneborn og markedsføres under handelsnavnet Sonnecone, f.eks. Sonnecone CM, Sonnecone DM1, Sonnecone DM2 og Sonnecone HV. Disse parafinene er ytterligere offentliggjort og karakterisert i WO 2008/141078 som innlemmes ved referanse i dette dokumentet. I tillegg til deres fordelaktige kosmetiske egenskaper har det overraskende blitt funnet at sammensetninger som inneholder disse parafinene som bærere er mer tolerable enn sammensetningen som inneholder konvensjonelle parafiner. (Hydrokarbonsammensetningen for parafinene er blitt bestemt ved gasskromatografi). Lipidbæreren kan også være et isoparafin så som isoheksadekan.

[0059] Den foreliggende sammensetningen kan hensiktsmessig inkludere en lipofil viskositetsøkende ingrediens som er i stand til å gi lipidbæreren egenskapen for å danne et halvfast og okklusivt lag på huden etter påføring og fordamping av drivmidlet. Den lipofile viskositetsøkende ingrediensen kan hensiktsmessig være en voks så som en mineralvoks sammensatt av en blanding med hydrokarboner av høy molekylvekt, f.eks., mettede C₃₅₋₇₀-alkaner, så som mikrokrySTALLINSK voks. Alternativt kan voksen være en vegetabilsk eller animalsk voks, f.eks. estere av C₁₄₋₃₂-fettsyrer og C₁₄₋₃₂-fettalkoholer, så som bivoks, en silikonvoks eller hydrogenert ricinusolje, eller blandinger av disse. Mengden viskositetsøkende ingrediens kan vanligvis være i området på omtrent 0,01-5 vekt-% av sammensetningen. Når den viskositetsøkende ingrediensen er hydrogenert ricinusolje er den vanligvis til stede i en mengde i området på omtrent 0,05-1 vekt-%, f.eks. omtrent 0,1-0,5 vekt-% for sammensetningen.

[0060] Sammensetningen kan i tillegg omfatte et bløtgjøringsmiddel som kan tjene for å mykgjøre den fortykkede epidermisen av de psoriatiske plakkene. Et egnet bløtgjøringsmiddel for inklusjon i den foreliggende sammensetningen kan være en flyktig silikonolje da nærværet av silikon i tillegg har vist seg å behjelpe penetrasjon av calcipotriol inn i huden. Sammensetningene som inkluderer en silikonolje har også blitt funnet å resultere i mindre hudirritasjon. Egnede silikonoljer for inklusjon i den foreliggende sammensetningen kan velges fra syklometikon og dimetikon. Mengden silikonolje inkludert i den foreliggende sammensetningen er vanligvis i området på 0,3-3vekt-%, så som omtrent 0,5-1,5vekt-%.

[0061] Den foreliggende sammensetningen kan også omfatte andre komponenter anvendt i dermale formuleringer, f.eks. antioksidanter (f.eks. alfa-tokoferol), konserveringsmidler, pigmenter, hudberoligende midler, hudlegende midler og mykgjørende hudmidler så som urea, glyserol, allantoin eller bisabolol, jf. *CTFA Cosmetic Ingredients Handbook*, 2. utg., 1992. I en foretrukket utførelsesform kan sammensetningen omfatte et anti-irriterende middel så som mentol, eukalyptol eller nikotinamid. Et foretrukket anti-irriterende middel er mentol da det er funnet også å øke penetrasjonen av calcipotriol inn i huden, jf. fig. 1. Mentol kan inkluderes i sammensetningen i en mengde på omtrent 0,001-1 vekt-%, spesielt omtrent 0,002-0,003 vekt-% for sammensetningen.

[0062] Sammensetningen ifølge oppfinnelsen kan anvendes i behandling av psoriasis, sebopsoriasis, pustulosis palmoplantaris, dermatitt, iktyose, rosacea og akne og relaterte hudsykdommer ved topisk å administrere en effektiv mengde av en sammensetning ifølge oppfinnelsen til en pasient som har behov for slik behandling. Fremgangsmåten omfatter fortrinnsvis topisk administrering en eller to ganger daglig med en terapeutisk tilstrekkelig dose av sammensetningen. Til slutt inneholder sammensetningen ifølge oppfinnelsen fortrinnsvis omtrent 0,001-0,5 mg/g, fortrinnsvis omtrent 0,002-0,25 mg/g, og mest foretrukket 0,005-0,5 mg/g, av vitamin-D-derivativet eller analogen. Det er regnet med at den foreliggende sammensetningen fordelaktig kan anvendes for vedlikeholdsbehandling av disse hudsykdommene, dvs. fortsatt behandling etter forsvinningen av synlige symptomer på sykdommen for å kunne forsinke tilbakefallet av symptomene.

[0063] I et videre aspekt vedrører oppfinnelsen en trykksatt beholder tilpasset for å dispensere en topisk sammensetning på et berørt område, beholderen er omfattende en sammensetning ifølge oppfinnelsen og en ventilmontering og aktuator for å utløse sammensetningen i form av en spray.

[0064] Som vist i fig. 6a og 6b kan et eksempel på en beholder egnet for et trykksatt produkt bestå av en beholderkropp (1) der den foreliggende sammensetningen er lagret, et dypprør (2), og en ventilmontering omfattende en ventilkopp (3), en ventilkropp (5) og en aktuator (4).

[0065] Vanligvis kan beholderkroppen (1) konstrueres fra materialer så som metall, glass, keramikk, polyester, polyetylentereftalat (PET) eller annen polymer, eller lignende. Glassbeholdere kan tilveiebringes med et

sikkerhetsbelegg av for eksempel polypropylen for å inneholde glasskår som kan dannes ved sammenstøt med en hard overflate. Metallbeholderkropper er for tiden foretrukket da de kan motstå sammenstøt bedre og kan anvendes på overflatebelegg. Rustfritt stål, tinnblikk og aluminium (dvs. aluminium eller aluminiumslegering, inkludert anodisert aluminium) beholderlegemer er spesielt egnede materialer for dette formålet, der aluminium er det foretrukne materialet da det er lett og ikke lett å ødelegge.

[0066] Metallbeholdere fores eller belegges vanligvis med et inert materiale for å beskytte sammensetningen fra reaksjoner med metallet, som derved forhindrer eller betydelig eliminerer nedbrytning av de aktive ingrediensene eller andre komponenter for sammensetningen.

[0067] Inerte materialer inkluderer alle passende polymerer, lakker, harpikser eller annen beleggbehandling som skaper en barriere mellom beholderen og sammensetningen for å forhindre kjemisk interaksjon mellom sammensetningen og beholderen. Fortrinnsvis er det inerte materialet et ikke-metallisk belegg.

[0068] Kjente belegg for metallbeholdere inkluderer akryl-, fenol-, polyester-, epoksy- og vinylharpikser. Imidlertid vil en sammensetning som inneholder et vitaminD-derivat eller analog sannsynligvis brytes ned kjemisk under syreholdige tilstander eller i nærværet av syrereagerende forbindelser. Videre er kortikosteroider kjent for å brytes ned kjemisk under alkaliske tilstander eller i nærværet av alkaliske reagerende forbindelser. Følgelig bør beholderbelegget for anvendelse med en sammensetning ifølge den foreliggende foreliggende oppfinnelsen fortrinnsvis velges slik at det ikke viser noen syreholdig eller alkalisk reaktivitet i seg selv, og at ingen syreholdige eller alkaliske reagerende urenheter filtreres fra det i nærværet av sammensetningen.

[0069] I forskningen som fører til den foreliggende oppfinnelsen ble det for eksempel funnet at en viss epoksyfenolharpiks sine indre lakker var inkompatibler med en av de aktive ingrediensene, og forårsaket uakseptabel kjemisk nedbrytning av calcipotriol. En slik nedbrytning kan muligens være på grunn av nærværet av kolofonium i lakken som inkluderer en syregruppe. På den andre hånden var den kjemiske stabiliteten av calcipotriol tilfredsstillende når et polyamid-polyamidharpiks ble anvendt som det indre belegget.

[0070] I tillegg til polyimid-polyamidbelegg inkluderer andre materialer egnet for føring av interiøret av metallbeholderne polyamider, polyimider, polypropylen, polyetylen, fluorpolymerer, inkludert perfluoretylenpropylenkopolymer (FEP), fluorgummi (FPM), etylenpropylenmonomergummi (EPDM), polytetrafluoretylen (PTFE), etylenetetrafluoretylenkopolymer (ETFE), perfluoralkoksyalkaner, perfluoralkoksyalkylener, eller blandinger av fluorpolymerer med ikke-fluorkarbonpolymerer. Fluorpolymerer kan for eksempel anvendes i kombinasjon med polyimidpolyamidharpikser.

[0071] Beholderbeleggmaterialet kan påføres som et enkelt lag, eller i flere lag, for eksempel ved å tillate hvert lag å herde før påføring av et nytt lag. Så vel som skjerming av sammensetningen fra metallbeholderen, kan påføringen av mer enn et lag også bidra til å forhindre adhesjon av de aktive ingrediensene på beholderveggene.

[0072] Av de samme årsakene er ventilkomponentene for beholderen som er brakt i kontakt med sammensetningen også fortrinnsvis laget av, eller belagt med materialer som ikke forårsaker nedbrytning av sammensetningen. For eksempel kan metalliske ventilkomponenter så som ventilkoppen kan belegges med anodisert sølv, epoksymelamin eller polypropylen.

[0073] Så vel som å hindre lekkasje fra beholderen, spesielt lekkasje fra drivmidlet, skal materialer anvendt for pakninger eller forseglinger innenfor beholderen være kjemisk inerte. For eksempel kan beholderkroppen og ventilkoppen krympes sammen ved anvendelse av en intermediær pakning som minst delvis eksponeres til kontakt med sammensetningen, hvis dermed pakningen ikke er laget av inert materiale kan det over tid resultere i nedbrytning av sammensetningen.

[0074] Omfattende testing av materialer anvendt for pakninger i konvensjonelle aerosolbeholderventiler har etablert at polymeriske materialer fremstilt ved vulkanisering ved anvendelse av akseleratorer som inneholder svovel (f.eks. tiazoler) ikke er egnet som pakningsmaterialer for beholdere ment å inkludere den foreliggende sammensetningen, sannsynligvis på grunn av reaktiviteten til rester som inneholder svovel eller urenheter med en eller begge de aktive ingrediensene som resulterer i kjemisk nedbrytning.

[0075] På lignende måte er pakningsmaterialer som er permeable for drivmidlene inkludert i den foreliggende sammensetningen ikke egnet som pakningsmaterialer for det gjeldende formålet.

[0076] Egnede pakning eller forseglingsmaterialer for anvendelse med sammensetninger ifølge oppfinnelsen inkluderer fluorelastomerer (f.eks. Viton V 600), fluorinert etylen-propylenkopolymer (FEP), fluorgummi (FPM, f.eks. VI500) eller etylen-propylenmonomergummi (EPDM).

[0077] Egnede materialer for dypprøret har blitt funnet å være f.eks., polyetylen og polypropylen. Egnede materialer for ventilspindelen har blitt funnet å være f.eks. polyamid og acetal (POM).

[0078] I utførelsesformen vist i fig. 6b omfatter sammensetningen en vehikkelfase (6), en drivmiddelfase (7) og en dampfase (8). I denne utførelsesformen skal spraybeholderen ristes godt før anvendelse slik at vehikkelfasen (6) vil bli homogent suspendert i drivmiddelfasen (7).

[0079] Som vist i fig. 7 kan ventilmonteringen settes sammen av en ventilkopp (3), som vanligvis lages av et metall så som aluminium, festet til beholderkroppen (1) ved krymping, en ventilkropp (5) som inneholder en ventilspindel (51) og en fjær (53) koplet til aktuatoren (4) som nedtrykkes for aktivisering for å utstøte sammensetningen fra beholderen. Ventilspindelen (51) inneholder minst en åpning (52) med en diameter på 0,05-1 mm gjennom hvilken sammensetningen til stede i beholderen kan strømme når aktuatoren (4) trykkes ned. Ventilspindelåpningen (52) kan fortrinnsvis tilveiebringes med en kule som lar beholderen anvendes i forskjellige posisjoner så som opp-ned eller sidelengs.

[0080] Aktuatoren (4) tilveiebringes med et innlegg (44) som har en terminalåpning (41) med en diameter på 0,3-1,5 mm som sammensetningen støtes ut gjennom. Aktuatoren (4) skal utformes slik for å tilveiebringe en aerosolspray fra åpningen (41) med dråper av en størrelse som er tilstrekkelig små for å sikre en enhetlig spray av produktet, likevel tilstrekkelig store nok for å påse at dråpene av sammensetningen ikke danner en fin spray ved utstøting fra beholderen slik at dråpene som inneholder biologisk aktive stoffer utilsiktet kan inhaleres.

[0081] Dimensjonene for innleggsåpningen (41) og ventilspindelåpning(er) (52) så vel som trykket innenfor beholderen bestemmer vanligvis vidden av spraykjernen som dannes når sammensetningen støtes ut fra åpningen (4) og følgelig størrelsen på området som vi bli dekt av spraysammensetningen.

[0082] I en viss utførelsesform kan beholderen tilveiebringes med midler for å måle en dose av sammensetningen.

[0083] Oppfinnelsen er videre illustrert ved de følgende eksemplene som ikke på noen måte er ment å begrense omfanget av oppfinnelsen som fremsatt i patentkravene.

EKSEMPLER

Eksempel 1

Testing av løseligheten for calcipotriol og BDP i forskjellige drivmiddelblandinger

[0084] 2 x 12 100 ml glassflasker utstyrt med en ventil og en aktuator var fylt med sammensetninger som inneholdt 67 mg BDP, 13 mg calcipotriol, 20 g vehikkel (som omfatter flytende parafin, hvitt mykt parafin og PPG-15-stearyl eter) og varierende mengder med DME og butan som vist i tabell 1. Sammensetningen

dannet en kontinuerlig fase og en dispergert fase antatt å være sammensatt av langkjedede alkaner (med $\geq$ 50 karbonatomer i kjeden) til stede i hvitt mykt parafin. Den dispergerte fasen sedimenterte i bunndelen av sammensetningen ved stillestand. Dermed inneholdt den øvre delen av sammensetningen kun den kontinuerlige fasen, mens bunndelen av sammensetningen bestod av en blanding av kontinuerlige og dispergerte faser.

Tabell 1

Prøve	DME (ml)	Butan (ml)
C1	6,7	40,0
C2	13,3	33,3
C3	20,0	26,7
C4	23,3	23,3
C5	1,3	45,3
C6	4,0	42,7
C7	30,0	16,7
C8	40,0	6,7
C9	46,7	0,0
D1	6,7	40,0
D2	13,3	33,3
D3	20,0	26,7
D4	23,3	23,3
D5	1,3	45,3
D6	4,0	42,7
D7	30,0	16,7
D8	40,0	6,7
D9	46,7	0,0
C1-9 er prøver tatt fra den kontinuerlige fasen i flasken D1-9 er prøver tatt fra blandingen av kontinuerlige og dispergerte faser i flasken		

[0085] Før prøvetaking ble flaskene ristet godt til innholdet syntes å være homogent hvorefter flaskene ble forlatt over natten i mørket som resulterte i sedimentering av den dispergerte fasen i bunndelen av flasken i blandingen med den kontinuerlige fasen. Prøvene ble tatt fra de øvre og nedre delene av sammensetningen gjennom et dypprør koplet til ventilen og som nådde inn i den kontinuerlige fasen eller blandet den kontinuerlig-dispergerte fasen, slik at prøven av en av fasene ble sprayet inn i et brunt glass. Det ble utøvet

varsomhet for ikke å riste flaskene under håndtering slik at den dispergerte fasen forble sedimentert i bunndelen av sammensetningen. De sprøytede prøver ble plassert på et vannbad ved 40 °C i 5 timer inntil drivmidlet hadde fordampet. Prøvene ble deretter avkjølt i 1 time ved romtemperatur.

[0086] Mengden calcipotriol og BDP til stede i hver prøve ble bestemt ved HPLC under de følgende driftsforholdene:

Søyle: Agilent Zorb Eclipse Plus C18, 150 x 4,6 mm, 3,5 µm
 Mobil fase: acetonitril/metanol/0,01M (NH₄)₂HPO₄, pH 6,0, 25:45:30 (v/v/v)
 Strømning: 1,2 ml/min.
 Deteksjon: 225-320 nm. Beregning ved 264 nm for calcipotriol og 240 nm for BDP
 Søyleovn: 30 °C
 Autoprøvetaker: 20 °C
 Kjøretid: 30 min.
 Injeksjon: 80 µl

[0087] Resultatene er vist i fig. 1a og 1b for calcipotriol og i fig. 2a og 2b for BDP. Det synes fra figurene at calcipotriol og BDP er begge helt løst ved et forhold av butan til DME på 4:3 i både drivmiddel- og bindemiddelfasene. Videre synes det at calcipotriol og BDP er helt løst i 100 % DME som drivmidlet.

[0088] Den fysiske stabiliteten av calcipotriol og BDP i sammensetningen ble bestemt av polarisert lysmikroskopi. Resultatene viser at verken calcipotriol eller BDP rekrystalliseres når sammensetningene etterlates ved henstand 4 måneder.

Eksempel 2

Vehikkelsammensetninger

Sammensetningene A-E

[0089] For å fremstille sammensetningene A-E, ble hvit myk parafin smeltet ved 80 °C etterfulgt av avkjøling til 70 °C og opprettholdelse av den temperaturen. Calcipotriolmonohydrat ble løst opp i polyoksypropylen-15-stearyleter for å danne en løsning som ble tilsatt til det smeltede parafinet med omrøring. BDP ble dispergert i flytende parafin og dispersjonen ble tilsatt til parafinblandingen som inneholdt calcipotriol med røring, hvorefter blandingen ble avkjølt til under 30 °C. 30 g porsjoner av blandingen ble overført til aluminiumspøytebeholdere tilveiebrakt med en indre lakk av polyamid-polyimid (HOBAS 8460) hvorefter ventilkoppen ble festet til beholderkroppen ved krymping. Den krevde mengden av drivmiddelblandingen ble tilsatt gjennom et rør, hvorefter beholderen ble ristet i 5 minutter for fullstendig løsning av calcipotriol og BDP.

Sammensetning A

[0090]

<i>Ingredienser</i>	vekt-%
Calcipotriolmonohydrat	0,002
Betametasondipropionat	0,026
Flytende parafin	1,22
α-tokoferol	0,001
PPG-15-stearyleter	2,0
Hvit myk parafin	37,5
Dimetyleter	31,7
Butan	27,5

Sammensetning B

[0091]

<i>Ingredienser</i>	vekt-%
Calcipotriolmonohydrat	0,002
Betametasondipropionat	0,02
Flytende parafin	0,9
α-tokoferol	0,001
PPG-15-stearyleter	1,6
Hvit myk parafin	28,9

Dimetyleter	36,7
Butan	31,9

Sammensetning C

[0092]

<i>Ingredienser</i>	vekt-%
Calcipotriolmonohydrat	0,001
Betametasondipropionat	0,006
Flytende parafin	0,3
PPG-15-stearyleter	0,5
Hvit myk parafin	8,9
Dimetyleter	90,3

Sammensetning D

[0093]

<i>Ingredienser</i>	vekt-%
Calcipotriolmonohydrat	0,002
Betametasondipropionat	0,030
Flytende parafin	1,42
α -tokoferol	0,001
PPG-15-stearyleter	2,4
Hvit myk parafin	43,6
Dimetyleter	52,6

Sammensetning E

[0094]

<i>Ingredienser</i>	vekt-%
Calcipotriolmonohydrat	0,002
Betametasondipropionat	0,026
Flytende parafin	1,22
α -tokoferol	0,001
PPG-15-stearyleter	2,0
Hvit myk parafin	37,5
Dimetyleter	27,5
Butan	31,7

Sammensetning F

[0095]

Sammensetning F, hydrogenert ricinusolje smeltes sammen med flytende parafin ved 85-90 °C og avkjøles med homogenisering til omtrent 60 °C. Blandingen avkjøles deretter til 25-30 °C med omrøring. BDP suspenderes i flytende parafin og tilsettes til den homogeniserte blandingen. Calcipotriolmonohydrat løses opp i polypropylen-15-stearyleter og tilsettes til blandingen med de andre ingrediensene, og formuleringen ble homogenisert for å sikre en homogen fordeling av de aktive ingrediensene. 30 g porsjoner av blandingen overføres til aluminiumsprøytebeholdere tilveiebrakt med en indre lakk av polyamid-polyimid (HOBA 8460) hvorefter en ventilkopp festes til beholderlegemet ved krymping. Den krevde mengden av drivmiddelblanding tilsettes gjennom et rør, hvorefter beholderen ristes i 5 minutter for fullstendig løsning av calcipotriol og BDP.

Sammensetning F

[0096]

<i>Ingredienser</i>	vekt-%
Calcipotriolmonohydrat	0,002
Betametasondipropionat	0,03
PPG-15-stearyleter	6,6
Hydrogenert ricinusolje	0,8
Flytende parafin	33,6
Dimetyleter	27,3
Butan	31,7

[0097] For å fremstille sammensetning G blandes en løsning av calcipotriolmonohydrat i N-metylpyrrolidon med mediumkjedede triglyserider og polyoksypropylen-15-stearyleter. Sonnecone DM1 og mikrokrystallinvoks smeltes ved 80-85 °C, og en løsning av α -tokoferol i flytende parafin tilsettes ved 80°C med omrøringen til smelting. Etter avkjøling til omtrent 70-75 °C tilsettes løsningsmiddelblandingen som inneholder calcipotriolmonohydrat med omrøring. Etter avkjøling til omtrent 40 °C tilsettes mentol og den resulterende blandingen omrøres med avkjøling til under 30 °C. 30 g porsjoner av blandingen overføres til aluminiumsprøytebeholdere tilveiebringes med en indre lakk av polyamid-polyimid (HOBAS 8460) hvoretter en ventilkopp festes til beholderkoppen ved krymping. Den krevde mengden av drivmiddelblandingen tilsettes gjennom et rør, hvoretter beholderen ristes i 5 minutter for fullstendig løsning av calcipotriol og BDP.

Sammensetning G

[0098]

<i>Ingredienser</i>	vekt-%
Calcipotriolmonohydrat	0,002
Betametasondipropionat	0,03
Mediumkjedetriglyserider	2,5
N-metylpyrrolidon	1,0
PPG-15-stearyleter	0,6
Mentol	0,0025
Flytende parafin	2,1
α -tokoferol	0,0025
Hvit petroleumgele (Sonnecone DM1)	30,3
Mikrokrystallinsk voks (Multiwax 180 MH)	4,1
Dimetyleter	27,3
Butan	31,7

[0099] For å fremstille sammensetning H smeltes hvit myk parafin ved 80-85 °C og avkjøles til 70-75 °C, og løsningsmiddelblandingen tilsettes med omrøring. 30 g porsjoner av blandingen overføres til aluminiumsprøytebeholdere tilveiebrakt med en indre lakk av polyamid-polyimid (HOBAS 8460) hvoretter en ventilkopp festes til beholderlegemet ved krymping. Den krevde mengden av drivmiddelblandingen tilsettes gjennom et rør, hvoretter beholderen ristes i 5 minutter for fullstendig løsning av calcipotriol og BDP.

Sammensetning H

[0100]

<i>Ingredienser</i>	vekt-%
Calcipotriolmonohydrat	0,002
Betametasondipropionat	0,03
Mediumkjedetriglyserider	2,5
N-metylpyrrolidon	1,0
PPG-15-stearyleter	0,6
Hvit myk parafin	36,5

Ingredienser	vekt-%
Dimetyleter	27,3
Butan	31,7

Sammensetningene I-P

[0101] Sammensetningene I fremstilles ved blanding av mediumkjedetriglyserider, kapryl/kaprin-glyserider og polyoksy-40-hydrogenert ricinusolje og omrøring av blandingen i 15 minutter ved 50 °C med en magnetisk rører. Calcipotriolmonohydratet løses opp i blandingen ved 40 °C ved anvendelse av en magnetisk rører i 15 min. Hvit myk parafin smeltes ved 80 °C. Tre- komponents surfaktantløsningen som inneholder calcipotriolmonohydrat tilsettes til det smeltede parafinet og vispes inntil kremblandingen er homogen. Den homogeniserte blandingen avkjøles til 30 °C med røring. Sammensetning J fremstilles på en lignende måte med unntak av at glyserolmonooleat 40 anvendes som løsning. Sammensetning J fremstilles på en lignende måte ed unntak av at glyserolmonooleat 40 anvendes som ko-surfaktanten i stedet for kapryl/kapranglyserider. 30 g porsjoner av blandingen overføres til aluminiumsprøytebeholdere tilveiebrakt med en indre lakk av polyamid-polyamid (HOBA 8460) hvoretter en ventilkopp festes til beholderkroppen ved krymping. Den krevde mengden av drivmiddelblandingen tilsettes gjennom et rør, hvoretter beholderen ristes i 5 minutter for fullstendig løsning av calcipotriol og BDP.

Ingrediens (vekt-%)	Komp. I	Komp. J
calcipotriolmonohydrat	0,002	0,002
betametasondipropionat	0,03	0,03
mediumkjedetriglyserider (Miglyol 812)	1,1	
langkjedetriglyserider (sesamolje)		1,1
kapryl/kaprin-glyserider (Akoline MCM)	1,3	
glyserolmonooleat 40 (Peceol)		1,3
polyoksy-40-hydrogenert ricinusolje (Cremophor RH 40)	1,8	1,8
hvit myk parafin	31,2	31,2
dimetyleter	36,2	36,2
butan	28,4	28,4

[0102] Sammensetningene K-P fremstilles på lik måte som sammensetning I, men med behørig substitusjon av surfaktanten, ko-surfaktant og løsningsmiddel som indikert i tabellen nedenfor.

Ingrediens (vekt-%)	Komp. K	Komp. L	Komp. M	Komp. N	Komp. O	Komp. P
calcipotriolmonohydrat	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002
betametasondipropionat	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
lauroylmakrogol-6-glyserider (Labrafil M2130 CS)	3,4	5,1	5,7	4,5	4,5	4,5
polyglyseryl-3-diisostearat (Plurol Diisostearique)	3,4					
linoleylmakrogol-6-glyserid (Labrafil M2125CS)		1,7				
dietylglykolmonoetyler (Transcutol P)			1,1			
propylenglykolmonolaurat (Lauroglycol 90)				2,3		
propylenglykolmonokaprylat (Capryol 90)					2,3	

propylenglykolmonokaprylat (Capryol 90)						2,3
glyserolmonokaprylokaprat (IMWITOR 742)	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
hvit myk parafin	30	30	30	30	30	30
dimetyleter	34,3	34,3	34,3	34,3	34,3	34,3
butan	28,5	28,5	28,5	28,5	28,5	28,5

Eksempel 3

Kjemisk stabilitet av calcipotriol og BDP i forskjellige sammensetninger

[0103] Sammensetning E fremstilt som beskrevet i eksempel 2 ovenfor ble lagret i sprøytebeholderne i 3 måneder ved 40 °C. Prøvene av sammensetningen ble tatt etter henholdsvis 1, 2 og 3 måneders oppbevaring, og innholdet av calcipotriol og BDP så vel som mulige nedbrytningsprodukter (relaterede urenheter) ble bestemt ved HPLC. Resultatene er vist i tabellen nedenfor i prosent av den teoretisk innledende verdien.

Prøvetid	calcipotriol		betametasondipropionat	
	% innledende (teoretisk)	% urenheter	% innledende (teoretisk)	% urenheter
Innledende analyse	99,3	0,7	97,2	0,2
1 måned	95,1	2,0	95,6	0,2
2 måneder	92,6	1,0	96,3	0,3
3 måneder	93,6	1,9	96,7	0,5

[0104] Det vises fra resultatene at det er et avvik mellom tapet av calcipotriol etter 3 måneder ved 40 °C og mengden med bestemte urenheter. Dette antyder at det synlige tapet av calcipotriol ikke er resultatet av nedbrytning av calcipotriol under lagring, men kan tilskrives andre årsaker så som for eksempel adsorpsjon av calcipotriol til en eller flere av beholderkomponentene, muligens dypprøret eller den indre lakken. Vi har derfor konkludert at begge de aktive ingrediensene er kjemisk stabile under de konstaterte forholdene, som antyder at sammensetningen kan ha en holdbarhet på omtrent 2 år ved 25 °C.

Eksempel 4

Penetrasjonsstudier

[0105] For å etterforske hudpenetrasjonen og gjennomtrengingen av calcipotriol fra sammensetningene ifølge oppfinnelsen ble det utført et huddiffusjonsforsøk. Griseører med komplett tykkelse ble anvendt i studien. Ørene ble holdt frosne ved -18°C før anvendelse. På forsøksforsøksdagen ble ørene plassert i et kjøleskap (5 ±3 °C) for langsom tining. På forsøksdagen ble hårene fjernet ved anvendelse av en hårfjerner for veterinærbruk. Huden ble rengjort for subkutant fett ved anvendelse av en skalpell og to stykker hud ble skjært fra hvert øre og montert på Franz-diffusjonsceller i en balansert rekkefølge.

[0106] Statistiske Franz-type-diffusjonsceller med et tilgjengelig diffusjonsområde på 3,14 cm² og reseptorvolumer fra 8,6 til 11,1 ml ble anvendt i det vesentlige på måten beskrevet av T.J. Franz, "The finite dose technique as a valid in vitro model for the study of percutaneous absorption in man", i Current Problems in Dermatology, 1978, J.W.H. Mall (utg.), Karger, Basel, s. 58-68. Det spesifikke volumet ble målt og registrert for hver celle. En magnetisk stang ble plassert i reseptorkammeret for hver celle. Etter montering av huden ble fysiologisk saltløsning (35 °C) fylt i hvert reseptorkammer for hydrering av huden. Cellene ble plassert i et termisk kontrollert vannbad som ble plassert på en magnetisk omrører innstilt på 400 rpm. Det sirkulerende vannet i vannbadene ble holdt ved 35±1 °C som resulterte i en temperatur på omtrent 32 °C på hudoverflaten. Etter en time ble saltløsningen erstattet med reseptormedium, 0.04 M isotonisk fosfatbuffer, pH 7.4 (35 °C), som inneholdt 4 % bovinealbumin. Sinkforholdene ble opprettholdt til alle tider under studieperioden, dvs. at konsentrasjonen av de aktive forbindelsene i reseptormediumet var under 10 % av løseligheten av sammensetningene i mediumet.

[0107] *In vitro*-hudgjennomtrengningen for hver testsammensetning ble testet i 6 duplikater (f.eks. n=6). Hver testsammensetning ble sprayet på hudmembranen ved 0 timer. En spatel i glass ble anvendt for å spre sammensetningen jevnt utover hudoverflaten.

[0108] Hudgjennomtrengningsforsøket ble tillatt å fortsette i 21 timer. Prøvene ble deretter innsamlet fra de

følgende kamrene etter 2, 6 og 21 t:

Stratum corneum ble innsamlet ved tapeavtrekking 10 ganger ved anvendelse av D-Squame®-tape (diameter 22 mm, CuDerm Corp., Dallas, Texas, USA). Hver tapestrimmel ble påført testområdet ved anvendelse av et standard trykk i 5 sekunder og fjernet fra testområdet i en forsiktig, kontinuerlig bevegelse. For hver gjentatte strimmel ble retningen på avtrekkingen variert. Den levedyktige epidermis og dermis ble deretter undersøkt fra huden på en lignende måte.

[0109] Prøvene (1 ml) av reseptorvæsken som var igjen i diffusjonscellen ble innsamlet og analysert.

[0110] Konsentrasjonen av calcipotriol i prøvene ble bestemt ved LC-massespektrometri.

[0111] Resultatene vises fra figur 3 og 4 nedenfor som viser mengden av henholdsvis calcipotriol og BDP, funnet i levedyktig hud (dermis og epidermis) og reseptorvæske i % påført dose 2, 6 og 21 timer etter påføring. Resultatene viser at påføring av sammensetning E gir en betydelig økning i hudgjennomtrenging av calcipotriol og BDP sammenlignet med Daivobet®-salven.

Eksempel 5

Biologisk aktivitet for sammensetningene

[0112] Som vist i figur 5 nedenfor er catelicidin et antimikrobisk peptid uttrykt i humane keratinocytter. Uttrykket for catelicidin er sterkt induert på infeksjon av huden eller brudd av hudbarrieren. I psoriasis uttrykkes nivået av catelicidin i lesjonshud til pasienter med psoriasis. Det er funnet at uttrykket av genet som koder for catelicidin kan indueres av vitamin D₃- eller vitamin D-analoger så som calcipotriol (jf. TT Wang et al, J. Immunol. 173(5), 2004, s. 2909-2912; J Schaubert et al., Immunology 118(4), 2006, s. 509-519; Schaubert and Gallo, J. Allergy Clin Immunol 122, 2008, s. 261-266; M. Peric et al., PloS One 4(7), 22. juli 2009, e6340) gjennom binding til vitaminD-reseptoren. Dette funnet er blitt benyttet til å utvikle en analyse der opptaket og den biologiske aktiviteten av calcipotriol i humane keratinocytter fra de testede sammensetningene har blitt bestemt ved måling av nivået av induksjon av genet som koder for catelicidin.

[0113] I analysen ble sammensetning E fremstilt som beskrevet i eksempel 2 ovenfor sprayet topisk tredoblet på rekonstruert human epidermis som består av normale humane keratinocytter dyrket i 12 dager på 0,5 cm² polykarbonatfiltere (tilgjengelig fra SkinEthic® Laboratories, Nice, Frankrike). Vevet ble behandlet i to dager etterfulgt av separasjon av epidermis fra polykarbonatfilteret og hurtigfrosset i flytende nitrogen. RNA var ekstrahert fra cellene og cDNA syntetisert ved konvensjonelle prosedyrer. Kvantitativ sanntids PCR (qPCR) ble deretter utført ved anvendelse av de følgende analysene fra Applied BioSystems: CAMP Hs0018038_m1 og GAPDH Hs99999905_m1. Uttrykksnivåene av catelicidin ble normalisert til GAPDH og en relativ kvantifisering ble utført som sammenligning med Daivobet®-salven.

[0114] Resultatene viser en 2,3 ganger økning i den biologiske aktiveringen av catelicidin relativt den oppnådd med Daivobet®-salven.

Eksempel 6

Kjemisk stabilitet av calcipotriol/BDP i nærværet av forskjellige indre lakker

[0115] Satser med sammensetning A fremstilt som beskrevet i eksempel 2 og plassert i aluminiumsprøytebeholdere tilveiebrakt med to forskjellige typer indre lakk, henholdsvis en epoksyfenolbasert lakk (Hoba 7940/7407) og en polyimidpolyamidbasert lakk (Hoba 8460), ble testet for kjemisk stabilitet av de aktive ingrediensene etter oppbevaring i 1 måned ved 40 °C ved å spraye prøver fra hver sats i et glass og utsette dem for HPLC ved prosedyren beskrevet i eksempel 3.

[0116] Resultatene er presentert i tabellen nedenfor

Sats #	Lakk	Innledende Calcipotriol (µg/g)	Calcipotriol1 m/40 °C (µg/g)	BDP (mg/g) innledende	BDP (mg/g) 1 m/40 °C
1	EP	48,7	24,5	0,626	0,606
2	PI-PA	50,8	48,6	0,632	0,623
3	EP	46,7	32,4	0,609	0,605
4	PI-PA	49,6	48,8	0,623	0,624
5	EP	48,4	23,5	0,610	0,603
6	PI-PA	50,2	48,7	0,627	0,625
7	EP	47,0	32,5	0,603	0,602
8	PI-PA	49,8	48,3	0,626	0,618
9	EP	47,8	27,6	0,611	0,602

10	PI-PA	49,3	48,1	0,619	0,617
11	EP	44,7	35,6	0,600	0,601
12	PI-PA	48,9	48,4	0,617	0,616
EP: epoksyfenolbasert lakk PI-PA: polyimid-polyamidbasert lakk					

[0117] Det vises fra tabellen at calcipotriol er uakseptabelt nedbrutt når en epoksyfenolbasert lakk anvendes som den indre lakken for sprøytebeholderen, mens den kjemiske stabiliteten er akseptabel i nærværet av en polyimidpolyamidbasert indre lakk. Den kjemiske stabiliteten for betametason dipropionat synes å være mye mindre påvirket av sammensetningen av disse indre lakkene. Det er antatt at nedbrytningen av calcipotriol vist i tabellen forårsakes av en eller flere syreagerende komponenter i den epoksyfenolbaserte HOBAs-7940/7407-lakken som kan lekkes fra lakken på grunn av løsningsmiddelprosessen for drivmiddelblandingen. Det antas for tiden at en slik komponent er kolofonium da det inkluderer en syregruppe.

Eksempel 7

Testing av løseligheten av vitamin-D-analoger og kortikosteroider i forskjellige drivmiddelblandinger

[0118] 100 ml glassflasker utstyrt med en ventil og aktuator ble fylt med sammensetninger som inneholdt API (10 mg med calcitriol, tacalcitol, maxacalcitol, 30 mg clobetasolpropionat, 60 mg betametason 17-valerat, hydrokortison-17-butytrat, 120 mg hydrokortisonvalerat eller 800 mg hydrokortison) og varierende mengder av DME og butan (46,7 ml butan, 6,7 ml DME og 40,0 ml butan eller 23,3 ml DME og 23,3 ml butan). Før prøvetaking ble flaskene ristet godt til innholdet synes å være homogent hvoretter flaskene ble forlatt natten over i mørket som resulterte i sedimentasjon av uløst API. Prøvene ble tatt fra toppen av sammensetningen gjennom et dypprør koplet til ventilen, ved å spraye prøven i et scintillasjonsglass. Det ble utøvet varsomhet var for ikke å riste flaskene under håndtering slik at den uløste API-en forble sedimentert i bunndelen av sammensetningen. API-en i glasset ble løst i løsningsmidlet for ekstrahering og fortynnet om nødvendig før injisering i HPLC.

[0119] Mengden med calcitriol, tacalcitol, maxacalcitol, betametason-17-valerat og klobetasolpropionat til stede i hver prøve ble bestemt ved HPLC under de følgende driftsforholdene:

Søyle: 4,6 x 150 mm Waters Sunfire C18. 3,5 µm kolonne
Mobil fase: Acetonitril - metanol - vann (20 : 50 : 30)
Strømning: 1,2 ml/min.
Deteksjon: PDA 210 nm - 350 nm
 Beregningen for betametason 17-valerat og clobetasolpropionat utføres ved 240 nm
 Beregning av vitamin-D-analoger utføres ved 260 nm
Søyleovn: 35 °C
Autoprøvetaker: 20 °C
Kjøretid: 40 min.
Injeksjon: Variabel ifølge standardkurven for hver API
Oppbevaringstid: 6,2 minutter (clobetasolpropionat)
 6,7 minutter (betametason-17-valerat)
 10,5 minutter (maxacalcitol)
 28,6 minutter (calcitriol)
 32,6 minutter (tacalcitol)

[0120] Mengden hydrokortison, hydrokortison-valerat og hydrokortison-17-butytrat til stede i hver prøve ble bestemt ved HPLC under de følgende driftsforholdene:

Søyle:	PhenomenexPrecolumn C184,0 mm x 2,0 mm eller tilsvarende Waters Sunfire C18 3,5 µm, 100 mm x 4,6 mm eller tilsvarende			
Mobil fase:	Eluent A: Tetrahydrofuran Eluent B: Water			
Gradient:	Tid (min.)	Eluent A (%)	Eluent B (%)	Kurve (Empower)
	0,0	23	77	-
	6,0	23	77	11
	15,5	50	50	6
	23,0	23	77	1
Strømning:	1.0 ml/min.			
Førsøylevolum:	Tilsvarende størrelsen av løkken			
Deteksjon:	UV-254 nm			
	PDA-detektor 220-320 nm			

Injeksjon:	Variabel ifølge standardkurven for hver API
Søyleovn:	40 °C
Auto prøvetaker:	Omgivelse
Kjøretid:	Minimum 4 ganger retensjonstiden for hydrokortison
Retensjonstid:	6,0 minutter (hydrokortison)
	12,7 minutter (hydrokortison-17-butytrat)
	14,5 minutter (hydrokortisonvalerat)

[0121] Resultatene er vist i tabell a og tabell b for henholdsvis vitaminD-analoger og kortikosteroider. Det fremgår av tabellene at løseligheten av vitamin-D-analoger og kortikosteroider øker ved å øke DME-mengden.

Tabell a: Løselighet av vitamin-D-analoger ved romtemperatur.
Verdiene er gjennomsnittlige verdier fra 2 målinger fra samme flaske.

DME i % totalt drivmiddel (vekt-%)	Løselighet (µg/g drivmiddel)		
	calcitriol	tacalcitol	maxacalcitol
0	14	24	32
16	>250	>250	>300
53	>250	>250	>300

Tabell b: Løselighet av kortikosteroider ved romtemperatur. Verdiene er gjennomsnittlige verdier fra 2 målinger fra samme flaske.

DME i % (vekt) totalt drivmiddel	Løselighet (µg/g drivmiddel)				
	Betametason-17-valerat	Klobetasolpropionat	Hydrokortison-17-butytrat	Hydrokortisonvalerat	Hydrokortison
0	3	5	3	9	5
16	73	133	68	154	8
53	>1900	>800	>1600	>3200	241

Eksempel 8

Kjemisk stabilitet av calcipotriol/BDP i nærværet av forskjellige pakningsmaterialer

[0122] For å kunne teste kompatibiliteten av sammensetningen med forskjellige pakningsmaterialer ble prøvene fremstilt med sammensetning E, se eksempel 2, fylt i aluminiumsspraybeholdere med en indre lakk av polyamid-polyimid og lukket med en ventilopp krøpnet til beholderkroppen. Til hver beholder ble 10 stykker eller en tilsvarende mengde med pakningstestmaterialer tilsatt til spraybeholderen og tillatt å nedsenkes i sammensetningen. Beholderne ble lagret ved 25 °C eller 40 °C og testet etter 1 og 3 måneder ved 40 °C, og etter 3 måneder ved 25 °C.

[0123] Etter oppbevaring ble sammensetningen sprayet i en glassflaske, og drivmidlene ble tillatt å fordampe i 2 dager. Den ikke-flyktige delen av sammensetningen ble analysert for calcipotriol, betametasondipropionat og deres relaterte organiske urenheter. Mengden calcipotriol ble bestemt ved HPLC etter væskeekstraksjon etterfulgt av en kontrollert isomerisering ved 50 °C. Metylttestosteron ble anvendt som den indre standarden. De følgende forholdene ble anvendt for HPLC-analysen:

Søyle: LiChrospher RP-18, 125 x 4 mm, 5 µm
Mobil fase: Acetonitril/metanol/0,01M (NH₄)₂PO₄ (20:50:30)
Strømning: 2,0 ml/min
Deteksjon: UV-264 nm
Injeksjon: 50 µl
Kjøretid: Omtrent 9 minutter

De organiske urenheterne relatert til calcipotriol ble bestemt ved HPLC etter væskeekstraksjon, ved bruk av de følgende forholdene:

Søyle: YMC ODS-AM, 150 x 4,6 mm, 3 µm

Mobil fase: Acetonitril/metanol/0,01M (NH₄)₂PO₄ (20:50:30)
Strømning: 1,0 ml/min
Deteksjon: UV-264 nm
Injeksjon: 500 µl
Kjøretid: 2 ganger oppbevaringstiden for calcipotriol

[0124] Mengden betametasondipropionat ble bestemt ved HPLC etter væskeekstraksjon, ved anvendelse av beklometasondipropionat som indre standard og de følgende HPLC-forholdene:

Søyle: Superspher RP-18, 75 x 4 mm, 4 µm
Mobil fase: Acetonitril/vann (50:55)
Strømning: 1,5 ml/min
Deteksjon: UV- 240 nm
Injeksjon: 20 µl
Kjøretid: Omtrent 9 minutter

[0125] De organiske urenheterne relatert til betametasondipropionat ble ekstrahert ved væskeekstraksjon og analysert ved HPLC ved anvendelse av de følgende forholdene:

Søyle: LiChrospher RP-18, 125 x 4 mm, 5 µm
Mobil fase: Acetonitril/0,05M (NH₄)₂PO₄ pH 7 (50:55)
Strømning: 2,0 ml/min
Deteksjon: UV-240 nm
Injeksjon: 20 µl
Kjøretid: Omtrent 20 minutter

[0126] Resultatene er presentert i tabellen nedenfor:

Pakningstype	Temp./mnd.	Calcipotriol (µg/g)	BDP (mg/g)	5,6-Trans-calcipotri (område-%)	24-Epi-calcipotriol (område-%)
Buna	40 °C/1m	40,2	0,557	4,3	0,9
	40 °C/3m	27,3	0,555	6,3	1,3
	25 °C/3m	42,5	0,559	2,6	0,8
Viton	40 °C/1m	48,9	0,610	0,4	0,6
	40 °C/3m	48,7	0,607	0,6	0,6
	25 °C/3m	49,8	0,607	0,2	0,5
NPR	40 °C/1m	44,1	0,554	0,3	4,7
	40 °C/3m	38,4	0,549	0,3	9,6
	25 °C/3m	46,6	0,535	0,1	2,9
EPDM	40 °C/1m	49,2	0,641	0,5	0,7
	40 °C/3m	47,6	0,611	1,0	0,9
	25 °C/3m	49,5	0,616	0,4	0,8

[0127] Buna og NPR er nitrilgummier, Viton er en fluorelastomer, og EPDM er en etylen-propylen-dienmonomergummi.

[0128] Dataene viste at to av pakningstypene, Buna og NPR, resulterte i nedbrytning av både calcipotriol og betametasondipropionat. Basert på denne kompatibilitetstesten ble det konkludert at disse to materialene ikke var egnet for anvendelse i kontakt med den testede sammensetningen. Viton- og EPDM-pakningene hadde ingen negativ innvirkning på stabiliteten av calcipotriol og betametasondipropionat og de anses derfor for å være nyttige som pakningsmaterialer for sammensetningen som ble testet.

Patentkrav

1. Sprøybar, lagringsstabil, i det vesentlige vannfri topisk sammensetning omfattende en terapeutisk effektiv mengde vitamin-D-derivat eller analog og en terapeutisk effektiv mengde av et kortikosteroid, vitamin-D-derivativet eller analogen og kortikosteroidet løses opp i et farmasøytisk akseptabelt drivmiddel valgt fra gruppen som består av dimetyleter, dietyleter og metyletyleter eller en drivmiddelblanding omfattende et første drivmiddel valgt fra gruppen som består av dimetyleter, dietyleter og metyletyleter og et andre drivmiddel valgt fra gruppen som består av C₃₋₅-alkaner, hydrofluoralkaner, hydrokloralkaner, fluoralkaner og klorfluoralkaner, idet sammensetningen er videre omfattende en farmasøytisk akseptabel lipidbærer løseliggjort eller suspendert i drivmidlet eller drivmiddelblandingen, Lipidbæreren omfattende ett eller flere lipider som ved påføring på huden og fordamping av drivmidlet danner et halvfast og okklusivt lag på påføringsstedet.

2. Sammensetning ifølge patentkrav 1, der vitamin-D-derivatet eller analogen velges fra gruppen som består av calcipotriol, calcitriol, tacalcitol, maxacalcitol, paricalcitol og alfacalcidol.

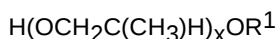
3. Sammensetning ifølge patentkrav 2, der vitamin-D-analogen er calcipotriol eller calcipotriolmonohydrat.

4. Sammensetning ifølge ett av patentkravene 1-3, der kortikosteroidet velges fra gruppen som består av betametason, budesonid, klobetasol, desoksimetason, diflucortolon, diflorason, flucinonid, fluocinolon, halcinonid, halobetasol, hydrokortison, mometason og triamcinolon eller en farmasøytisk akseptabel ester av disse.

5. Sammensetning ifølge patentkrav 4, der kortikosteroidesteren er betametasondipropionat, betametasonvalerat, clobetasolpropionat eller hydrokortisonacetat eller hydrokortisonbutyrat.

6. Sammensetning ifølge ett av patentkravene 1-5, videre omfattende et ikke-fordampende olje-ko-løsningsmiddel valgt fra minst en av de følgende løsningsmiddelklassene

(a) en forbindelse av generell formel I



der R¹ er rett eller forgrenet kjede C₁₋₂₀-alkyl, og x er et heltall på 2-60;

(b) en isopropylester av en rett eller forgrenet kjede C₁₀₋₁₈-alkan eller -alkensyre;

(c) en propylenglykoldiester av en C₈₋₁₄-alkan eller alkensyre;

(d) en rett eller forgrenet C₈₋₂₄-alkanol eller alkenol;

(e) høyt rensset vegetabilsk olje så som mediumkjedetriglyserider eller langkjedetriglyserider; og

(f) N-alkylpyrrolidon eller N-alkylpiperidon.

7. Sammensetning ifølge patentkrav 6, der forbindelsen av generell formel I er polyoksypropylen-15-stearyleter, polyoksypropylen-11-stearyleter, polyoksypropylen-14-butyleter, polyoksypropylen-10-cetyleter eller polyoksypropylen-3-myristyleter.

8. Sammensetning ifølge patentkrav 6, der isopropylesteren av en rett eller forgrenet kjede C₁₀₋₁₈-alkan- eller alkensyre er isopropylmyristat, isopropylpalmitat, isopropylisostearat, isopropyllinoleat eller isopropylmonooleat.

9. Sammensetning ifølge patentkrav 6, der propylenglykoldiesteren av en C₈₋₁₄-alkansyre er propylenglykoldipelargonat.

10. Sammensetning ifølge patentkrav 6, der den rette C₈₋₂₄-alkanol er kapryl-, lauryl-, cetyl-, stearyl-, oleyl-, linoleyl- eller myristylalkohol, eller der det forgrenede C₈₋₂₄-alkanolet er et forgrenet C₁₈₋₂₄-alkanol så som 2-oktyldodekanol.

11. Sammensetning ifølge patentkrav 6, der N-alkylpyrrolidonet er N-metylpyrrolidon.

12. Sammensetning ifølge ett av patentkravene 1-11, der drivmidlet er dimetyleter.

13. Sammensetning ifølge ett av patentkravene 1-11, der det første drivmidlet i drivmiddelblandingen er dimetyleter.

14. Sammensetning ifølge ett av patentkravene 1-13, der det andre drivmidlet i drivmiddelblandingen er et C₃₋₅-alkan, fortrinnsvis valgt fra gruppen som består av n-propan, isopropan, n-butan og isobutan.

- 15.** Sammensetning ifølge patentkrav 14, der C₃₋₅-alkanet er n-butan og/eller isobutan.
- 16.** Sammensetning ifølge patentkrav 15, der forholdet mellom n-butan og/eller isobutan til dimetyleter er i området på 6:1-0:1 v/v, så som 5:1-1:2, 4:1-1:1, 4:2-1:1, 4:2-4:3 eller 4:2-1:1.
- 17.** Sammensetning ifølge patentkrav 1, omfattende
- (a) 0,00001-0,05vekt-% av vitamin-D-derivativet eller analogen,
 - (b) 0,0005-1vekt-% av kortikosteroidet,
 - (c) 5-55vekt-% av lipidbæreren, og
 - (d) 45-95vekt-% av drivmidlet eller drivmiddelblandingen.
- 18.** Sammensetning ifølge patentkrav 17 omfattende 10-50 vekt-%, 15-45 vekt-% eller 20-40 vekt-% av lipidbæreren.
- 19.** Sammensetning ifølge patentkrav 17-18 omfattende 50-90 vekt-%, eller 55-70 vekt-% av drivmidlet eller drivmiddelblandingen.
- 20.** Sammensetning ifølge ett av patentkravene 17-19, videre omfattende 0,1-10 vekt-% av det oljete oppløsningsmidlet ifølge patentkrav 6, så som 0,5-3vekt-%, 1-2,5vekt-% eller 1,5-2vekt-% av det oljete oppløsningsmidlet.
- 21.** Sammensetning ifølge hvilket som helst av patentkravene 1-20, der lipidbæreren omfatter minst et parafin valgt fra parafiner som består av hydrokarboner med kjedelengder fra C₅ til C₆₀, kjedelengdene har toppe ved C₁₄₋₁₆, C₁₈₋₂₂, C₂₀₋₂₂, C₂₀₋₂₆, C₂₈₋₄₀ og C₄₀₋₄₄ (som bestemt av gasskromatografi), eller et lipofilt viskositetsøkende stoff i stand til å gi lipidbæreren egenskapen for å danne et halvfast eller okklusivt lag på huden ved påføring og fordampning av drivmidlet, idet det viskositetsøkende midlet velges fra en gruppe som består av mikrokrySTALLinsk voks, silikonvoks og hydrogenert ricinusolje, eller blandinger av disse eller et isoparafin så som isoheksadekan.
- 22.** Trykksatt beholder tilpasset for å dispensere en topisk sammensetning på et berørt hudområde, idet beholderen inkluderer en beholderkropp omfattende en sammensetning ifølge patentkravene 1-21, og en ventilmontering inkludert en aktuator for å utløse sammensetningen som en spray.
- 23.** Beholder ifølge patentkrav 22, der ventilmonteringen inneholder minst en åpning med en diameter på 0,05-1 mm.
- 24.** Beholder ifølge patentkrav 22, der aktuatoren tilveiebringes med en åpning med en diameter på 0,3-1,5 mm.
- 25.** Sammensetning ifølge ett av patentkravene 1-21 for anvendelse i behandling av hudsykdommer eller -tilstander valgt fra gruppen som består av psoriasis, pustulosis palmoplantaris, iktyose, dermatitt, rosacea og akne.

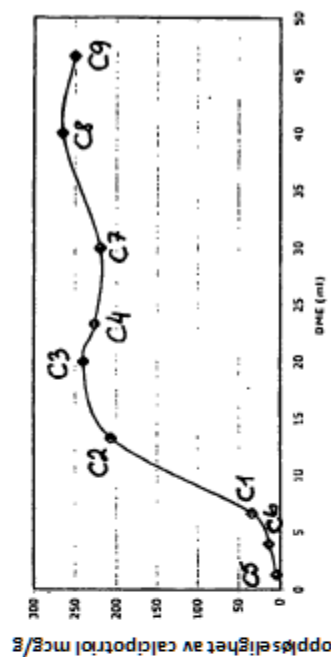


Fig. 1a

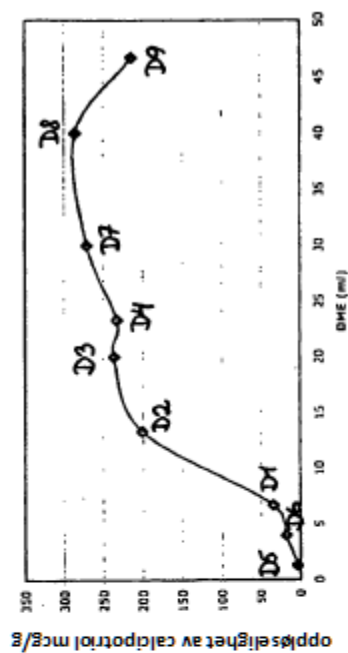


Fig. 1b

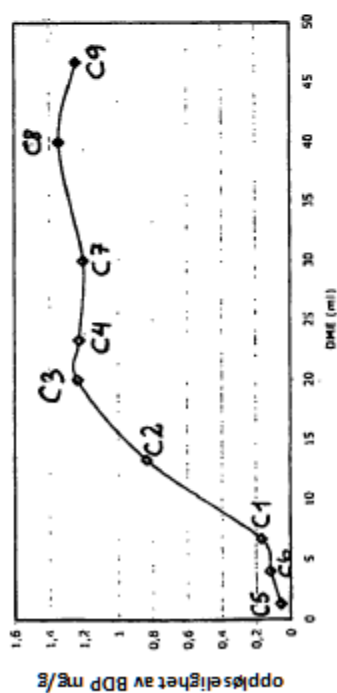


Fig. 2a

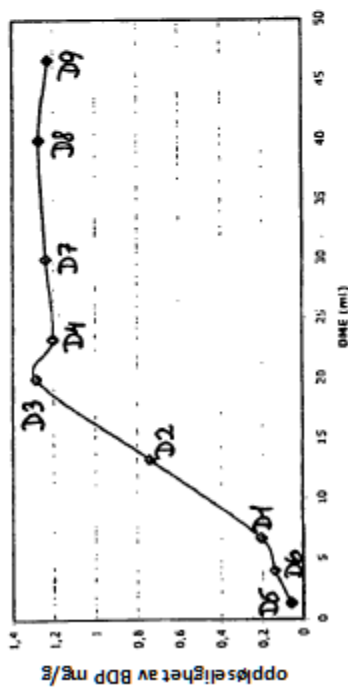


Fig. 2b

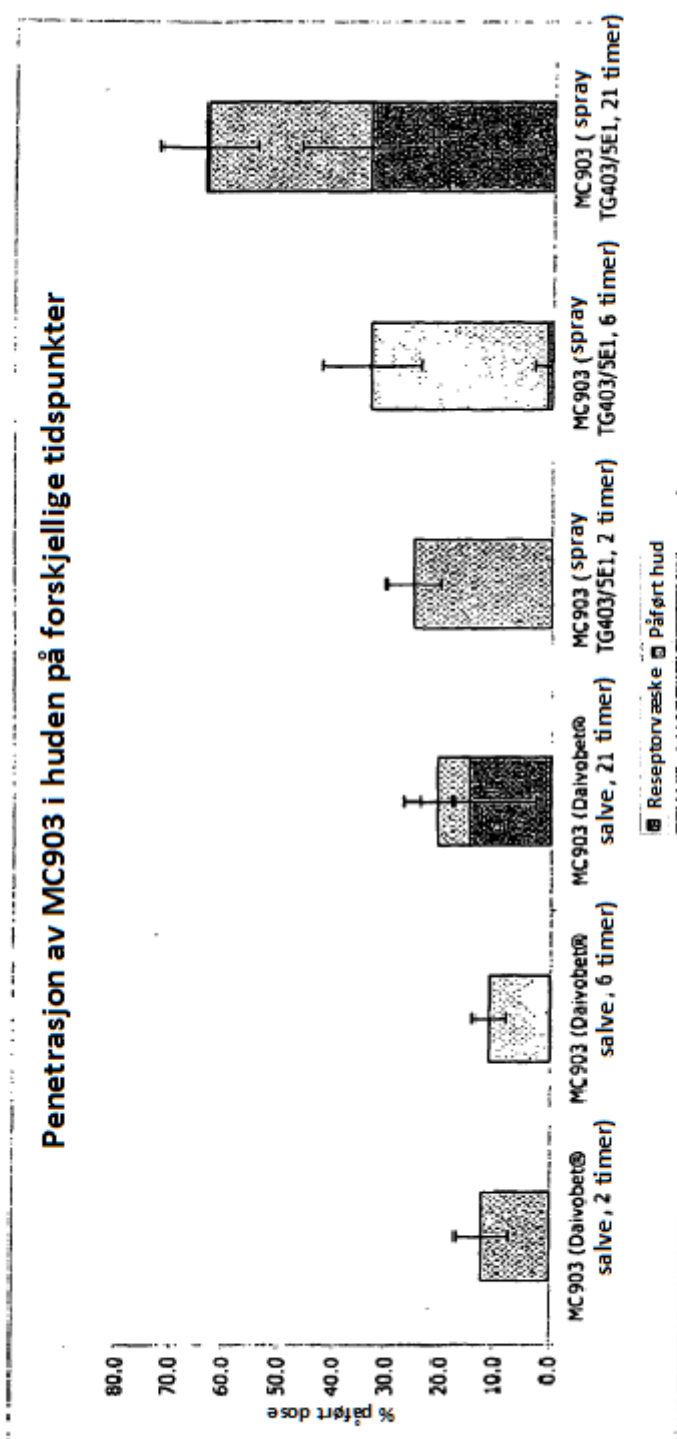


Fig. 3

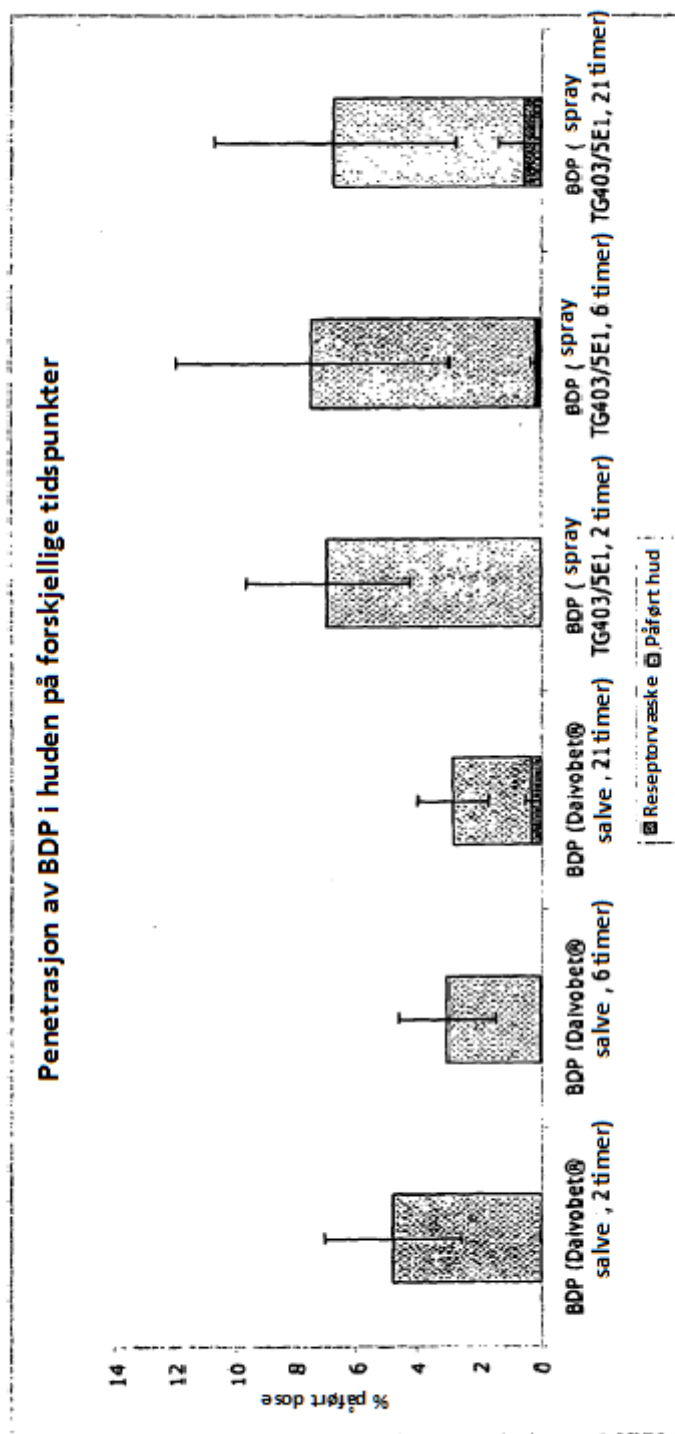


Fig. 4

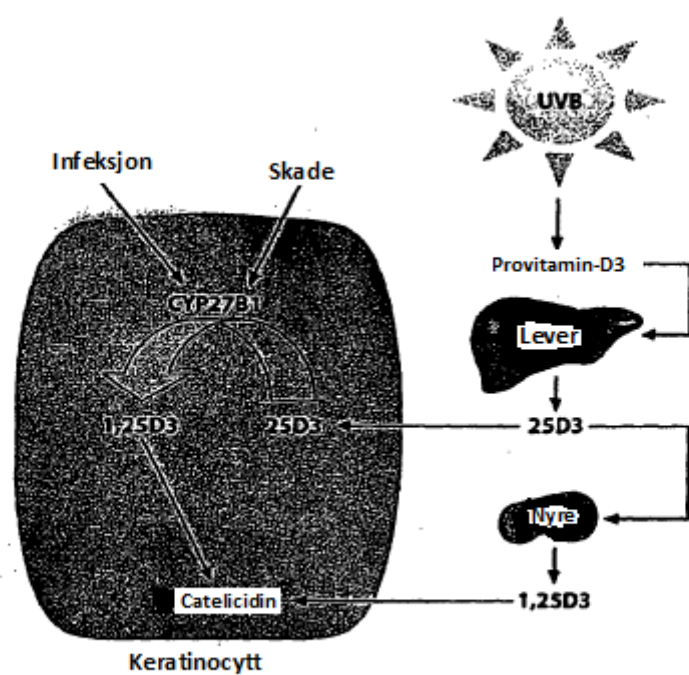


Fig. 5

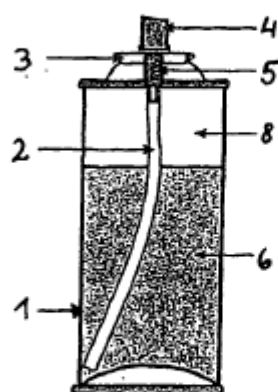


Fig. 6a

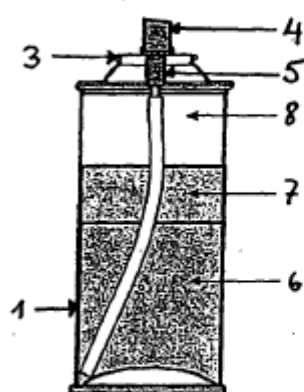


Fig. 6b

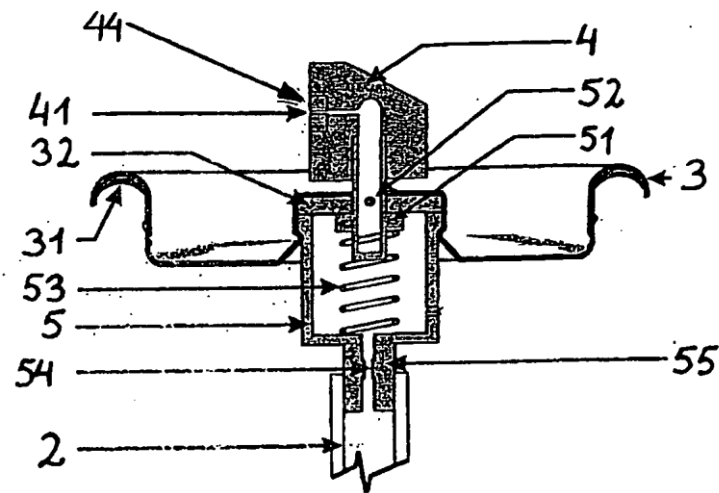


Fig. 7