

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

290 165

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 2000 - 1920

(22) Přihlášeno: 25.11.1998

(30) Právo přednosti:
25.11.1997 EP 1997/97203681

(40) Zveřejněno: 11.04.2001
(Věstník č. 4/2001)

(47) Uděleno: 10.04.2002

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 12.06.2002
(Věstník č. 6/2002)

(86) PCT číslo: PCT/EP98/07759

(87) PCT číslo zveřejnění: WO 99/26617

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl.⁷:

A 61 K 31/191

A 61 K 31/045

A 61 K 9/06

A 61 P 17/12

A 61 P 17/06

(73) Majitel patentu:

YAMANOUCHI EUROPE B. V., Leiderdorp,
NL;

(72) Původce vynálezu:

Gánemo Agneta, Munka Ljungby, SE;

(74) Zástupce:

Matějka Jan JUDr., Národní 32, Praha 1, 11000;

(54) Název vynálezu:

**Léčivo pro léčbu hyperkeratózních kožních
onemocnění**

(57) Anotace:

Použití kompozic obsahujících směs diolu a alfa-
hydroxykyseliny v semiokluzivním vehikulu pro topickou
léčbu hyperkeratózních kožních onemocnění.

CZ 290165 B6

Léčivo pro léčbu hyperkeratózních kožních onemocnění

Oblast techniky

5

Vynález se týká použití kombinace diolu a alfa-hydroxykyseliny při topické léčbě hyperkeratózních kožních onemocnění.

10 Dosavadní stav techniky

Chronická hyperkeratózní onemocnění kůže jsou charakteristická poruchou keratinizačního procesu a mimo jiné zahrnují další onemocnění, jakými jsou např. psoriáza, hyperkeratózní ekzém a ichtyóza.

15

Psoriáza je charakteristická začervenalými šupinkovými kožními lézemi. Toto onemocnění má zpravidla chronický průběh. Topická činidla navržená pro léčbu těchto onemocnění jsou zpravidla mazlavá a/nebo barvicí, např. dithranol a dehet. Omezením přípravků na bázi steroidů, které jsou jinak kosmeticky atraktivní, jsou jejich vedlejší účinky. Zvláštějící přípravky obsahující např. kyselinu salicylovou a močovinu v krémovém nebo masťovém základu mají určitý obrušující účinek, ale samostatně nejsou dostatečně účinné.

20

Hyperkeratózní ekzém je charakteristický zeslabenou olupující se kůží a častými prasklinami.

25

Lamelární ichtyóza je vzácná kongenitální genodermatóza charakteristická generalizovanou hyperkeratózní intenzivní suchostí kůže a v extrémních případech velikými šupinami (H. Traupe (1989) The ichthyoses: A guide to clinical diagnosis, genetic counseling and therapy, 1. vydání. Springer Verlag, Berlín). Ačkoliv toto onemocnění zpravidla není životu nebezpečné, může být velmi zohavující a může člověka trpícího tímto onemocněním po celý život silně stresovat. Léčení lamelární ichtyózy zahrnuje orální aplikaci derivátů vitamínu A (retinoidů) v kombinaci s adjuvansy používanými u léčiv určených pro topické podání s různými zvláštějícími formulacemi, např. močovinou, propylenglykolem a alfa-hydroxykyselinami (AHA). Nicméně výsledky jsou stejně jako v případě ostatních hyperkeratózních kožních onemocnění nedostatečné a spojené s vedlejšími účinky.

30

35

E. J. Van Scott a kol. (1974) jako první popsal v Arch. Dermatol. 110: 586-590 použití alfa-hydroxykyselin proti ichtyózním stavům. E. J. Van Scott a kol. (1984) popisuje v J. Am. Acad. Dermatol., 11: 867-879 keratolytický gel (5 až 10 % alfa-hydroxykyseliny ve vehikulu tvořeném vodou, ethanolem a propylenglykolem (4:4:2), který upadl v zapomnění, protože byl dráždivý a nebyl tedy vhodný pro použití na celé tělo.

40

Kompozice popsané v EP 0292 495 jsou v podstatě tvořeny směsí propylenglykolu, močoviny a případně kyseliny mléčné. Dokument uvádí, že tyto kompozice mají příznivý účinek na hyperkeratózní kožní onemocnění. Ale v praxi je jednoduchá aplikace uvedené směsi velmi obtížná. Tato směs je tekutá a pomalu schne (odpařuje se) a proto je nezbytné při její aplikaci použít náplastí a/nebo obvazů. Tento postup se zdá být pro běžné použití příliš nepohodlný. Kromě toho se mohou vzhledem k vysokým koncentracím propylenglykolu (40 až 80 %) a močoviny (5 až 20 %) vyskytovat vedlejší účinky, například podráždění, které v případě přípravků určených pro dlouhodobou denní aplikaci rovněž představují vážný nedostatek.

45

50

Patent US 4 105 783 popisuje kompozice, které obsahují 1 až 20 % produktu připraveného reakcí jedné nebo více alfa nebo beta-hydroxykyselin a báze zvolené ze skupiny sestávající z hydroxidu amonného a organického alkylaminu ve vodném nebo alkoholovém vodném roztoku, a které jsou určeny pro topický způsob léčby onemocnění suché kůže, například psoriázy a ichtyózy. Tyto

báze jsou úspěšně používány pro zvýšení pH hodnoty kompozic obsahujících hydroxykyseliny bez toho, že by došlo k omezení terapeutické účinnosti účinných složek, přičemž zvýšení pH hodnoty snižuje dráždivé účinky na pokožku. Uvádí se sice, že reakční produkty, viz například takto vytvořené amonné soli a amidy, nevyžadují izolační procesy a mohou být zabudovány do terapeutické kompozice přímo, nicméně uznávání výrobci a klinická praxe v současnosti vyžadují pečlivé kvalitativní a kvantitativní hodnocení účinné složky a extenzivní farmakologické a toxikologické testy takto vytvořených reakčních produktů.

Stále tedy existuje poptávka po účinném produktu na bázi známých a definovaných účinných složek, které by mohly být topicky aplikovány na hyperkeratózní kůži bez toho, že by způsobovaly vážnější vedlejší účinky, například podráždění.

Podstata vynálezu

Cílem vynálezu je poskytnout použití kompozici obsahujících kombinaci diolu a alfa-hydroxykyseliny ve vehikulu, které má semiokluzivní vlastnosti, při topické léčbě hyperkeratózních kožních onemocnění.

Nyní se ukázalo, že kompozice obsahující kombinaci diolu a alfa-hydroxykyseliny v semiokluzivním vehikulu určeném pro topickou aplikaci na kůži pacientů trpících hyperkeratózním kožním onemocněním jsou účinné a vykazují významnou redukci vedlejších účinků, například podráždění, v porovnání s kompozicemi, které obsahují stejné množství diolu a alfa-hydroxykyseliny v neokluzivním vehikulu, například v gelu. Kromě toho vykazují kompozice podle vynálezu podstatně vyšší účinnost než kompozice, které obsahují diol nebo alfa-hydroxykyselinu ve stejném množství.

Příklady diolů, které lze použít, jsou propylenglykol, butylenglykol, pentandiol a hexylenglykol. Výhodnými glykoly jsou propylenglykol a hexylenglykol, které lze použít v až 40 % koncentraci a výhodně v 10 % až 20 % koncentraci.

Příklady alfa-hydroxykyselin nebo jejich derivátů jsou kyselina mléčná, kyselina citrónová, kyselina glykolová, kyselina glukuronová, kyselina galakturonová, kyselina pyrohroznová, atd., nicméně výhodnou kyselinou pro použití je kyselina mléčná. Alfa-hydroxykyselinu lze použít v množství maximálně 10 %, ale výhodněji se používá v množství maximálně 5 %.

Semiokluzivní vehikula, která mohou být použita, jsou charakteristická tím, že v in vitro a v in vivo testech vykazují okluzivní aktivitu, která je nižší než aktivita bílého měkkého parafínu, který je považován za okluzivní vehikulum. Spodní limit pro okluzivní aktivitu je určen hodnotami, které se získají pro přípravky známé jako neokluzivní. Například v in vivo testu, popsáném v příkladu 7, jsou přípravky mající okluzivní faktor nižší než přibližně 70 považovány za neokluzivní přípravky. Příslušný in vivo test, ve kterém se účinnost topických přípravků hodnotí na regeneraci bariérové funkce nemocné kůže, je popsán v příkladu 8. Příkladem takových okluzivních vehikul jsou mastné krémy, které obsahují určité množství okluzivních tuků, například bílý měkký parafín, nebo krémy, které obsahují vodnou suspenzi nanočástic tuhých lipidů, například suspenze, ve kterých je tuhým lipidem tvrdý parafín, který má teplotu tání 54 až 57 °C.

Kombinace pouze 5 % kyseliny mléčné a 20 % propylenglykolu v mastném krémovém základu je většinou pacientů dobře přijímána a poskytuje mnohem účinnější a méně dráždivou terapii než monoterapie prováděné pomocí jedné z těchto dvou sloučenin, a to i ve stejné, nebo i dokonce dvojnásobné koncentraci. Překvapivě silný účinek směsi diolu a alfa-hydroxykyseliny v semiokluzivním vehikulu vede k závěru, že složky působí při reverzi hyperkeratózy synergicky.

Kompozice podle vynálezu lze použít v několika stádiích léčení hyperkeratózních kožních onemocnění. Při předběžném ošetření psoriatických plaků, které se provádí před zahájením léčby, například pomocí kortikosteroidů, se ukázaly kompozice podle vynálezu stejně dobré jako standardní produkt, který obsahoval 5 % kyseliny salicylové v bílém měkkém parafínu. Nicméně kosmetické vlastnosti kompozic podle vynálezu byly pacienty posuzovány jako lepší, v porovnání se standardním produktem. Léčení lamelární ichthyózy zpravidla spočívá v systemické terapii za použití retinoidů, která se kombinuje s topickým ošetřením pomocí adjuvansů. Kompozice podle vynálezu mohou být výhodně použity jako adjuvans při tomto topickém ošetření. U méně závažných hyperkeratózních kožních onemocnění mohou být kompozice podle vynálezu použity bez systemické terapie.

Následující příklady mají pouze ilustrativní charakter a nikterak neomezuji rozsah vynálezu, který je jednoznačně vymezen přiloženými patentovými nároky.

Příklady použití vynálezu

Příklad 1

Kyselina mléčná	5 %
Propylenglykol	20 %
Mastný krémový základ*	75 %

* Mastný krémový základ sestává ze 3 % polyoxyethylen 1000 monocetyleru (Cetomacrogol 1000), 6 % cetostearylalkoholu, 18 % kapalného parafínu, 42 % bílého měkkého parafínu, konzervačních látek dle potřeby, pufrů dle potřeby a vody do 100 %.

Příklad 2

Kyselina mléčná	5 %
Propylenglykol	20 %
Suspenze nanočástic*	75 %

* Suspenze nanočástic sestává ze 30 % tuhého parafínu (t.t. 54 až 57°), 5 % polyoxyethylen 1000 monocetyleru a 65 % vody.

Příklad 3

Kyselina mléčná	5 %
Propylenglykol	20 %
Krém nanočástic*	75 %

* Krém nanočástic sestává ze 2 % cetyl dimethikonkopolyolu, 10 % isopropylmyristátu, 16,67 % cyklomethikonu, 0,33 % chloridu sodného, 10 % tuhého parafínu, 1,67 % polyoxyethylen 1000 monocetyleru, pufrů dle potřeby, konzervačních látek dle potřeby a vody do 100 %.

Příklad 4

	Kyselina mléčná	5 %
5	Propylenglykol	20 %
	Krém*	65 %

* Krém sestává ze 32,5 % cetostearylalkoholu, 5 % polyoxyethylen 1000 monocetyleru a 62,5 % vody.

10

Příklad 5

	Kyselina mléčná	5 %
15	Propylenglykol	20 %
	Suspenze nanočástic/krém (2,5/1)*	65 %

* Vehikulum sestává ze směsi suspenze nanočástic z příkladu 2 a krému z příkladu 4.

20

Příklad 6

Pro testy bylo vybráno deset pacientů, kteří s léčbou souhlasili (7 žen ve věku 2 až 38 let), trpících vážnou lamelární ichtyózou, přičemž dvě z těchto pacientek zahájily orální léčbu acitretinem (50 mg/den až 75 mg/den). Pacienti byli instruováni tak, aby si aplikovali formulaci z příkladu 1 dvakrát denně na nohy a neaplikovali žádná další topická léčiva. Znamky šupinatění, hyperkeratózy a xerózy se samostatně hodnotily na stupnici od 0 (příznaky nejsou přítomny) do 4 (příznaky jsou přítomny ve velkém rozsahu) a souhrnné hodnocení těchto příznaků (maximálně 12) se u každého pacienta stanovilo před a po změně terapie. Použití formulace z příkladu 1 vedlo již po jednom měsíci ke snížení průměrného celkového hodnocení z $9,6 \pm 2,2$ na $3,5 \pm 2,3$ ($p < 0,001$; t-test párů). Všichni pacienti již po několika dnech léčby zaznamenali zvýšené odlupování šupin a do jednoho až dvou týdnů se objevila mnohem hladší a téměř normálně vyhlížející pokožka. Devět pacientů hodnotilo účinek jako "lepší než účinky dosažené kdykoliv předtím" a později se rozhodlo léčbu rozšířit na zbytek těla se stejně dobrými výsledky. Jedna pacientka mohla snížit svou denní dávku acitretinu ze 75 na 25 mg bez toho, že by se stav pokožky zhoršil. U některých pacientů se po aplikaci krému projevilo přechodné podráždění kůže. Žádné další vedlejší účinky nebyly zaznamenány.

40 Příklad 7

Pro test se použila kádinka o průměru 5,5 cm a výšce 7 cm, kterou bylo možné uzavřít standardním laboratorním filtračním papírem (TVN, produkt společnosti Schut, Holandsko, povrchová plocha 23,8 cm²). Při testu se do kádinky umístilo 50 g destilované vody a kádinka se uzavřela filtračním papírem, na jehož horní povrch se rovnoměrně rozprostřelo 200 mg testovaného přípravku. Uzavřená nádoba se umístila na 72 hodin do pece vyhřáté na 33 °C, ve které se udržovala 58 % relativní vlhkost. Všechny ostatní podmínky zůstaly zachovány. Hmotnostní ztráta vody z nádoby (vodní tok) po 72 hodinách závisela výlučně na okluzivitě testovaného přípravku.

50

Okluzivní faktor F testovaného přípravku se vypočetl podle rovnice:

$$F = 100 \{ (A-B) / A \},$$

ve které A znamená vodní tok procházející nezakrytým filtrem a B znamená vodní tok prudící filtrem, pokud je zakryt testovaným přípravkem.

- 5 Všechny přípravky se testovaly třikrát a maximální odchylka mezi výsledky získanými pro jeden přípravek byla 10 %. Následující tabulka uvádí zjištěné průměry okluzivních faktorů F.

Vehikulum z příkladu	Okluzivní faktor F
1	91,7
2	78,5
4	73,0
5	87,0

10 Příklad 8

Pacientky (8) hospitalizované s chronickým vrozeným ekzémem byly zahrnuty do studie hodnotící účinnost různých topických přípravků při regeneraci bariérové funkce kůže na základě měření transepidermální ztráty vody. Pro studii se použil ohybač pravého předloktí. Posuzovaná místa (plocha ve vzdálenosti přibližně 5 cm od zápěstí k lokti) se klasifikovala jako lehce, středně nebo vážně postižená. Pacientky nemohly 24 hodin před zahájením studie použít žádný topický lék. Experimenty se prováděly v samostatném pokoji při konstantní vlhkosti a teplotě. Tyto parametry se před zahájením experimentu zkontrolovaly. Alespoň 10 minut před zahájením měření pacientky seděly v klidu. K měření se použil přístroj Servo Med EP1 Evaporimeter (Servo Med. Stockholm. Švédsko), kalibrovaný podle instrukcí výrobců.

Na předloktí každé pacientky bylo vyznačeno šest ploch, přibližně o rozměrech 3 x 3 cm, a na tyto vyznačené plochy se aplikovalo 0,5 ml přípravků. U všech pacientek se přípravky aplikovaly na stejnou plochu. Po půlminutovém masírování bříškem prstu a po uplynutí dvouminutové časové periody se přípravky odstranily pomocí dřevěné špachtle a lehce setřely kouskem ubrousku. Šestá plocha se nechala neošetřená a poskytla kontrolu měření. Před aplikací jednotlivých přípravků se na každé ploše určily počáteční hodnoty transepidermální ztráty vody ($t = 0$ hodnoty). Označené plochy se měřily 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 6 a 8 hodin po ošetření. Všechna měření se prováděla třikrát.

Výsledky ukázaly, že bílý měkký parafín poskytuje vždy nejlepší přípravek, pokud se hodnotí transepidermální ztráta vody, a může být považován za okluzivní přípravek. Vehikulum z příkladu 1 poskytuje nižší normalizaci bariérové funkce kůže než bílý měkký parafín, nicméně přípravek lze považovat za semiokluzivní.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Použití kombinace diolu a alfa-hydroxykyseliny ve vehikulu pro přípravu léčiva určeného pro topickou léčbu hyperkeratózních kožních onemocnění, při kterém má vehikulum semiokluzivní vlastnosti.

Konec dokumentu