

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
KØBENHAVN

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 152663 B



(21) Patentansøgning nr.: 1862/78

(51) Int.Cl.⁴ A 61 K 9/06
A 61 K 47/00

(22) Indleveringsdag: 28 apr 1978

(41) Alm. tilgængelig: 07 jan 1979

(44) Fremlagt: 11 apr 1988

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 06 jul 1977 GB 28410/77

(71) Ansøger: *DRYTHANOL LIMITED; 16; Wimpole Street; London; W.1., GB

(72) Opfinder: Hyman *Yarrow; GB, Martin *Whitefield; GB

(74) Fuldmægtig: Ingeniørfirmaet Budde, Schou & Co.

(54) Fremgangsmåde til fremstilling af et præparat til topisk anvendelse ved behandling af psoriasis og indeholdende dithranol og en grundsubstans derfor

(56) Fremdragne publikationer

DK 152663 B

0

Den foreliggende opfindelse angår en fremgangsmåde til fremstilling af et præparat til topisk anvendelse ved behandling af psoriasis og indeholdende dithranol og en grundsubstans derfor.

5

Opfindelsen angår endvidere en grundsubstans til anvendelse ved den her omhandlede fremgangsmåde.

Dithranol (1,8,9-trihydroxyanthracen) anvendes ved topisk behandling af psoriasis og er en af de få effektive behandlinger, der er tilgængelige for denne tilstand. Den er imidlertid behæftet med to alvorlige ulemper: (1) Den er yderst irriterende for hud, der ikke er angrebet af psoriasis, og skal derfor påføres med betydelig omhu og sædvanligvis under lægekontrol. (2) Den oxideres let til brune eller sorte produkter og har en kraftig pletvirkning på klæ-

10 der og normal hud.

Hidtil er dithranol blevet dispergeret som en pasta i Lassars pasta (hvid, blød paraffin indeholdende 24% zinkoxid og 2% salicylsyre), i gul, blød paraffin eller i emulgeringssalve. Salicylsyren i Lassars pasta beskytter på

15 tilfredsstillende måde dithranol mod oxidation fra atmosfærens oxygen i korte perioder, men ikke ved langvarig opbevaring, på grund af tilstedeværelsen af zinkoxidet. De andre formuleringer er endnu mindre stabile. Endvidere udspre-

20 des de fleste formuleringer let fra psoriasis-området til den omgivende hud, som dernæst bliver meget irriteret og plettet, og til klæderne.

Den foreliggende opfindelse tilvejebringer en fremgangsmåde til fremstilling af et dithranolholdigt præparat, der kun udspre-

25 des lidt eller slet ikke efter påføring på et psoriasis-område, og som har en stærkt formindsket tendens til at plette klæder og sengetøj efter påsmøring. Det fremstillede præparat er endvidere relativ let at påføre, endog for ikke-fagfolk.

Den her omhandlede fremgangsmåde er ejendommelig

35 ved, at 0,01 - 1,0% dithranol blandes med 0,05 - 5,0%, fortrinsvis 0,1 - 1,0%, af en sur, vand-opløselig og olie-uop-

0 løselig antioxidant eller af en kombination af en vand-op-
løselig, olie-uopløselig syre og antioxidant, 20 - 60%
vaseline (dvs. blød paraffin som i den naturlige, gule,
bløde paraffin eller blegede, hvide, bløde paraffin fra British
5 Pharmacopoea) alene eller i blanding med en udsprede-
lig, syntetisk carbonhydridkautsjuk, hvori dithranol er opløse-
lig, 25 - 60% vand, hvori den sure antioxidant eller sy-
ren og antioxidant er opløst, og 5 - 20% emulgeringsmid-
del til at bevare vaselinen som en stabil emulsion i van-
10 det, hvorhos procentangivelserne er vægtprocent, baseret
på den totale vægt af præparatet.

Den her omhandlede grundsubstans til anvendelse
ved den her omhandlede fremgangsmåde er ejendommelig ved,
at den omfatter 0,05 - 5% af en sur, vand-opløselig og
15 olie-uopløselig antioxidant eller af en kombination af en
vand-opløselig, olie-uopløselig syre og en vand-opløselig,
olie-uopløselig antioxidant, 20 - 60% vaseline alene eller
i blanding med en udsprede-
lig, syntetisk carbonhydridkaut-
sjuk, i hvilke dithranol er opløselig, 25 - 60% vand, hvori
20 den sure antioxidant eller syren og antioxidant er op-
løst, og 5 - 20% emulgeringsmiddel til at bevare vaselinen
som en stabil emulsion i vandet, hvorhos procentangivelser-
ne er vægtprocent, baseret på den totale vægt af præparatet
fremstillet ved fremgangsmåden.

25 Selv om dithranol udøver sin optimale terapeutis-
ke virkning i alkaliske eller neutrale medier, forringes
den hurtigt under disse betingelser på grund af atmosfærisk
oxidation, og derfor holdes den vandige, kontinuerlige fase
i de ifølge opfindelsen fremstillede præparater i sur til-
30 stand ved inkorporering af en vand-opløselig syre. Syren
skal selvfølgelig være fysiologisk uskadelig og skal forbli-
ve praktisk taget fuldstændigt i præparatets vandige fase.
Citronsyre er en egnet syre. Antioxidanten er vand-opløse-
lig og kan være forskellig fra syren. Det foretrækkes imid-
35 lertid at anvende en forbindelse, som både er en syre og en
antioxidant. Ascorbinsyre og natriummetabisulfit er eksemp-

0

ler på sådanne forbindelser, og anvendelsen af ascorbin-
syre foretrækkes. Kombinationen af at holde den vandige
fase i sur tilstand og også at inkorporere en antioxidant
i præparatet fører til en høj stabiliseringsgrad for di-
5 thranolen. Eftersom syren er praktisk taget uopløselig i
vaselinen, hvori dithranolen er opløst, bliver syren end-
videre, efter at præparatet er blevet påført psoriasis-
området, og vandet er fordampet, effektivt adskilt fra
dithranolen, og den interfererer ikke med virkningen af
10 sidstnævnte, der ikke længere er i sure omgivelser.

Som angivet ovenfor skal dithranolen være fuld-
stændig opløst i vaselinen. Hvis det er ønskeligt at in-
korporere en koncentration af dithranol på over 0,25% i
hvid eller gul, blød paraffin BP, kan dithranolens opløse-
15 lighed i oliefasen forøges ved tilsætning til sidstnævnte
af en mængde, sædvanligvis op til 25%, baseret på den to-
tale vægt af præparatet, af en udspredeilig, syntetisk car-
bonhydridkautsjuk, fortrinsvis et polybuten med en mole-
kylvægt på 2000 - 3000, f.eks. et polybuten med en mole-
20 kylvægt på ca. 2450 og en kinematisk viskositet på 195.000
cSt ved 37,8°C, til frembringelse af en blanding, hvori
dithranolen er fuldstændigt opløst. Tilsætningen af et
sådant materiale til præparatet begrænser endvidere ikke
blot præparatets udflydning på huden, men efter indgnid-
25 ning efterlader det en klæbrig overflade, der er umobil
og kan dækkes med et lag af talkum til dannelse af en tør
film og på denne måde forhindre tilsmudsning af sengetøj
og klæder.

Emulgeringsmidlet tjener til at bevare vaselinen
30 eller blandingen indeholdende denne, hvori dithranolen er
opløst, som en diskontinuerlig fase i den sure, vandige
fase. Egnede emulgeringsmidler, der selvfølgelig skal være
stabile i nærværelse af dithranol og syre og være fysiolo-
gisk uskadelige, er kommercielt tilgængelige. Et emulge-
35 ringsmiddel, der består af en blanding af en langkædet fedt-
alkohol og et ikke-ionisk overfladeaktivt middel i vægt-

0

forholdene fra 70:30 til 90:10, kan hensigtsmæssigt anvendes. Et egnet kommericielt tilgængeligt materiale er "Cetomacrogol[®]1000", der indeholder 80% cetostearylalkohol og 20% polyethylenglycol-1000-monocetyleter, og "Lanbri-
5 tol wax N21" (acetyleret lanolin).

Det er almindeligvis ønskeligt at inkorporere et konserveringsmiddel i præparatet, f.eks. chlorcresol, i en koncentration på 0,05 - 0,2 vægtprocent.

Præparatet kan fremstilles ved konventionel teknik. Dithranolen kan således blandes med den hvide, bløde paraffin eller en anden vaseline og polybutenet (hvis dette anvendes) og opløses deri. Ascorbinsyren eller en anden syre og antioxidant opløses i vandet, der er blevet kogt til fjernelse af oxygen. Disse to blandes dernæst i nærvæ-
15 relse af emulgeringsmidlet, og det hele emulgeres til frembringelse af en stabil emulsion.

De ved den her omhandlede fremgangsmåde fremstillede præparater kan let udsprede på grund af det vand, de indeholder. De kan deles i to slags: (1) Præparater, hvori
20 der er inkorporeret et polybuten som beskrevet ovenfor, hvor vandet efter påføring af præparatet fordamper eller absorberes sammen med noget af vaselinen, hvorved der efterlades en viskos, klæbrig film af polybutenet, der kan dækkes med talkum til frembringelse af en tør, ikke-plet-
25 tende film, der forhindrer tilsmudsning af klæder og sengetøj. Denne type præparat er særlig nyttig, når der anvendes højere koncentrationer af dithranol. (2) Præparater, der ikke indeholder polybuten, og som kan gnides ind i huden som en dagcreme, der kun efterlader en ringe eller
30 slet ingen overfladefilm, hvorved pletning af klæder og sengetøj undgås. Sidstnævnte type præparat kan indeholde meget lave koncentrationer af dithranol, dvs. 0,01 - 0,05 vægtprocent. Sådanne lave koncentrationer har vist sig at være effektive, hvis præparaterne anvendes tilstrækkeligt
35 længe, og de har den fordel, at de i endnu større grad reducerer muligheden for skadelige virkninger, hvis præpara-

0

terne anvendes forkert. Præparaterne er lette at påføre og efterlader ikke nogen fedtet overflade på huden. Anvendelsen af den her omhandlede, hidtil ukendte grundsubstans tilvejebringer således en yderst fordelagtig måde til topisk anvendelse af dithranol ved behandling af psoriasis.

5

Nedenstående formuleringer er foretrukne i overensstemmelse med fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse.

10

Eksempel 1

Nedenstående bestanddele sammenblandes på den ovenfor beskrevne måde:

	dithranol	0,5%
15	ascorbinsyre	0,5%
	hvid, blød paraffin BP	25%
	"Hyvis [®] 200" (et polybuten med en viskositet på 195.000 cSt ved 37,8°C)	25%
	"Lanbritol wax"	10%
20	chlorcresol	0,1%
	vand	39,0%

Eksempel 2

	dithranol	0,25%
25	ascorbinsyre	0,5%
	hvid, blød paraffin BP	50%
	"Lanbritol wax"	10%
	chlorcresol	0,1%
	vand	39,2%

30

Dette præparat, der ikke indeholder polybuten og har en relativ lav koncentration af dithranol, er mere egnet end præparatet ifølge eksempel 1 til påføring på hovedbunden og andre områder, hvor en relativ lav koncentration af dithranol og fraværelsen af polybuten (der bevirker sammenfiltring af håret) er ønskelig.

35

0

De ved den her omhandlede fremgangsmåde fremstillede præparater anvendes på samme måde som tidligere kendte præparater indeholdende dithranol, og de har de allerede nævnte fordele i forhold til de kendte præparater. De kan således påføres psoriasis-området manuelt to eller flere gange om dagen. Der kræves ingen særlig omhu ved denne påføring, fordi risikoen for irritation af omgivende hud og pletning er reduceret væsentligt i forhold til de kendte præparater. Behandlingen fortsættes, indtil psoriasis-sygdommen er helbredt. Der forårsages ingen særlige problemer ved langvarig behandling, hvis en sådan viser sig nødvendig, og i denne forbindelse er det en væsentlig fordel, at disse præparater kan påføres af patienten selv og ikke kræver påføring af en doktor eller sygeplejeske.

15

20

25

30

35

0

P a t e n t k r a v .

1. Fremgangsmåde til fremstilling af et præparat til topisk anvendelse ved behandling af psoriasis og indeholdende dithranol (1,8,9-trihydroxyanthracen) og en
5 grundsubstans derfor, k e n d e t e g n e t ved, at 0,01-
- 1% dithranol blandes med 0,05 - 5% af en sur, vand-opløselig og olie-uopløselig antioxidant eller en kombination af en vand-opløselig, olie-uopløselig syre og en vand-opløselig, olie-uopløselig antioxidant, 20-60% vaseline alene eller i
10 blanding med en udspredeelig, syntetisk carbonhydridkautsjuk, hvori dithranol er opløselig, 25 - 60% vand, hvori den sure antioxidant eller syren og antioxidant er opløst, og 5 - 20% emulgeringsmiddel til at bevare vaselinen som en stabil emulsion i vandet, hvorhos procentangivelserne er
15 vægtprocent, baseret på den totale vægt af præparatet.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at der anvendes 0,05 - 1% dithranol.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 2, k e n d e t e g n e t ved, at der anvendes 0,1 - 1% af den sure antioxidant eller af kombinationen af syre og antioxidant.
20

4. Fremgangsmåde ifølge krav 2 eller 3, k e n d e t e g n e t ved, at der anvendes ascorbinsyre som antioxidant.

5. Fremgangsmåde ifølge et hvilket som helst af kravene 2 - 4, k e n d e t e g n e t ved, at der anvendes en blanding af vaseline og et polybuten med en molekylvægt på 2000 - 3000.
25

6. Fremgangsmåde ifølge et hvilket som helst af kravene 2 - 5, k e n d e t e g n e t ved, at der anvendes en blanding af en langkædet fedtalkohol og et ikke-ionisk overfladeaktivt middel som emulgeringsmiddel.
30

7. Fremgangsmåde ifølge et hvilket som helst af kravene 2 - 6, k e n d e t e g n e t ved, at et konserveringsmiddel i en koncentration på 0,05 - 0,2 vægtprocent
35 også blandes med dithranolen og de andre bestanddele.

0

8. Grundsubstans til anvendelse ved fremgangsmåden ifølge krav 1 - 7, k e n d e t e g n e t ved, at den omfatter 0,05 - 5% af en sur, vand-opløselig og olie-uopløselig antioxidant eller af en kombination af en vand-opløselig, olie-uopløselig syre og en vand-opløselig, olie-uopløselig antioxidant, 20 - 60% vaseline alene eller i blanding med en udspredeelig, syntetisk carbonhydridkautsjuk, i hvilke dithranol er opløselig, 25 - 60% vand, hvori den sure antioxidant eller syren og antioxidant er opløst, og 5 - 20% emulgeringsmiddel til at bevare vaselinen som en stabil emulsion i vandet, hvorhos procentangivelserne er vægtprocent, baseret på den totale vægt af præparatet fremstillet ved fremgangsmåden ifølge krav 1 - 7.

9. Grundsubstans ifølge krav 8, k e n d e t e g n e t ved, at den indeholder 0,1 - 1% af den sure antioxidant eller kombinationen af syre og antioxidant.

10. Grundsubstans ifølge krav 8 eller 9, k e n d e t e g n e t ved, at den indeholder ascorbinsyre som den sure antioxidant.

11. Grundsubstans ifølge et hvilket som helst af kravene 8 - 10, k e n d e t e g n e t ved, at vaselinen er blandet med et polybuten med en molekylvægt på 2000 - 3000.

12. Grundsubstans ifølge et hvilket som helst af kravene 8 - 11, k e n d e t e g n e t ved, at emulgeringsmidlet er en blanding af en langkædet fedtalkohol og et ikke-ionisk overfladeaktivt middel.

13. Grundsubstans ifølge et hvilket som helst af kravene 8 - 12, k e n d e t e g n e t ved, at den også indbefatter et konserveringsmiddel i en koncentration på 0,05 - 0,2 vægtprocent.