

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGESESSKRIFT

(11) 156199 B



(21) Patentansøgning nr.: 3387/81

(51) Int.Cl.⁴ A 61 K 47/00

(22) Indleveringsdag: 29 jul 1981

(41) Alm. tilgængelig: 31 jan 1982

(44) Fremlagt: 10 jul 1989

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 30 jul 1980 CH 5810/80 02 okt 1980 CH 7361/80

(71) Ansøger: *Ciba-Geigy AG; Klybeckstrasse 141; 4002 Basel, CH

(72) Opfinder: Bohumir *Lukas; CH, Franz Xaver *Fischer; CH, Elfy *Aeschlimann; CH

(74) Fuldmægtig: Dansk Patent Kontor A/S

(54) Grundlag til anvendelse ved fremstilling af læbestifter med virkning mod herpesvira

(56) Fremdragne publikationer

DE off. g. skrift nr. 2140050
US pat. nr. 3383280
EP A 133, 12115

(57) Sammendrag:

3387-81

Grundlag til fremstilling af antiherpetisk virksomme læbestifter med et indhold af mindst ét sulfateret polysaccharid eller en sulfateret polymer eller mindst ét salt deraf, f.eks. heparin-natrium, og et dissocierbart zinksalt indeholdende en polyethylenglycolblanding, hvis komponenter har en molekylvægt på mellem 300 og 4000, og eventuelt polyoxyethylensorbitan-monostearat, -monolaurat og/eller -monooleat eller sorbitan-monostearat, -monolaurat og/eller -monooleat fremstilles ved sammensmeltning af bestanddelene. Læbestifterne fremstilles ved indrøring af sulfateret polysaccharid eller sulfateret polymer eller et salt deraf og zinksaltet i det smeltede grundlag, hvorpå blandingen udstøbes i læbestiftforme.

Læbestifterne anvendes mod infektioner med herpes-vira i ansigtet, især på læberne.

DK 156199 B

Den foreliggende opfindelse angår et hidtil ukendt grundlag til anvendelse ved fremstilling af antiherpetisk virksomme præparater indeholdende et sulfateret polysaccharid eller en sulfateret polymer og et dissocierbart zinksalt, hvilket grundlag indeholder en polyethylenglycolblanding og eventuelt glycerol samt 0,05-5% overfladeaktive midler, som er polyoxyethylensorbitanmonostearat, -monolaurat og/eller -monooleat eller sorbitan-monostearat, -monolaurat og/eller -monooleat.

Fra europæisk offentliggørelsesskrift nr. 133 og nr. 12.115 kendes farmaceutiske præparater til topisk behandling af virusinfektioner, især infektioner med herpesvira, først og fremmest Herpesvirus hominis, og disse præparater indeholder en antiviral kombination af et sulfateret polysaccharid eller en sulfateret polymer eller salte deraf og zinkioner i form af dissocierbare zinksalte. Disse kendte præparater har de sædvanlige topiske anvendelsesformer, såsom tinkturer, opløsninger, cremer, salver og geler. I disse to europæiske offentliggørelsesskrifter er der også nævnt polyethylenglycol som en af de mange mulige tilsætninger til galeniske former. Imidlertid er der her ikke tale om læbestifter og ikke den nedenfor angivne specifikke polyethylenglycolblanding som grundlag og ikke som tilsætning til en læbestift.

I DE-offentliggørelsesskrift nr. 2.140.050 er der omtalt lægemiddelholdige stifter til topisk anvendelse. Imidlertid er der heller ikke der tale om læbestifter og overhovedet ikke om grundlag som i tilfælde af den foreliggende opfindelse. For øvrigt fremgår det ikke af dette offentliggørelsesskrift, at mange almindelige til den topiske lægemiddelanvendelse egnede grundlag ikke kan bruges til det tilsigtede formål, og at grundlaget i henhold til opfindelsen egner sig overraskende godt. Fra US-patentskrift nr. 3.383.280 kendes en dermatologisk rensesstift, som indeholder et lægemiddel og et skrubbe-

- middel. Som lægemiddel nævnes baktericide stoffer. Der er ikke tale om virksomme stoffer mod herpesvira. En anvendelse som grundlag til læbestifter er heller ikke nævnt og
- 5 antagelig heller ikke påtænkt i betragtning af nærvær af et skrubbemiddel. Selv om bl.a. også polyethylenglycoler anvendes som bestanddele af disse stifter (men ikke udelukkende) adskiller de sig dog væsentligt fra læbestiftgrundlaget ifølge opfindelsen.
- 10 Herpes labialis er en særlig hyppig og tillige æstetisk generende herpes-sygdom. Som egnet topisk anvendelsesform til behandling af Herpes labialis kunne man tænke sig også at anvende læbestifter, som indeholder den ovenfor anførte kombination af virksomme stoffer, idet læbestifter
- 15 anvendes i stadig større udstrækning også inden for plejekosmetikken, dvs. ved påføring af pleje- og beskyttelsesstoffer. Forsøg har imidlertid vist, at den ovenfor beskrevne kombination af virksomme stoffer i de fra dekorations- og plejekosmetikken kendte læbestiftgrundlag
- 20 ikke har den kraftige virkning, der kendes fra anvendelsen i form af gelpræparater, men derimod en betydeligt svagere virkning, da bestanddelene i disse grundlag, f.eks. voks, højere fedtalkoholer og fedt, snarere fremmer vesikeldannelsen og smittefaren og forsinker helingen.
- 25 Det har nu overraskende vist sig, at et grundlag indeholdende en bestemt polyethylenglycolblanding er velegnet med hensyn til konsistens og yderligere karakteristika til fremstilling af læbestifter indeholdende den ovenfor beskrevne kombination af virksomme stoffer.
- 30 I overensstemmelse hermed er grundlaget ifølge opfindelsen ejendommeligt ved, at det er et grundlag for læbestifter, som består af 93-99,95% af en polyethylenglycolblanding og 0,05-7% overfladeaktive midler og glycerol, hvor polyethylenglycolblandingen er en blanding af 15-30 vægt-%
- 35 lavmolekylær flydende polyethylenglycol med en gennem-

snitsmolekylvægt på mellem 300 og 400 og 85-70 vægt-% højeremolekylært fast polyethylenglycol med en gennemsnitsmolekylvægt på mellem 1000 og 4000.

- 5 Som i de i ovennævnte offentliggørelsesskrifter beskrevne applikationsformer kan der med antiherpetiske læbestifter fremstillet med grundlaget ifølge opfindelsen opnås en forøgelse af de to virksomme forbindelsers synergistiske virkning, når grundlaget ifølge opfindelsen yderligere
10 indeholder en eller flere polyoxyethylensorbitan-fedtsyre-estere, især polyoxyethylensorbitan-monostearat, -monolaurat og/eller -monooleat. Der kan endvidere også tilsættes andre overfladeaktive stoffer, f.eks. sorbitanmonostearat, -monolaurat og/eller -monooleat.
- 15 Ved sulfaterede polysaccharider forstås polysaccharider, i hvilke monovalente svovlsyregrupper $-SO_2-OH$ er forbundet med oxygenatomer og/eller nitrogenatomer, såfremt sådanne er til stede, f.eks. som i heparin. Sådanne sulfaterede polysaccharider kan være af naturlig oprindelse, f.eks.
20 heparin, chondroitinsulfat (chondroitinsvovlsyre) eller carrageenin eller være fremstillet ved sulfatering af naturlige eller delvis nedbrudte polysaccharider, såsom sulfaterede amylopectiner, sulfaterede dextraner, sulfaterede polyglucoser eller sulfaterede polypentoser,
25 fortrinsvis i form af egnede, farmaceutisk acceptable salte, såsom kalium- og især natriumsalte. Som sådanne kan nævnes natriumsaltet af heparin som gængs handelsform af sidstnævnte, endvidere kalium-, lithium-, ammonium- og magnesiumsaltet af heparin, samt natriumsaltet af sulfa-
30 terede dextraner. Sulfaterede polymerer er sulfateringsprodukter af hydroxygruppelholdige polymerer, f.eks. sulfaterede polyvinylalkoholer (polyvinylsulfater) med forskellig gennemsnitlig molekylstørrelse, der atter fortrinsvis anvendes i form af farmaceutisk acceptable salte,
35 såsom natrium- eller kaliumsaltene.

Som dissocierbare zinksalte kan eksempelvis anvendes zink-sulfat og dets hydrater, især heptahydratet, $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, men også andre dissocierbare zinksalte, f.eks. zink-
5 chlorid, zinkacetat eller zinkcitrat, eller zinksaltet af en syre eller et andet stof af sur karakter og egnede biologiske, f.eks. antibakterielle eller antiflogistiske egenskaber, f.eks. zinksudoxicam (zinksalt af 4-hydroxy-2-methyl-N-(2-thiazolyl)-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-
10 dioxid).

Foretrukne løbestiftsgrundlag indeholder en kombination af en lavmolekylær, flydende polyethylenglycol (PEG) og højeremolekylær, fast PEG. Som lavmolekylære PEG anvendes sådanne med en gennemsnitsmolekylvægt på mellem 300 og
15 400, og som højeremolekylær PEG anvendes fortrinsvis sådanne med en gennemsnitsmolekylvægt på mellem 1000 og 4000. Blandinger af PEG 400 og PEG 1000 med et mindre indhold af PEG 4000 er særligt velegnede. De anvendte mængdedele flydende og fast PEG ligger alt efter de
20 anvendte PEG-typer mellem 15 + 85 og 30 + 70 dele. Med disse PEG-blandinger fås formbestandige løbestifter, der ved brug sikrer en tilsvarende belægning på læberne eller ansigtspartierne, som skal behandles.

De med grundlaget ifølge opfindelsen fremstillede løbestifter kan desuden indeholde små mængder polyethylen-glycoler med en molekylvægt over 4000, glycerol samt
25 gængse tilsætningsstoffer, såsom farvestoffer, aromastoffer, duftstoffer og lysbeskyttelsesmidler. Endvidere kan de indeholde forbindelser, som fremmer vævsregenereringen, f.eks. allantoin. Det er ikke nødvendigt at tilsætte
30 konserveringsmidler ved fremstilling af løbestifterne, da disse har selvkonserverende egenskaber.

Følgende tabel angiver sammensætningen af grundlaget ifølge opfindelsen.

35 Tabellen refererer til de følgende eksempler.

Tabel

Eksempel nr.	1	2	3	4	5	6	7	8
Polyethylenglycol 300		2,90 kg	2,91 kg					
" 400	1,4 kg			2,95 kg	1,946 kg	1,957 kg	1,52 kg	1,52 kg
" 1000	7,73 kg				7,553 kg	7,6 kg	7,8 kg	7,8 kg
" 3000		6,76 kg	6,80 kg	6,88 kg				
" 4000	190 g				846 g	248 g	200 g	200 g
Glycerol 98%			800 g				200 g	200 g
"TWEEN 60"®	160 g	80 g	40 g	40 g	60 g	60 g	80 g	
"TWEEN 80"®	40 g	20 g	10 g	10 g	15 g	15 g	20 g	
"SPAN 60"								80 g
"SPAN 80"								20 g
Vægt-% polyethylen ^x glycol 300	14,0	15	30	29,5	30	19,5	20	15,2
" 400								16
Vægt-% polyethylen ^{xx} glycol 1000								
" 3000	79,2	85	67,6	68,8	70	78	80	84
" 4000			66,0	69		80	78,5	80

^x Første tal: % refererer til samlet løbestiftsmasse (= 10 kg blanding)

^{xx} Andet tal: Forhold lavmolekylær/højmolekylær PEG

Bestanddelene smeltes sammen og omrøres kraftigt, hvorefter der til grundlaget under kraftig omrøring sættes de mod herpes aktive forbindelser i smeltet form.

- 5 Grundlaget ifølge opfindelsen anvendes især til fremstilling af læbestifter, som indeholder sulfaterede polysaccharider, sulfaterede polymerer eller salte af sådanne, såsom heparin-natrium, og zinkioner i form af dissocierbare zinksalte i et forhold på 1 mg til 0,18 til
10 4,5 mg, hvor grundlaget eventuelt indeholder polyoxyethylensorbitan-monostearat, -monolaurat og/eller -monooleat eller sorbitan-monostearat, -monolaurat og/eller -monooleat. For heparin-natriums vedkommende er de ovenfor anførte mængdeangivelser baseret på heparin-natrium med
15 160 USP-E/mg, og i tilfælde af andet heparin-natrium skal der anvendes samme USP-E-mængder. Til det ovenfor anførte mængdeområde for zinkioner svarer eksempelvis for zinksulfat-heptahydrat, $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, som dissocierbart zinksalt et mængdeområde på 0,8-20 mg. Sådanne læbestifter indehol-
20 der eksempelvis 32-1600 USP-E, især 80-800 USP-E heparin-natrium og 0,18-18 mg zinkioner, svarende til f.eks. 0,8-80 mg $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, og eventuelt yderligere i alt 0,2-50 mg polyoxyethylensorbitan-monostearat, -monolaurat og/eller -monooleat eller sorbitan-monostearat, -monolaurat og/eller -monooleat pr. 0,2-10 mg, især 1-5 mg, sulfateret polysaccharid eller sulfateret polymer. Især foretrækkes læbestifter med et indhold af 160-480 USP-E heparin-natrium, 0,45-4,5 mg zinkioner i form af dissocierbare zinksalte og eventuelt yderligere i alt 1,0-20 mg
30 polyoxyethylensorbitan-monostearat og/eller -monooleat eller sorbitan-monostearat, -monolaurat og/eller -monooleat pr. g eller ml.

- I stedet for heparin eller salte deraf kan der også anvendes en tilsvarende antiherpetisk virksom mængde af et
35 andet sulfateret polysaccharid eller en sulfateret polymer eller et salt deraf.

De med grundlaget ifølge opfindelsen fremstillede læbestifter anvendes til behandling af herpes på læber og andre ansigtspartier så tidligt som muligt flere gange
5 dagligt indtil symptomerne aftager eller til opheling af de angrebne partier.

I de efterfølgende eksempler illustreres fremstilling af læbestifter indeholdende grundlaget ifølge opfindelsen.

Eksempel 1

10 Et læbestiftgrundlag fremstilles ved sammensmeltning af 7,73 kg polyethylenglycol 1000, 190 g polyethylenglycol 4000, 1,4 kg polyethylenglycol 400, 160 g polyoxyethylen-sorbitan-monostearat ("TWEEN 60"®) og 40 g polyoxyethylen-sorbitan-monooleat ("TWEEN 80"®). Derpå fremstilles en
15 blanding af 80 g finformalet heparin-natrium (med en biologisk aktivitet på 160 USP-E/mg) og 400 g finformalet zinksulfat-heptahydrat ($\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$). Denne pulverblanding fordeles derpå under kraftig omrøring i grundlagssmelten. Derpå udhældes blandingen i læbestiftforme ved en
20 temperatur, som ligger en smule over størkningspunktet for blandingen.

Eksempel 2

Der gås frem analogt med den i eksempel 1 beskrevne fremgangsmåde under anvendelse af følgende stofmængder: 6,76
25 kg polyethylenglycol 3000, 2,90 kg polyethylenglycol 300, 80 g polyoxyethylensorbitan-monostearat ("TWEEN 60"®), 20 g polyoxyethylensorbitan-monooleat ("TWEEN 80"®), 40 g finformalet heparin-natrium og 200 g finformalet zinksulfat-heptahydrat.

30

Eksempel 3

Der fremstilles læbestifter analogt med den i eksempel 1

beskrevne fremgangsmåde, idet der dog anvendes følgende stofmængder: 6,60 kg polyethylenglycol 3000, 2,91 kg polyethylenglycol 300, 200 g glycerol 98%, 40 g polyoxyethylensorbitan-monostearat ("TWEEN 60"®), 10 g polyoxyethylensorbitan-monooleat ("TWEEN 80"®), 40 g finformalet heparin-natrium og 200 g finformalet zinksulfat-heptahydrat.

Eksempel 4

10 Læbestifter fremstilles analogt med den i eksempel 1 beskrevne fremgangsmåde under anvendelse af følgende stofmængder: 6,88 kg polyethylenglycol 3000, 2,95 kg polyethylenglycol 400, 40 g polyoxyethylensorbitan-monostearat ("TWEEN 60"®), 10 g polyoxyethylensorbitan-monooleat ("TWEEN 80"®), 20 g finformalet heparin-natrium
15 og 10 g finformalet zinksulfat-heptahydrat.

Eksempel 5

Læbestifter fremstilles analogt med den i eksempel 1 beskrevne fremgangsmåde under anvendelse af følgende stofmængder: 7,553 kg polyethylenglycol 1000, 246 g polyethylenglycol 4000, 1,946 kg polyethylenglycol 400, 60 g polyoxyethylensorbitan-monostearat ("TWEEN 60"®), 15 g polyoxyethylensorbitan-monooleat ("TWEEN 80"®), 30 g finformalet heparin-natrium og 150 g finformalet zinksulfat-heptahydrat.
25

Eksempel 6

Læbestifter fremstilles analogt med den i eksempel 1 beskrevne fremgangsmåde under anvendelse af følgende stofmængder: 7,600 kg polyethylenglycol 1000, 248 g polyethylenglycol 4000, 1,957 kg polyethylenglycol 400, 60 g polyoxyethylensorbitan-monostearat ("TWEEN 60"®), 15 g polyoxyethylensorbitan-monooleat ("TWEEN 80"®), 30 g finformalet heparin-natrium og 90 g finformalet zinksul-
30

fat-heptahydrat.

Eksempel 7

Læbestifter fremstilles analogt med den i eksempel 1 be-
5 skrevne fremgangsmåde under anvendelse af følgende stof-
mængder: 7,80 kg polyethylenglycol 1000, 200 g polyethy-
lenglycol 4000, 1,520 kg polyethylenglycol 400, 200 g
glycerol (98%), 80 g polyoxyethylensorbitan-monostearat
("TWEEN 60"®), 20 g polyoxyethylensorbitan-monooleat
10 ("TWEEN 80"®), 30 g finformalet heparin-natrium og 150 g
finformalet zinksulfat-heptahydrat.

Eksempel 8

Læbestifter fremstilles analogt med den i eksempel 7
beskrevne fremgangsmåde, idet der dog anvendes
15 sorbitanmonostearat ("SPAN 60") i stedet for polyoxy-
ethylensorbitan-monostearat og sorbitan-monooleat ("SPAN
80") i stedet for polyoxyethylensorbitan-monooleat.

P A T E N T K R A V

1. Grundlag til anvendelse ved fremstilling af anti-herpetisk virksomme præparater indeholdende et sulfateret polysaccharid eller en sulfateret polymer og et dissocierbart zinksalt, hvilket grundlag indeholder en polyethylenglycolblanding og eventuelt glycerol samt 0,05-5% overfladeaktive midler, som er polyoxyethylensorbitan-monostearat, -monolaurat og/eller -monooleat eller sorbitan-
5 monostearat, -monolaurat og/eller -monooleat, kendetegnet ved, at det er et grundlag for læbestifter, som består af 93-99,95% af en polyethylenglycolblanding og 0,05-7% overfladeaktive midler og glycerol, hvor polyethylenglycolblandingen er en blanding af 15-30 vægt-% lavmole-
15 kylær flydende polyethylenglycol med en gennemsnitsmolekylvægt på mellem 300 og 400 og 85-70 vægt-% højere molekylær fast polyethylenglycol med en gennemsnitsmolekylvægt på mellem 1000 og 4000.

2. Grundlag ifølge krav 1, kendetegnet ved, at det
20 som lavmolekylær polyethylenglycol indeholder polyethylenglycol 400 og som højeremolekylær polyethylenglycol indeholder polyethylenglycol 1000 med små mængder polyethylenglycol 4000.