



NORGE

(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **312613**

(13) B1

(51) Int Cl⁷ A 61 K 7/48

Patentstyret

(21) Søknadsnr	19972972	(86) Int. inng. dag og	
(22) Inng. dag	1997.06.25	søknadsnummer	1996.09.11, PCT/US96/14617
(24) Løpedag	1996.09.11	(85) Videreføringsdag	1997.06.25
(41) Alm. tilgj.	1997.08.21	(30) Prioritet	1995.10.27, US, 549374
(45) Meddelt dato	2002.06.10		

(71) Patenthaver	Medicis Pharmaceutical Corp, 4343 E. Camelback Road, Suite 250, Phoenix, AZ 85018, US
(72) Oppfinner	Eugene H. Gans, Phoenix, AZ, US Jonah Shacknai, Phoenix, AZ, US
(74) Fullmektig	Oslo Patentkontor AS, 0306 Oslo

(54) **Benevnelse** **Sammensetninger for behandling av dermatologiske forstyrrelser og anvendelse derav**

(56) **Anførte publikasjoner** EP A 380157, EP A 281812, DE 3704214, ES 2061407, EP A 661036, EP A 413528, EP A 86070, WO 9523587, US 4514385

(57) **Sammendrag** Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer sammen-
setninger og metoder for å lindre både synlige og
ikke-synlige eller preemergente, dermatologiske
lesjoner forbundet med forandringer i normal
keratinisasjon, kutan infeksjon, epiderm formasjon
eller pilosebaceus funksjon, så som akne, psoriasis,
seboré, innvokste hår og pseudofolliculitis barba, og
hyperpigmentert hud. De oppfinnelsesmessige sammen-
setninger omfatter et dermatologisk absorberbart,
topisk antimikrobielt, antibiotisk, antibakterielt
eller antifungalt middel; en dermatologisk absorber-
bar alfa- eller betahydroksysyre; og en dermatologisk
absorberbar sinkforbindelse i et passende bærerstoff.

Teknisk område for oppfinnelsen

Denne oppfinnelse vedrører sammensetninger som angitt i krav 1, samt deres anvendelse for fremstilling av en farmasøytisk sammensetning for behandling av dermatologiske forstyrrelser og spesielt topiske sammensetninger for behandling av dermatologiske tilstander som oppstår fra forandringer i normal keratinisasjon, epiderm formasjon eller pilosebaceus funksjon, så som akne, psoriasis, seboré, innvokste hår og pseudofolliculitis barba, og hyperpigmentert hud.

Bakgrunn for oppfinnelsen

Akne, kutane infeksjoner, psoriasis og andre forstyrrelser i den kutane og pilosebaceuse enhet eller keratogeneseprosessen kjennetegnes normalt ved nærvær av synlige dermatologiske lesjoner, så som hevede, lukkede komedoner, ofte fargede, åpne komedoner, røde eller pustellignende inflamerte papler, pustler, noduler og cyster av akne eller kutan infeksjon; lett synlige innvokste hår av pseudofolliculitis barba; eller skalaer av seboré, ichtyosis og psoriasis. Klinisk vurdering av potensielle behandlinger for sådanne forstyrrelser baseres normalt på behandlingens effektivitet når det gjelder å redusere antallet og alvoret i disse synlige lesjoner.

Før det opptrer synlige lesjoner på overflaten av huden, foreligger det normalt ikke-synlige lesjoner, her omtalt som preemergente lesjoner, i huden. Mens preemergente lesjoner ikke er tilstrekkelig synlige slik at de kan graderes i konvensjonelle kliniske studier, kan deres nærvær i huden skjelnes ved den taktile følelse eller føling og/eller ved smerte og tensjon i huden.

Preemergente lesjoner forårsakes av en preemergent prosess i epidermis og dermis, eller i og rundt den pilosebaceuse follikkel, som befinner seg i hudens epidermis, dermis

eller begge deler. I akne begynner f.eks. denne preemergente prosess normalt i den pilosebaceuse follikkel. Den pilosebaceuse follikkel fylles med sebum sekretet inn i follikkelen av den sebaceuse kjertel, bakterier (primært *corynebacterium acnes*, eller *P. acnes*) og keratinceller som kaster av follikkelens indre vegg. I den preemergente prosess angripes den follikulære vegg av inflammatoriske midler, spesielt overskudd av frie fettsyrer produsert ved nedbrytning av triglyserider som foreligger i sebumet av lipolytiske enzymer, eller lipaser, og kjemotaktiske og inflammatoriske midler som produseres og induseres fra *P. acnes*. Forskning har vist at sammenlignet med normale pasienter har aknepasienter økte nivåer av sebumsekresjon og økt nærvær av *P. acnes* og dens tilknyttede lipaseaktivitet, med en resulterende økning i nivået av frie fettsyrer og andre tilknyttede inflammatoriske midler. Disse økninger har vist seg å være tilnærmalesvis proporsjonale med forstyrrelsens alvor.

I tillegg har aknepasienter ofte unormale follikulære vegger. I normal hud består den follikulære vegg bare av keratiniserte celler, dannet i keratinisasjonsprosessen. Denne keratiniserte cellevegg danner en barriere mellom de avkastede keratinceller og de sebaceuse og bakterielle komponenter i follikkelen og det vandige vev som omgir follikkelen. Hos aknepasienter er det på grunn av feilaktig keratinisasjon åpenbart mulig for svakere sebumholdige celler å bli innsatt i den follikulære vegg, og derved gjøres veggen mer mottakelig for angrep og bristninger. Straks celleveggen er brukket, frigjøres frie fettsyrer, sebaceuse og inflammatoriske komponenter, levende og døde bakterier, avkastede celler fra den follikulære vegg og andre follikkelbestanddeler inn i det vandige vev som omgir follikkelen, hvor de etablerer en inflammatorisk prosess (Webster, G., Jnl. Am. Acad. Dermatol., 1955, 33:247-253).

Den preemergente prosess beskrevet ovenfor kan fremskride til det punkt, skjønt usynlig på overflaten, hvor inflam-

masjonen og resulterende indre lesjoner kan føles på huden som en følelse eller som smerte, og den kan også føles ved berøring på overflaten av huden som en kul.

5 Mens flere studier er blitt publisert vedrørende de individuelle virkninger av midler, så som benzoylperoksid, al-fahydroksysyrer og sinkmidler, på dermatologiske problemer som er synlige på hudens overflate, så som ikke-inflammerte komedoner, inflammerte papler og pustler, kutane infeksjoner, innvokste hår og keratotiske skalaer (Handbook of Non-
10 Prescription Drugs, American Pharmaceutical Association, 9. utg. (1990), 798; Goodman og Gilman, Pharmacologic Basis of Therapeutics, MacMillan Publishing Co., 6. utg. (1980), 977; Ruey, J.Y., Van Scott, E.J., US-patent nr. 4 363 815), kjenner oppfinnerne ikke til at det skulle være publisert
15 rapporter om effektiviteten av anerkjente aknemedisiner på preemergente lesjoner.

Oppsummering av oppfinnelsen

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en sammensetning til behandling av dermatologiske forstyrrelser som oppstår
20 fra forandringer i normal keratinisasjon, epiderm formasjon eller pilosebaceus funksjon, så som akne, psoriasis, seboré, innvokste hår og pseudofolliculitis barba, og hyperpigmentert hud. Sammensetningen omfatter et dermatologisk absorberbart benzoylperoksid; en dermatologisk absorberbar
25 glykolsyre; og et dermatologisk absorberbart sinksalt i en dermatologisk akseptabel bærer. Sammensetningene ifølge foreliggende oppfinnelse påføres med fordel på et utsatt område på en pasients hud på daglig basis, i form av klare geler, ugjennomsiktige geler, lotions, suspensjoner, sal-
30 ver, kremer, pulvere og lignende.

Det dermatologisk absorberbare benzoylperoksid kan foreligge i en mengde fra 0,1% til 30%, men det kan også anvendes i en mengde på mellom 0,25% og 20%, fortrinnsvis mellom

0,5% og 10%. Alle prosentandeler som omtales her, er vektprosent.

Den dermatologisk absorberbare glykolsyre foreligger i en mengde på mellom 0,10% og 70%, med en foretrukket konsentrasjon for små påførsler på mellom 5% og 70%, med en foretrukket konsentrasjon for daglig bruk som er tilbake på huden etter påførselen på mellom 0,15% og 15%.

Sinksaltet velges fra gruppen bestående av sinkacetat, sinkbacitracin, sinkbromid, sinkcysteat, sinkkaprylat, sinkklorid, sinksitrat, sinkfluorid, sinkformiat, sinkglysinat, sinkjodat, sinklaktat, sinknitrat, sinknitritt, sinkoleat, sinkoksalat, sinkoksid, sinkpermanganat, sinkperoksid, sinkfenolsulfonat, sinkfosfat, sinkpropionat, sinkpyrofosfat, sinkricinoleat, sinksalisylat, sinkselenat, sinksilikat, sinkselenid, sinksulfat, sinkstearat, sinksulfid, sinktannat, sinktartrat og sinkvalerat. I en foretrukket utførelsesform av foreliggende oppfinnelse er sinksaltet sinklaktat eller sinkacetat, og det foreligger i en mengde på mellom 0,001% og 30%, mest foretrukket mellom 0,1% og 10%.

Andre terapeutiske midler kan med fordel tilsettes til sammensetningene ifølge foreliggende oppfinnelse. Sådanne midler innbefatter retinoider, så som transretinsyre, 13-cis-retinsyre og derivater derav; antiandrogener, så som spironolakton; metronidazol; og antiinflammatoriske midler, så som hydrokortison, betametason, klobetasol, fluocinonid, triamcinolon, desonid og halcinonid. Disse terapeutiske midler kan foreligge i en mengde på mellom 0,001% og 10,0%, fortrinnsvis mellom 0,01% og 5,0%.

De aktive ingredienser ifølge foreliggende oppfinnelse kombineres i et dermatologisk akseptabelt bærerstoff sammensatt av ikke-komedogene og hypoallergene midler, så som C₁₂₋₁₅-alkylbenzoat, glyserin, cetylstearylalkohol, polyakrylamid, C₁₃₋₁₄-isoparafin, laureth-7, PEG-1000-stearat, stea-

reth S-2, steareth S-20, natriumhydroksid, dimetison og dinatrium-EDTA. En spesiell petrolatumfraksjon, en mer viskøs form av petrolatum U.S.P., med en høyere andel av langkjedete molekyler er spesielt anvendelig. Andre bærerstoffer som med fordel kan anvendes i foreliggende oppfinnelse, er velkjente i faget.

Sammensetningene ifølge foreliggende oppfinnelse kan anvendes for fremstilling av en farmasøytisk sammensetning som angitt i krav 9.

Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

Eksempel 1

To formuleringer av den oppfinnellesmessige sammensetning, formulering I og II, sammensatt av forbindelsene vist i tabell I, ble fremstilt under anvendelse av følgende protokoll.

Oppløs dinatrium-EDTA og sinklaktatet i 60 EC varmt vann (30 % batchvekt) og tilsett glyserinet. Tilsett deretter polyakrylamid- C_{13-14} -isoparafin-laureth-7 og rør inntil blandingen er ensartet for å tilveiebringe del A. Oppløs separat glykolsyren i samme mengde vann og tilsett langsomt natriumhydroksid. Tilsett til del A og hold temperaturen ved 60 EC. Oppvarm separat steareth S-2 og S-20, glycerylmonostearat SE og cetylstearylalkohol inntil løsningen er flytende og ensartet. Tilsett dette til del A med omrøring inntil blandingen er jevn. Tilsett dimetikon; start avkjøling til 40 EC. Disperger separat benzoylperoksid i C_{12-15} -alkylbenzoat og tilsett til den avkjølte del A. Fyll til slutt opp med vann til 100 % og homogeniser hvis nødvendig.

Tabell I

Vekt%

Formulering I Formulering II

	Benzoylperoksid	10,0	6,0
5	C ₁₂₋₁₅ -alkylbenzoat	7,0	7,0
	Glyserin	6,0	6,0
	Cetylstearylalkohol (C ₅₋₅₀ , LIPO)	4,0	4,0
	Polyakrylamid, C ₁₃₋₁₄ -isoparafin		
	pg laureth-7	3,0	3,0
10	Glykolsyre	4,0	4,0
	Natriumhydroksid	0,5	0,5
	Steareth S-2 (LIPO)	2,0	2,0
	Glycerylmonostearat, SE	2,0	2,0
	Steareth S-20 (LIPO)	1,5	1,5
15	Dimetikon 200-fluid (100 cps)		
	(Dow Corning	1,0	1,0
	Sinklaktat	0,6	0,6
	Dinatrium-EDTA	0,5	0,5
	Strontiumklorid	2,5	2,5
20	Vann	til 100 %	til 100 %

En tredje formulering av den oppfinnelsesmessige sammen-
 setning, nærmere bestemt en gel som kan anvendes som en
 rensekrem eller etterlates på huden for behandling, i det
 25 følgende omtalt som formulering III, sammensatt av reagen-
 sene vist i tabell II, ble fremstilt som følger.

Petrolatum, natriumkocylisetonat, kaliummetafosfat, titan-
 dioksid og sinklaktat ble blandet og homogenisert inntil
 blandingen var jevn for å danne blanding I. Karbomer ble
 30 dispergert i en del av glyserinet, oppvarmet til 75 EC og
 tilsatt til blanding I, idet man homogeniserte hvis det var
 nødvendig inntil blandingen ble kremaktig, for å fremstille
 blanding II. Glykolsyre ble oppløst i det gjenværende gly-
 serin ved 50 EC. Til dette ble det tilsatt natriumhydroksid
 35 som på forhånd var oppløst i 5 deler vann. Den resulterende
 blanding ble tilsatt til blanding II og deretter avkjølt
 til 45 EC for å tilveiebringe blanding III. Benzoylperoksid

ble dispergert i C₁₂₋₁₅-alkylbenzoat og tilsatt til blanding III. Det resulterende produkt ble kvernet etter behov.

Tabell II

	<u>Vekt%</u>
5 Glyserin, vannfritt	50,0
Petrolatum	15,0
Benzoylperoksid	10,0
Sinklaktat	2,0
Natriumkocylisetionat	4,0
10 Alfaolefinsulfonat	2,0
Kaliummetafosfat	0,5
C ₁₂₋₁₅ -alkylbenzoat	5,0
Glykolsyre	0,25
Natriumhydroksid	0,05
15 Karbomer	0,7
Vann	til 100 %

Eksempel 2

Formulering III i eksempel 1 ble testet på to pasienter som
 20 hadde vedvarende dermatologiske lesjoner; lesjonene hos begge opptrådte for det meste på huden og nakken.

Begge pasienter hadde lidd kontinuerlig av inflammerte pap-
 ler, ikke-inflammerte, innvokste hår, inflammerte, inn-
 vokste hår og preemergente lesjoner. Før behandlingen med
 25 formulering III ifølge foreliggende oppfinnelse hadde hver pasient brukt et stort antall behandlinger, inklusive to-
 pisk benzoylperoksid, topisk erytromycin, topisk erytro-
 mycin pluss sink, topisk clindamycin, alfahydroksysyre-
 lotions og topisk erytromycin pluss topisk benzoylperoksid.
 30 Hver av disse medisinerings ble anvendt individuelt på daglig basis i minst 2 måneder. Hver medisinerings forårsaket
 initielt en reduksjon i antallet og alvorhet av derma-
 tologiske lesjoner, men denne virkning minket deretter. Ingen av
 35 medisineringsene var nyttige når det gjaldt å substansielt og vedvarende redusere lesjonene, spesielt de preemergente lesjoner.

Før behandlingen med formulering III ifølge foreliggende oppfinnelse hadde pasientene mange dermatologiske problemer, som vist i tabell III.

	<u>Tabell III</u>	
	Pasient 1	Pasient 2
5 Emergerende lesjoner	3 til 6	4 til 8
Rødhet	moderate flekker	mild - moderat
Papler	1 til 2	2 til 4
Innvokste hår	1 til 3	2 til 5

10 Hver pasient påførte formulering III topisk to ganger daglig på det utsatte området. Antallet dermatologiske lesjoner som forelå etter behandling i 1 måned og 2 måneder, er vist i tabellene IV og V, respektive.

	<u>Tabell V</u>	
	Pasient 1	Pasient 2
15 Emergerende lesjoner	0 til 1	0 til 2
Rødhet	ingen	ingen
Papler	0	0
20 Innvokste hår	0 til 1	0

Disse resultater viser at sammensetningene ifølge foreliggende oppfinnelse er effektive når det gjelder å redusere antallet og alvoret av både synlige lesjoner, så som papler, og ikke-synlige, preemergente lesjoner.

Eksempel 3

Kombinasjonen av benzoylperoksid, sinklaktat og glykolsyre har en synergistisk antibakteriell effekt på *Propionibacterium acnes*, organismen ansvarlig for akne.

30 Hver ingrediens har separat omtrent den samme effekten som de andre ingredienser, og kombinasjoner av benzoylperoksid og sinklaktat eller benzoylperoksid og glykolsyre har omtrent den samme hemmende effekt som benzoylperoksid separat. Den uventede synergi sees i den signifikant bedre

hemnende effekt observert med kombinasjonen av alle tre ingredienser. Denne effekt er overraskende og kan på ingen måte forutses fra tidligere kjent teknikk.

De eksperimentelle data er vist under.

5 Studie 1

Testmateriale	Inhiberingssone (mm)
Glykolsyre 4%	15
Sinklaktat 1%	mindre enn eller lik 15
Benzoylperoksid 5,0%	25

Studie 2

Testmateriale	Inhiberingssone (mm)
Benzoylperoksid 5,0%	19,2
Benzoylperoksid 5,0%+Glykolsyre 4%	22,8
Benzoylperoksid 5,0%+Sinklaktat 1%	22,0
Benzoylperoksid 5,0%+Glykolsyre 4%+sink	32,9

For hver studie ble 50µl av hvert testmateriale plassert på overflaten av brucella agarplater som tidligere hadde blitt inokulert med overflatekulturer av fem stammer med P.acnes som tidligere hadde blitt isolert fra huden til individer med moderat til alvorlig akne. Disse plater ble inkubert anaerobt i tre dager ved 37°C, deretter undersøkt for soner med veksthemming på stedet hvor hvert materiale ble applisert.

P a t e n t k r a v

1. Sammensetning omfattende:

- (a) et dermatologisk absorberbart, benzoylperoksid
- (b) en dermatologisk absorberbar glykolsyre; og
- (c) et dermatologisk absorberbart sinksalt i en dermatologisk akseptabelt bærer.

2. Sammensetning ifølge krav 1, hvor det dermatologisk absorberbare sinksaltet er valgt fra gruppen bestående av: sinkacetat, sinkbacitracin, sinkbromid, sinkcysteat, sinkkaprylat, sinkklorid, sinkcitrat, sinkfluorid, sinkformiat, sinkglysinat, sinkjodat, sinklaktat, sinknitrat, sinknitritt, sinkoleat, sinkoksalat, sinkoksid, sinkpermanganat, sinkperoksid, sinkfenol-sulfonat, sinkfosfat, sinkpropionat, sinkpyrofosfat, sinkricinoleat, sinksalisylat, sinkselenat, sinksilikat, sinkselenid, sinksulfat, sinkstearat, sinksulfid, sinktannat, sinktartrat og sinkvalerat.

3. Sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 - 2, hvor det dermatologisk absorberbare benzoylperoksid foreligger i en mengde på mellom 0,25% og 20%.

4. Sammensetning ifølge krav 3, hvor det dermatologisk absorberbare benzoylperoksid foreligger i en mengde på mellom 0,5% og 10%.

5. Sammensetning ifølge krav 4, hvor den dermatologisk absorberbare glykolsyren foreligger i en mengde på mellom 0,15% og 15%.

6. Sammensetning ifølge krav 1, hvor den dermatologisk absorberbare glykolsyren foreligger i en mengde på mellom 0,5% og 15%.

7. Sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 - 6, hvor det dermatologisk absorberbare sinksaltet foreligger i en mengde på mellom 0,1% og 10%.

8. Sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 - 7 hvilken i tillegg omfatter et terapeutisk middel valgt fra gruppen bestående av: retinoider og antiinflammatoriske midler og antiandrogener.

5 9. Anvendelse av en sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 - 8 for fremstilling av en farmasøytisk sammensetning for behandlingen av dermatologisk forstyrrelse forbundet med forandringer i normal keratinisering, epidermal formasjon eller pilosebaceuse funksjon,
10 eller for behandlingen av pre-emergente, dermatologiske lesjoner forbundet med forandringer i normal keratinisering, epidermal formasjon eller pilosebaceuse funksjon eller infeksjon.

10. Anvendelse ifølge krav 9 hvor den dermatologiske
15 forstyrrelse er valgt fra gruppen bestående av akne, psoriasis, seboré, innvokst hår, pseudofolliculitis barba, hyperpigmentert hud og kutan infeksjon.