



(12) PATENTSKRIFT

Patent- og
Varemærkestyrelsen

- (51) Int.Cl.: A 61 K 31/00 A 61 K 7/48
 (21) Patentansøgning nr: PA 1989 01465
 (22) Indleveringsdag: 1989-03-22
 (24) Løbedag: 1989-03-22
 (41) Alm. tilgængelig: 1989-09-29
 (45) Patentets meddelelse bkg. den: 2005-01-24
 (30) Prioritet: 1988-03-28 US 173858

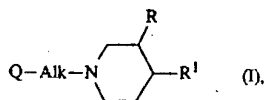
- (73) Patenthaver: Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgien
 (72) Opfinder: Gerard Frans Maria Jan Cauwenbergh, Tuinweg 38, 2290 Vorselaar, Belgien
 Marc Joris de Brabander, Valerialaan 2, 2153 Zoersel, Belgien

- (74) Fuldmægtig: Budde, Schou & Ostenfeld A/S, Vester Søgade 10, 1601 København V, Danmark

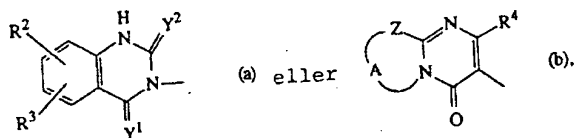
- (54) Benævnelse: Midler til bevaring eller retablering af hudens sundhed

- (57) Sammendrag:

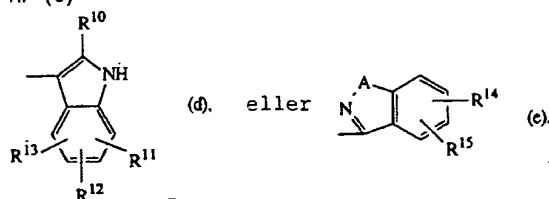
Midler til bevaring eller retablering af hudens sundhed ved administrering af en serotonin-antagonist, der især er en forbindelse med formel



et salt deraf eller stereoisomere former deraf, hvori Q er



og R¹ er X-Ar (c)



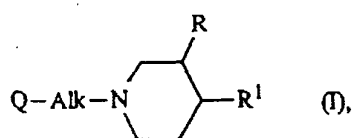
idet midlet med formel (I) fortrinsvis er ketanserin.

Hudens sundhed kan forstyrres af fænomener såsom rynker, striae og keloider. Selv om disse fænomener i almindelighed ikke medfører alvorlige medicinske problemer, vurderes de ofte som gener med mere eller mindre alvorlige sociale implikationer.

5 Det har nu overraskende vist sig, at forbindelser, der besidder serotonin-antagonistisk aktivitet, kan anvendes til hudens bevaring og retablering.

Den foreliggende opfindelse angår anvendelsen af en forbindelse, som er i besiddelse af serotonin-antagonistisk aktivitet, til
10 fremstilling af et lægemiddel til bevaring og retablering af hudens sundhed, der er blevet forstyrret af striae, rynker, keloider eller ar, en forbindelse med formlen

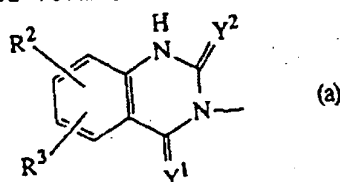
15



farmaceutisk acceptable syreadditionssalte og eventuelle stereoisomere former deraf, hvori

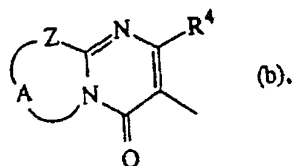
20 R er hydrogen eller C_{1-6} alkyl,
Alk er C_{1-4} alkandiyl,
Q er en gruppe med formlen

25



hvor Y^1 og Y^2 hver især uafhængigt er O eller S,
 R^2 er hydrogen, halogen, C_{1-6} alkyl eller C_{1-6} alkyloxy,
 R^3 er hydrogen eller halogen, eller
30 Q er en gruppe med formlen

35



hvor R^4 er hydrogen eller C_{1-6} alkyl,

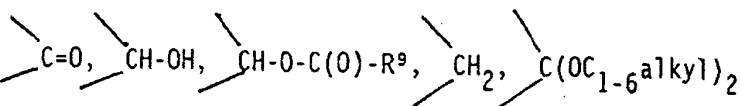
Z er -S-, -CH₂- eller -CR⁵=CR⁶-, idet R^5 og R^6 hver især uafhængigt er hydrogen eller C_{1-6} alkyl, og A er en bivalent gruppe -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂- eller -CR⁷=CR⁸-, idet R^7 og R^8 hver især uafhængigt er hydrogen, halogen, amino eller C_{1-6} alkyl,

R^1 er en gruppe med formelen

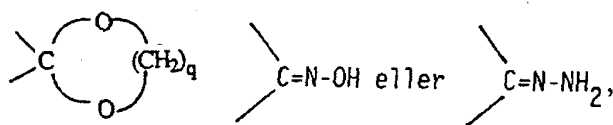
-X-Ar (c),

10

hvor Ar er phenyl eller substitueret phenyl, idet den substituerede phenyl bærer en aminogruppe og/eller 1, 2 eller 3 halogenatomer, og

hvor X er 

15

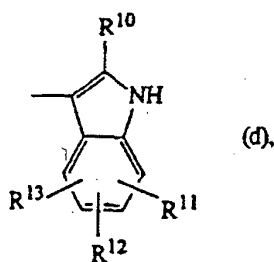


idet R^9 er hydrogen eller C_{1-6} alkyl og q er et helt tal på 2 eller 3, eller

20

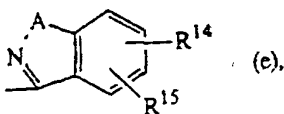
R^1 er en gruppe med formel

25



hvor R^{10} er hydrogen eller C_{1-6} alkyl, R^{11} , R^{12} og R^{13} hver især uafhængigt er hydrogen eller halogen, eller R^1 er en gruppe med formel

35



De ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fortrinsvis anvendte forbindelser med formel (I) er kendte serotonin-antagonister, og deres fremstilling såvel som deres farmakologiske egenskaber har været beskrevet i US patentskrift nr. 4.335.127, 4.342.870, 4.443.451, 4.665.075 og 5 4.804.663, der alle er optaget heri ved henvisning.

De ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse anvendte serotonin-antagonistiske forbindelser anvendes fortrinsvis i form af egnede sammensætninger, især sammensætninger der sædvanligvis anvendes til topisk administrering af lægemidler eller kosmetiske sammensætninger. 10 Disse sammensætninger indeholder den aktive bestanddel og en bærer, der er acceptabel for huden. De kan antage mange forskellige former som f.eks. faste former, f.eks. pulvere, flydende former f.eks. opløsninger eller suspensioner i vandige eller olieagtige medier, halvflydende formuleringer f.eks. cremer, geléer, pastaer, salver og balsamer.

Andre sådanne sammensætninger er præparater af kosmetisk art som 15 eau de toilette, masker, lotioner, skinmilks eller mælkeagtige lotioner. Præparaterne kan således foruden den aktive bestanddel indeholde komponenter, der sædvanligvis anvendes i sådanne præparater, idet eksempler på sådanne komponenter er olier, fedtstoffer, vokser, overfladeaktive 20 midler, fugtighedsbevarende midler, fortykkelsesmidler, antioxidanter, viskositetsstabilisatorer, kelateringsmidler, puffere, konserveringsmidler, parfumer, farvestoffer og lavere alkanoler. Om ønsket kan yderligere bestanddele inkorporeres i sammensætningerne, f.eks. anti-inflammatoriske midler, antibakterielle midler, anti-svampemidler, desinfektions- 25 midler, vitaminer, solskærmende midler, anti-acnemidler, antibiotika etc.

Eksempler på olier omfatter fedtstoffer og olier såsom olivenolie og hydrogenerede olier, vokser såsom bivoks og lanolin, carbonhydrider såsom flydende paraffin, ceresin og squalan, fedtsyrer såsom stearinsyre 30 og oleinsyre, alkoholer såsom cetylalkohol, stearylalkohol, lanolinalkohol og hexadecanol, og estere såsom isopropylmyristat, isopropylpalmitat og butylstearat. Som eksempler på overfladeaktive midler kan nævnes anioniske overfladeaktive midler såsom natriumstearat, natriumcetylsulfat, polyoxyethylenlauryletherphosphat, natrium-N-acylglutamat, kationiske overfladeaktive midler såsom stearyldimethylbenzylammoniumchlorid 35 og stearyltrimethylammoniumchlorid, amfolytiske overfladeaktive midler såsom alkylaminoethylglycin, hydrochloridopløsninger og lecitin, og ikke-

ioniske overfladeaktive midler såsom glycerinmonostearat, sorbitanmonostearat, sakkarosefedtsyreestere, propylenglycolmonostearat, polyoxyethylenoleylether, polyethylenglycolmonostearat, polyoxyethylensorbitanmonopalmitat, polyoxyethylenkokosfedtsyremonoethanolamid, polyoxyethylenpolyoxypropylenglycol (f.eks. materialer solgt under varemærket "Pluronic"), polyoxyethylenricinusolie og polyoxyethylenlanolin. Eksempler på fugtighedsbevarende midler omfatter glycerin, 1,3-butylenglycol og propylenglycol, eksempler på lavere alkoholer omfatter ethanol og isopropanol, eksempler på fortykkelsesmidler omfatter xanthangummi, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, polyethylenglycol og natriumcarboxymethylcellulose, eksempler på antioxidant omfatter butyleret hydroxytoluen, butyleret hydroxyanisol, propylgallat og citronsyreethoxyquin, eksempler på cheleringmidler omfatter dinatriumedetat og ethanhydroxydiphosphat, eksempler på puffere omfatter citronsyre, natriumcitrat, borsyre, borax og dinatriumhydrogenphosphat, og eksempler på konserveringsmidler er methylparahydroxybenzoat, ethylparahydroxybenzoat, dehydroeddikesyre, salicylsyre og benzoesyre.

Til fremstilling af salver, cremer, eau de toilette, skinmilks og lignende vil typisk fra 0,01 til 10%, især fra 0,1 til 5% og mere specielt fra 0,2 til 2,5% af den aktive bestanddel være inkorporeret i sammensætningerne, idet den aktive bestanddel fortrinsvis er ketanserin. I salver eller cremer består bæreren f.eks. af 1 til 20%, især 5 til 15% af et fugtighedsbevarende middel, 0,1 til 10%, især fra 0,5 til 5% af et fortykkelsesmiddel og vand, eller bæreren kan bestå af 70 til 99%, især 20 til 95% af et overfladeaktivt middel, og 0 til 20%, specielt 2,5 til 15% af et fedtstof, eller 80 til 99,9%, især 90 til 99% af et fortykkelsesmiddel eller 5 til 15% af et overfladeaktivt middel, 2-15% af et fugtighedsbevarende middel, 0 til 80% af en olie, meget små (<2%) mængder konserveringsmiddel, farvestof og/eller parfume og vand. I eau de toilette består bæreren f.eks. af 2 til 10% af en lavere alkohol, 0,1 til 10%, især 0,5 til 1% af et overfladeaktivt middel, 1 til 20%, især 3 til 7% af et fugtighedsbevarende middel, 0 til 5% af en puffer, vand og små mængder (<2%) konserveringsmiddel, farvestof og/eller parfume. I skinmilk består bæreren typisk af 10-50% olie, 1 til 10% overfladeaktivt middel, 50-80% vand og 0 til 3% konserveringsmiddel og/eller parfume. I de ovenfor nævnte præparater refererer enhver % til vægt%. Det fugtighedsbevarende middel, det overfladeaktive middel, olien etc., hvortil

der henvises i præparaterne, kan være en hvilken som helst af de i kosmetikken anvendte komponenter, men vil fortrinsvis være en eller flere af de ovenfor nævnte komponenter. Endvidere er det indlysende, at når en eller flere af bestanddelene udgør størsteparten af sammensætningen i de
5 ovennævnte præparater, kan andre bestanddele ikke være til stede i deres angivne maksimumskoncentration og vil derfor udgøre den resterende del af sammensætningen.

Særlige sammensætninger ifølge den foreliggende opfindelse er sådanne, hvori de aktive bestanddele med formel (I) formuleres i
10 liposomholdige sammensætninger. Liposomer er produkter, der er dannet af amfifatiske molekyler såsom polære lipider, f.eks. phosphatidylcholiner, ethanolaminer og seriner, sphingomyeliner, cardiolipiner, plasmalogener, phosphatidsyrer og cærebiosider. Liposomer dannes, når phospholipider eller andre egnede amfifatiske molekyler får lov til at kvælde i vand
15 eller vandige opløsninger til dannelse af flydende krystaller sædvanligvis af en flerlagsstruktur, der omfatter mange dobbeltlag, som er skilt fra hinanden af vandigt materiale. En anden kendt type liposom består af et enkelt dobbeltlag, der indkapsler vandigt materiale, der også kan omtales som en enbladet blære. Hvis vandopløselige materialer
20 er indeholdt i den vandige fase under lipidernes kvældning, bliver de indesparret mellem de lipide dobbeltlag.

Vandopløselige aktive bestanddele som f.eks. de fleste saltformer af forbindelserne med formel (I) er indkapslet i de vandige mellemrum mellem molekyllagene. Lipide opløselige aktive bestanddele f.eks. de
25 fleste baseformer af forbindelserne med formel (I) er inkorporeret i de lipide lag, selv om polære hovedgrupper kan stikke frem fra laget ind i det vandige mellemrum. Indkapslingen af disse forbindelser kan opnås ved flere fremgangsmåder. Den i almindelighed mest anvendte fremgangsmåde medfører pålægning af en tynd phospholipidfilm på væggene af en kolbe
30 ved afdampning af et organisk opløsningsmiddel. Når denne film dispergeres i et egnet vandigt medium, dannes multilamellare liposomer (også omtalt som grove liposomer). Efter passende sonikation danner de grove liposomer på samme måde mindre lukkede blærer.

Vandopløselige aktive bestanddele inkorporeres sædvanligvis ved at
35 dispergere den pålagte film med en vandig opløsning af forbindelsen. Den ikke-indkapslede forbindelse fjernes derefter ved centrifugering, kromatografi, dialysering eller anden egnet procedure. Lipidopløselige aktive

bestanddele inkorporeres sædvanligvis ved opløsning i det organiske opløsningsmiddel med phospholipidet forud for pålægning af filmen. Hvis opløseligheden af disse materialer i den lipide fase ikke overskrides, eller den tilstedeværende mængde ikke ligger over, hvad der kan bindes til lipidet, indeholder liposomer, der er fremstillet ved den ovennævnte metode, sædvanligvis det meste af materialet bundet i de lipide dobbeltlag og adskillelse af liposomerne fra ikke-indkapslet materiale er ikke nødvendig.

En særlig hensigtsmæssig metode til fremstilling af liposomformulerede former af de aktive bestanddele med formel (I) er den i EP-A-253.619 beskrevne metode, der er optaget heri ved henvisning. Ved denne metode fremstilles enkelte dobbeltlags liposomer indeholdende indkapslede aktive bestanddele ved opløsning af den lipide komponent, der er forløber til liposomerne i et organisk medium, injektion under tryk af den organiske opløsning af den lipide komponent i en vandig komponent under samtidig blanding af de organiske og vandige komponenter med et højhastighedshomogeniseringsapparat eller blandemidler, hvorved liposomerne dannes spontant.

De enkelte dobbeltlags liposomer indeholdende den indkapslede aktive bestanddel med formel (I) kan anvendes direkte, eller de kan anvendes i en egnet farmaceutisk acceptabel bærer for topisk administrering. Liposomernes viskositet kan forøges ved tilsætning af et eller flere fortykkesmidler som f.eks. xanthangummi, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose og blandinger deraf. Den vandige komponent kan bestå af vand alene, eller den kan indeholde elektrolytter, pufrede systemer og andre bestanddele som f.eks. konserveringsmidler. Egnede anvendelige elektrolytter omfatter metalsalte såsom alkalimetal- og jordalkalimetalsalte. De foretrukne metalsalte er calciumchlorid, natriumchlorid og kaliumchlorid. Koncentrationen af elektrolytten kan variere fra nul til 260 mM, fortrinsvis fra 5 mM til 160 mM. Den vandige komponent anbringes i en passende beholder, der kan tilpasses til udførelse af homogeniseringen ved at bevirke stor turbulens under injektionen af den organiske komponent. Homogenisering af de to komponenter kan udføres inde i beholderen, eller alternativt kan de vandige og organiske komponenter injiceres separat i blandemidlet, som er anbragt uden for beholderen. I sidstnævnte tilfælde dannes liposomerne i et blandemiddel og føres derefter til en anden beholder for at blive opsamlet.

Den organiske komponent består af et egnet, ikke-toksisk farmaceutisk acceptabelt opløsningsmiddel som f.eks. ethanol, glycerol, propylenglycol og polyethylenglycol og et egnet phospholipid, som er opløseligt i opløsningsmidlet. Egnede anvendelige phospholipider omfatter f. eks. lecitin, phosphatidylcholin, phosphatidylethanolamin, phosphatidylserin, phosphatidylinositol, lysophosphatidylcholin og phosphatidylglycerol. Andre lipofile additiver kan anvendes for selektivt at modificere liposomernes karakteristiske træk. Eksempler på sådanne andre additiver omfatter stearylamin, phosphatidinsyre, tocopherol, kolesterol og lanolinestrakter.

Det kan være fordelagtigt at anvende mikroniserede former af den aktive bestanddel, dvs. materiale med en middelpartikelstørrelse på mindre end 10 μm , eftersom det store overfladeareal vil lette opløsningen af de liposomale komponenter.

Desuden kan andre bestanddele, der kan forebygge oxidation af phospholipiderne, sættes til den organiske komponent. Eksempler på sådanne andre komponenter omfatter tocopherol, butyleret hydroxyanisol, butyleret hydroxytoluen, ascorbylpalmitat og ascorbyloleat. Konserveringsmidler såsom benzoesyre, methylparaben og propylparaben kan ligeledes tilsættes.

De liposomformulerede former af de aktive bestanddele ifølge den foreliggende opfindelse, specielt de der er opnået ved den ovenfor omtalte metode til fremstilling af sådanne liposomformulerede former, kan anvendes i ren form eller i kombination med enhver af de tidligere nævnte bærere til fremstilling af salver, cremer, geleer, eau de toilette etc.

Ud over de ovenfor beskrevne sammensætninger kan dækningsmaterialer anvendes f.eks. plastre, bandager, forbindinger, gazetamponer og lignende, der indeholder en passende mængde af en ovenfor omtalt sammensætning. I nogle tilfælde kan der anvendes plastre, bandager, forbindinger, gazetamponer og lignende, som er blevet imprægneret eller bestænkt med en flydende formulering indeholdende det aktive middel, f.eks. med en aseptisk vandig opløsning, eller bestrøet med en fast pulverformig sammensætning eller oversmurt, dækket eller overtrukket med en halvflydende sammensætning.

Den aktive bestanddel med formel (I) kan også anvendes ved iontoforese eller ved lokal injektion, f.eks. med sprøjte eller dermojet. Ved

de sidstnævnte anvendelsesmåder vil sammensætningerne hensigtsmæssigt være i flydende form. Til applikationer baseret på iontoforese anvendes flydende formuleringer indeholdende syreadditionssalte af de aktive bestanddele med formel (I).

- 5 Det ovenfor anvendte udtryk hud, også omtalt som cutis, omfatter den yderste hud eller det yderste lag af kroppen bestående af dermis og epidermis. Som forstyrrende elementer af hudens sundhed kan nævnes alle slags hudstriae såsom striae atrophicae, striae albicantes, graviditetsrelateret (striae gravidarum) obesitet, obesitet efterfulgt af slanke-
- 10 kure, afmagring, hurtig vækst f.eks. under puberteten eller den tidlige ungdomstid. Yderligere forstyrrelser omfatter rynker, specielt fine rynker f.eks. på et tidligt stadium af aldrende hud. Sådanne forstyrrelser kan forårsages af overdreven strækning af huden (strækmærker), alder, udsættelse for blæst, vand, specielt havvand eller solskin. Som andre
- 15 forstyrrende elementer af hudens sundhed kan nævnes keloider og ar, specielt små ar. Eksempler på sidstnævnte er acne-forårsagede ar (f.eks. acne-inducerede gruber), hypertrofe ar og lignende.

- Yderligere tilvejebringes en sammensætning, der som aktiv bestanddel indeholder en serotonin-antagonist, der fortrinsvis er en
- 20 forbindelse med formel (I) som defineret ovenfor og en bærer samt om ønsket en eller flere aktive bestanddele. Generelt kan sammensætningen indeholde fra 0,01% til 10% af den aktive bestanddel, og især fra 0,1% til 5%. Sammensætningerne kan fremstilles ved at følge de i
- 25 formuleringen af farmaceutiske midler generelt anvendte metoder, f.eks. til fremstilling af pulvere ved grundig knusning og blanding af komponenterne, opløsninger ved opløsning af den aktive bestanddel i det flydende medium ved omrystning, omrøring, om ønskeligt ved højere temperaturer, halvflydende formuleringer ved dispersion af den aktive bestanddel i den halvflydende bærer og lignende metoder.

- 30 De følgende eksempler har til formål at belyse omfanget af den foreliggende opfindelse i alle dens aspekter.

EksemplerA. Sammensætningseksempler

Som anvendt i de følgende eksempler er Pluronic L35® et varemærke for en blokcopolymer indeholdende polyoxyethylen- og polyoxypropylen-blokke.

Eksempel 1

10 3-[2-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidiny]ethyl]-2,4(1H,3H)-quinazolin-dion (ketanserin) 0,25%:

	3-[2-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidiny]ethyl]-	
	2,4(1H,3H)-quinazolindiontartrat	3,46 mg
	propylenglycol	99,0 mg
15	hydroxypropylmethylcellulose	15,6 mg
	vand	881,9 mg

Den aktive bestanddel ketanserintartrat sættes til vandet under kraftig omrøring, hvorefter de andre ingredienser tilsættes.

20 Eksempel 2

3-[2-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidiny]ethyl]-2,7-dimethyl-4H-pyrido-[1,2-a]pyrimidin-4-on 0,25%:

	3-[2-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidiny]ethyl]-	
	2,7-dimethyl-4H-pyrido-[1,2-a]pyrimidin-4-on	2,5 mg
25	propylenglycol	99,0 mg
	hydroxypropylmethylcellulose	15,6 mg
	vand	881,9 mg

Eksempel 3

30	Ketanserin mikrofin	2%
	Pluronic L35*	90,5%
	Glycerolmonostearat	7,5%

35 Fremstillingsmetode.

Glycerolmonostearat og Pluronic L 35* indføres i en beholder forsynet med dobbeltvægge og opvarmes til ca. 65°C. Omrøring fortsættes ind-

til opnåelse af en homogen klar væske. Denne klare væske afkøles til ca. 40°C under forsigtig omrøring. Herefter dannes en let viskos, olieagtig masse. Under homogeniseringen af blandingen suges ketanserin derefter ind i salven ved evakuering af beholderen. Homogenisering fortsættes, indtil ketanserin er jævnt fordelt i salven. Salven afkøles yderligere til 20-25°C under forsigtig omrøring.

Eksempel 4

10	Ketanserin mikrofin	2%
	Polyethylenglycol 400	78%
	Polyethylenglycol 4000	20%

Fremstillingsmetode

15 Polyethylenglycol 4000 og polyethylenglycol 400 indføres i en beholder forsynet med dobbeltvægge og opvarmes til ca. 65°C. Omrøring fortsættes indtil opnåelse af en homogen, klar væske. Denne klare væske afkøles til ca. 40°C under forsigtig omrøring. Herefter dannes en let viskos, olieagtig masse. Under homogeniseringen af blandingen suges ketanserinpulveret derefter ind i salven ved evakuering af beholderen. Homogenisering fortsættes, indtil ketanserin er jævnt fordelt i salven. Salven afkøles yderligere til 20-25°C under forsigtig omrøring.

Eksempel 5

25	Ketanserin	5 g
	Vinsyre	3 g
	Vandfri dextrose	50 g
	Propylenglycol	51,8 g
	Vand (ad 1 liter)	914,2 g

30

Fremstillingsmetode

I 500 ml varmt (90-95°C) sterilt vand opløses 50 ml propylenglycol, 3 g vinsyre og 5 g ketanserin under omrøring. En opløsning af 50 g vandfri dextrose i 250 ml vand sættes til den førstnævnte opløsning. Blandingen fortyndes med sterilt vand til 1 liter, hvilket giver et flydende præparat til dermojet- eller iontoforeseapplikationer.

Eksempel 6

Som omtalt i det følgende eksempel er Lipoid S45® et varemærke for en formulering indeholdende 49,0% phosphatidylcholin, 48,0% ikke-polare lipoider, 0,1% DL- α -Tocopherol (vitamin E) og vand.

5		
	Ketanserintartrat	3,5 mg
	Lipoid S45 (flydende)®	100,0 mg
	Cholesterol	10,0 mg
	methylparaben	2,0 mg
10	propylparaben	0,02 mg
	methylcellulose	15,0 mg
	destilleret vand ad	1000,0 mg
	methanol p.a.	400,0 μ l
	chloroform p.a.	800,0 μ l

15

Procedure 1

3,5 mg ketanserintartrat, 100,0 mg af Lipoid S45® og 10,0 mg cholesterol opløses under omrøring i en blanding af 0,4 ml methanol og 0,8 ml chloroform. Derefter afdampes de sidstnævnte opløsningsmidler i va-

20 kuum (temperatur 40-50°C) (opløsning 1).

0,02 mg propylparaben og 2,0 mg methylparaben opløses i destilleret vand med en temperatur på 80-90°C (opløsning 2). Opløsning 2 afkøles og sættes til opløsning 1 gennem et rør under homogenisering med et egnet højtydende homogeniseringsapparat (opløsning 3).

25 15 mg methylcellulose gøres fugtig med 3 ml destilleret vand med en temperatur på 80-90°C. Sidstnævnte sættes til opløsning 3 under intensiv omrøring til homogenisering.

Procedure 2

30 100 mg Lipoid S45® og 10 mg cholesterol opvarmes under omrøring indtil opnåelse af en klar opløsning (opløsning 1). 2 mg methylparaben og 0,02 mg propylparaben opløses i destilleret vand med en temperatur på 80-90°C. Opløsningen får lov til at afkøle og sættes dernæst gennem et rør til opløsning 1 under homogenisering med et højtydende homogeniseringsapparat (opløsning 2).

35 15 mg methylcellulose gøres fugtig med 3 ml destilleret vand med en temperatur på 80-90°C. Sidstnævnte sættes til opløsning 2 under kraftig omrøring til homogenisering.

B. Kliniske eksempler

De til hudens sundhed værdifulde bevarings- og/eller retablerings-egenskaber af de serotonin-antagonistiske forbindelser, der anvendes ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse, kan påvises ved følgende forsøg.

Eksempel 7

Seks patienter med strækmærker (striae påført ved graviditet eller fysisk øvelse) behandledes med daglige applikationer af 2% ketanserin-salve (sammensætning ifølge eksempel 3). Strækmærkerne havde været til stede i tidsrum fra 4 uger til mere end 1 år. Efter en minimal applikationstid på 1 måned rapporterede alle 6 patienter en signifikant nedgang i synligheden og udseende af striae.

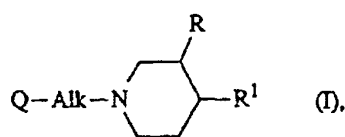
Fire patienter med keloider, der havde været til stede i tidsrum på 2 år indtil mere end 10 år behandledes med ketanserinapplikationer ved dermojet eller iontoforese. Den i de sidste applikationer anvendte sammensætning var sammensætningen ifølge eksempel 5. Tre patienter havde keloid med præsternal placering og én havde keloid på ryggen. Ketanserin blev anvendt i løbet af 3 uger til 3 måneder. De to patienter med den korteste behandling udviste moderat forbedring af deres keloider (reduceret størrelse og hårdhed). To patienter fortsatte behandlingen i 3 måneder. Hos den ene var keloidet helt forsvundet. Den anden patient havde en tydelig reduktion af keloidet.

Seks patienter med hypertrofiske ar, der havde været til stede i 1 måned op til 1 år modtog topisk ketanserin i salve, ved dermojet eller ved iontoforese. Behandlingen varede i 2 til 3½ måned. Alle patienter oplevede forbedring, eller at deres ar forsvandt fuldstændigt. En anden patient havde acne-inducerede gruber i ansigtet. Disse havde været til stede 1 år. Daglige applikationer af 2% topisk ketanserin i 2½ måned retableerede faktisk den normale hudmorfologi. Ingen af disse 17 patienter nævnte bivirkninger.

PATENTKRAV

1. Anvendelse af en forbindelse, som er i besiddelse af serotonin antagonistisk aktivitet, til fremstilling af et lægemiddel til bevaring og retablering af hudens sundhed, der er blevet forstyrret af striae, rynker, keloider eller ar, **KENDETEGNET** ved, at forbindelsen med serotonin-antagonistisk aktivitet er en forbindelse med formlen

10



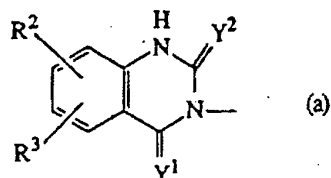
- 15 et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf og den eventuelle stereoisomere form deraf, hvori

R er hydrogen eller C₁₋₆alkyl,

Alk er C₁₋₄alkandiyl,

Q er en gruppe med formlen

20



25

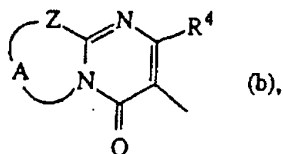
hvori Y¹ og Y² hver især uafhængigt er O eller S,

R² er hydrogen, halogen, C₁₋₆alkyl eller C₁₋₆alkyloxy,

R³ er hydrogen eller halogen, eller

30

Q er en gruppe med formlen



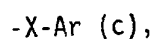
35

hvori R⁴ er hydrogen eller C₁₋₆alkyl,

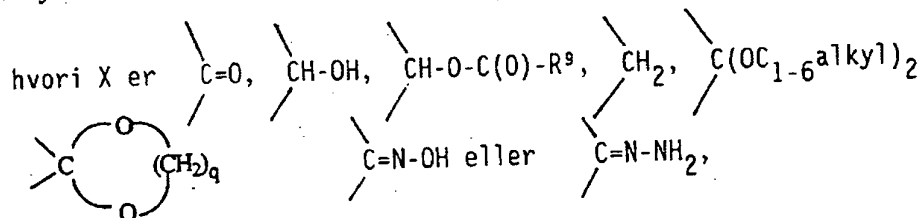
Z er -S-, -CH₂- eller -CR⁵=CR⁶-, idet R⁵ og R⁶ hver især

uafhængigt er hydrogen eller C_{1-6} alkyl, og A er en bivalent gruppe
 $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$ eller $-CR^7=CR^8-$, idet R^7 og R^8 hver
 især uafhængigt er hydrogen, halogen, amino eller C_{1-6} alkyl,

5 R^1 er en gruppe med formlen

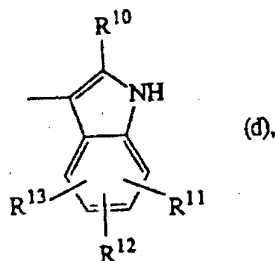


10 hvori Ar er phenyl eller substitueret phenyl, idet den substituere-
 de phenyl bærer en aminogruppe og/eller 1, 2 eller 3 halogenatomer, og



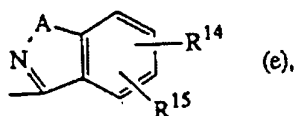
idet R^9 er hydrogen eller C_{1-6} alkyl og
 q er et helt tal på 2 eller 3, eller

20 R^1 er en gruppe med formel



hvori R^{10} er hydrogen eller C_{1-6} alkyl, R^{11} , R^{12} og
 R^{13} hver især uafhængigt er hydrogen eller halogen,

30 eller R^1 er en gruppe med formel



35 hvori A er O eller S, R^{14} og R^{15} hver især uafhængigt er hydro-
 gen, halogen, hydroxy, C_{1-6} alkyloxy eller C_{1-6} alkyl.

2. Anvendelse ifølge krav 1, KENDETEGNET ved, at forbindelsen med formel (I) er ketanserin.

3. Anvendelse ifølge krav 1 eller 2, KENDETEGNET ved, at forbindelsen med formel (I) anvendes i en kosmetisk sammensætning med en hudacceptabel bærer.

4. Anvendelse ifølge krav 3, KENDETEGNET ved, at forbindelsen med formel (I) er indkapslet i et liposom.

5. Anvendelse ifølge krav 4, KENDETEGNET ved, at liposomet er et enkelt dobbeltlagsliposom.

6. Anvendelse ifølge krav 3, 4 eller 5, KENDETEGNET ved, at sammensætningen antager form som en creme, en salve, eau de toilette eller skinmilk.

7. Anvendelse ifølge krav 6, KENDETEGNET ved, at sammensætningen omfatter fra 0,01% til 10% (vægt-%) af en forbindelse med formlen (I).

8. Anvendelse ifølge krav 6, KENDETEGNET ved, at sammensætningen omfatter fra 0,1% til 5% (vægt-%) af en forbindelse med formlen (I).

9. Anvendelse ifølge krav 6, KENDETEGNET ved, at sammensætningen omfatter fra 0,2% til 2,5% (vægt-%) af en forbindelse med formlen (I).

20

25

30

35