



(12) **PATENT**

(19) **NO**

(11) **328596**

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.

A61K 8/44 (2006.01)

A61Q 19/00 (2006.01)

A61K 31/197 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20022782	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2000.11.29 PCT/JP00/08436
(22)	Inng.dag	2002.06.11	(85)	Videreføringsdag	2002.06.11
(24)	Løpedag	2000.11.29	(30)	Prioritet	1999.12.14, JP, 354031/99
(41)	Alm.tilgj	2002.08.14			
(45)	Meddelt	2010.03.29			
(73)	Innehaver	SBI ALApromo Co, Ltd, 1-6-1, Roppongi, Minato-ku, JP- TOKYO, Japan			
(72)	Oppfinner	Yoshiyasu Itoh, 4-20-8, Meguro, Meguro-ku, Tokyo 153-0063, JP-, Japan			
		Tohru Tanaka, c/o Cosmo Oil Co Ltd, 1-1, Shibaura 1-chome, Minato-ku, JP-105-8528 TOKYO, Japan			
(74)	Fullmektig	JK Thorsens Patentbureau AS, Postboks 9276 Grønland, 0134 OSLO, Norge			
(54)	Benevnelse	Ikke-terapeutisk fremgangsmåte for å forbedre huden			
(56)	Anførte publikasjoner	WO 98/30242 A2, WO 96/28412 A1, WO 95/07077 A1			
(57)	Sammendrag				

Blandingen for peeling som inneholder en forbindelse valgt blandt 5-aminolevulinsyre, dens derivater og salter derav, og en fremgangsmåte for å forbedre huden til mennesker eller dyr som involverer trinnet med å administrere en slik forbindelse til huden til mennesker eller dyr og trinnet med peeling av huden.

Foreliggende oppfinnelse vedrører en ikke-terapeutisk fremgangsmåte for å forbedre huden hos et menneske eller dyr ved fotodynamisk peeling av huden.

- 5 Peeling er en metode for å fremme regenereringen av ny hud ved å skrelle bort gammel hud. Den er omfattende anvendt innen området av kosmetisk kirurgi for å estetisk forbedre huden som er i dårlig forfatning, men som ikke nødvendigvis krever en medisinsk behandling. Peeling klassifiseres i
- 10 store trekk som kjemisk peeling og laserpeeling.

- Ved kjemisk peeling, påføres kjemikaler som fenol, glykolsyre og trikloreddiksyre til huden og huden skrelles av. Den er videre klassifisert som overflatepeeling hvor huden skrelles
- 15 av overflatisk og dyp-peeling hvor dypere hudlag skrelles av. Da operasjonen fører til kjemiske brannsår, oppstår inflammasjon etter endt operasjon. Når operasjonen kun gjennomføres på hudoverflatelaget for å minimalisere inflammasjonen, kan kun utilstrekkelige effekter oppnås. På den annen side
- 20 induserer en kraftig operasjon ofte lengevirkende pigmentering og rødhet eller til og med arr i enkelte tilfeller. Dyp-peeling er en svært inngripende behandling som bør gjennomføres under anestesi og der oppstår postoperativ smerte etter operasjonen.

- 25 Laserpeeling er en terapeutisk metode hvor hudoverflaten brennes ved stråling med laserstråler i stedet for påføring av kjemikalier. Operasjonen bør gjennomføres under anestesi. Tilsvarende den kjemiske peeling, følges laserpeelingen av
- 30 inflammasjon. Da operasjonen ofte induserer lengevirkende pigmentering, rødhet og arrdannelse, særlig når det gjelder orientalere, bør den anvendes ekstremt forsiktig på det foreliggende tidspunkt på orientalere.

- 35 Som beskrevet over, kan de eksisterende peelingmetoder være forbundet med komplikasjoner. Når de gjennomføres mens man unngår komplikasjoner, kan kun utilstrekkelige virkninger oppnås. Det har derfor vært ønskelig å etablere en effektiv peelingmetode som gir en liten belastning for pasientene.

Et formål for den foreliggende oppfinnelse er å tilveiebringe en effektiv peelingmetode som gir liten belastning for pasientene.

- 5 Foreliggende oppfinnelse vedrører en ikke-terapeutisk fremgangsmåte for å forbedre huden hos et menneske eller dyr ved fotodynamisk peeling av huden, som omfatter
- (i) tilføring av en blanding som omfatter minst en forbindelse valgt fra 5-aminolevulinsyre og et salt derav,
- 10 en 5-aminolevulinsyreester og et salt derav, en N-acyl-5-aminolevulinsyre og et salt derav, og en N-acyl-5-aminolevulinsyreester og et salt derav til huden av et menneske eller dyr; og
- (ii) bestråling av huden med lys ved et dosenivå på 3-10
- 15 J/cm² i 1-50 min. for å bevirke peeling av huden.

Det er kjent at 5-aminolevulinsyre (heretter noen ganger omtalt som "5-ALA"), derivater derav og salter derav anvendt i fremgangsmåten for peeling i henhold til oppfinnelsen er

20 anvendbare som plantevekstfremmende midler, herbicider, insekticider, sensibilisatorer i fotodynamisk terapi for canser og lignende (japansk patent nr. 2613136, japansk patent nr. 2896963, JP-W-61-502814, JP-A-2-138201). Det har imidlertid ikke vært kjent at 5-ALAer kan anvendes for

25 peeling.

5-ALA derivater inkluderer 5-aminolevulinsyreester, N-acyl-5-aminolevulinsyrer og N-acyl-5-aminolevulinsyreester (heretter omtalt som henholdsvis "5-ALA-estere",

30 "N-acyl-5-ALAer", og "N-acyl-5-ALA-estere").

Eksempler på 5-ALA-esterne inkluderer estere av 5-ALA med en alkylgruppe som kan være substituert og som har en rett-kjedet, forgrenet eller syklisk struktur med 1 til 24 karbon-

35 atomer. Eksempler på substituenten til den substituerte alkylgruppe inkluderer en hydroksylgruppe, en alkoksygruppe, en fenylgruppe og lignende. Foretrukne eksempler på alkylgruppen som kan være substituert inkluderer en metylgruppe, en etylgruppe en n-propylgruppe, en isopropylgruppe, en

n-pentylgruppe, en n-heksylgruppe, en sykloheksylgruppe, en n-heptylgruppe, en n-oktylgruppe, en n-nonylgruppe, en n-dodecylgruppe, en n-heksadecylgruppe, en benzylgruppe, en fenetylgruppe, en 3-fenylpropylgruppe, en hydroksyetylgruppe, 5 en etoksyetylgruppe og lignende.

N-acyl-5-ALAene inkluderer forbindelser hvori aminogruppen i 5-ALA er blitt acylerte ved hjelp av en acylgruppe med 1 til 24 karbonatomer, slik som en alkanoylgruppe, en aromatisk 10 acylgruppe, en benzyloksykarbonylgruppe og lignende. Foretrukne eksempler på acylgruppen inkluderer en acetylgruppe, en n-propanoylgruppe, en n-butanoylgruppe, en n-pentanoylgruppe, en n-heksanoylgruppe, en n-nonanoylgruppe, en benzyloksykarbonylgruppe og lignende.

15 Eksempler på N-acyl-5-ALA-esterne inkluderer forbindelser med den samme ester- og acylgruppen som beskrevet over. Foretrukne eksempler inkluderer kombinasjoner av en metylestergruppe og en formylgruppe, en metylestergruppe og en acetylgruppe, 20 en metylestergruppe og en n-propanoylgruppe, en metylestergruppe og en n-butanoylgruppe, en etylestergruppe og en formylgruppe, en etylestergruppe og en acetylgruppe, en etylestergruppe og en n-propanoylgruppe, en etylestergruppe og en n-butanoylgruppe og lignende.

25 Eksempler på saltene av 5-ALA eller derivater derav inkluderer syreaddisjonsalter som hydroklorid, hydrobromid, hydrojodid, fosfat, nitrat, sulfat, acetat, propionat, toluensulfonat, succinat, oksalat, laktat, tartrat, glykolat, 30 metansulfonat, butyrat, valerat, citrat, fumarat, maleat, malat og lignende, metallsalter, som natriumsalt, kaliumsalt, kalsiumsalt og lignende, ammoniumsalter, alkylammoniumsalter, og lignende. Disse salter kan anvendes som en vandig oppløsning eller et pulver og har den samme effekt som 5-ALA.

35 5-ALA, derivatene derav eller saltene derav som beskrevet over kan danne et hydrat eller et solvat. De kan anvendes alene eller i kombinasjon av to eller flere. 5-ALA eller dens salter kan oppnås ved en hvilken som helst kjemisk

syntesemetode, ved mikrobiell fremstilling og enzymatisk fremstilling (se f.eks. WO98/54297, USP 5380935). 5-ALA derivatene eller saltene derav kan fremstilles ved en allmenn kjent kjemisk syntesemetode som beskrevet i f.eks. JP-A-4-9360. Produkter oppnådd ved mikrobielle eller enzymatiske metoder og råprodukter oppnådd ved kjemisk syntese kan anvendes som sådan uten ytterligere separasjon eller rensing, så lenge de ikke inneholder kontaminanter som er skadelige for mennesker eller dyr.

10

Blandingen for peeling kan inneholde en ytterligere komponent, så lenge den inneholder 5-ALA, derivatene derav eller saltene derav. Doseringsformen er ikke spesielt begrenset, så lenge det er et eksternt preparat for hud. Eksempler inkluderer et pulver, en oppløsning, en salve (inkluderende en oljeaktig salve, en emulgert salve, en vannoppløselig salve og hydrogel), en dermatologisk pasta og lignende. Eksempler på den ytterligere komponent inkluderer en perkutan absorpsjonsakselerator som isopropylmyristat, en surfaktant, alkohol, flerverdig alkohol og lignende.

20

Når en vandig oppløsning eller en salve fremstilles, er det nødvendig å fremstille den slik at den ikke blir alkalisk for å forhindre spalting av 5-ALA, derivatene derav eller saltene derav. Den vandige oppløsning og salven fremstilles foretrukket ved å innstille pH til 8 eller lavere, mer foretrukket til pH 7 eller lavere, særlig foretrukket til pH 6,1 eller lavere. Når de blir alkaliske, kan nedbrytning forhindres ved å eliminere oksygen. Når man tar hensyn til dette, kan de anvendes sammen med en basekomponent som generelt anvendes for oppløsningen og salven.

30

Når peeling gjennomføres ved å anvende fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen, påføres blandingen på den ønskede hud og huden bestråles med lys (dvs. fotodynamisk peeling). Betegnelsen "fotodynamisk peeling" som anvendt i den foreliggende oppfinnelse betyr en peelingmetode hvor et kjemikalie påføres huden etterfulgt av bestråling med lys. Metoden for å påføre blandingen til huden er ikke spesielt begrenset så lenge som

35

den aktive bestanddel kan absorberes via huden. Eksempler inkluderer spraying, belegging, innpakking, iontoforese og lignende. Dosen til huden av 5-ALA, derivater derav eller salter derav som er den aktive bestanddel er generelt fra 10 mg til 10 g, foretrukket fra 100 mg til 5 g og mer foretrukket fra 1 g til 5 g med hensyn til 5-ALA hydroklorid pr. 100 cm² av huden. Når det gjelder effektivitet, bør huden etter påføring av blandingen og inntil lysbestråling, foretrukket skjermes.

10

Huden som har fått påført blandingen er ikke spesielt begrenset. Blandingens påføres imidlertid foretrukket til hud som skal forbedres sett ut fra et estetisk synspunkt, f.eks. hud med gamle hornaktige substanser eller epiderm, hud med flekker, fregner eller akne, hud som har tapt spenning eller glans, rynket hud og hud med hudorm.

Deretter bestråles huden med lys. Med hensyn til den perkutane absorpsjon og metabolisme av den aktive bestanddel, er det foretrukket å bestråle huden med lys i fra 2 til 48 timer, foretrukket i 4 til 24 timer, etter påføring av blandingen. Det er også foretrukket å gjennomføre lysbestråling etter fjerning av blandingen som er tilbake på huden.

Som lyset for bestrålingen er det foretrukket å anvende synlig lys på omtrent 635 nm eller laserstråler på omtrent 635 nm. Strålingsdosenivået er fra 3 til 10 J/cm². Bestrålingstiden er fra 1 til 50 minutter, foretrukket fra 10 til 30 minutter.

30

Etter behandlingen ifølge oppfinnelsen, er den behandlede del blitt rød og hovner opp i omtrent 3 døgn. Deretter skreller hudoverflaten av spontant. Som et resultat, kan peeling-effektene (f.eks. at gamle hornaktige substanser eller epiderm faller av, fjerning av flekker, fregner eller akne, restaurering av hudens spenst eller glans, lindring med hensyn til rynker, forbedring av hudorm) oppnås innen 3 eller 4 dager til 3 uker, skjønt effektene er forskjellig blandt de ulike individer.

Skjønt tilstrekkelige effekter kan oppnås ved å gjennomføre behandlingen i overenstemmelse med oppfinnelsen en gang, kan den gjentas flere ganger for ytterligere å øke effektene.

5 Skjønt mekanismen for den fotodynamiske peeling ifølge oppfinnelsen fremdeles forblir ukjent, er den antatt å foregå som følger. Død av celler og vev er klassifisert til to typer, dvs. nekrose og apoptose. Forekomsten av nekrose, hvor celledødsprosesser og død bevirkes ved eksterne faktorer som
10 kjemikalier eller varme, induserer inflammatoriske reaksjoner som vasodilatasjon og migrering av inflammatoriske celler mot den rammede del. Deretter akselereres melanogenese i pigmentcellene. På den annen side betyr apoptose en annen form for celledød hvor cellene så å si "begår selvmord" på grunn
15 av intracellulære faktorer. Det er kjent at celledød av denne type følges av ingen eller liten inflammasjon.

Kjemisk peeling og laserpeeling er teknikker basert på nekrosemekanismen hvorved epidermalceller drepes ved hjelp av
20 kjemikalier eller varme. Disse behandlingene induserer derfor ofte problemer som inflammasjon, pigmentering eller arrdannelse som varer utover 3 måneder, 6 måneder eller til og med et år eller lengre i noen tilfeller.

25 I motsetning til dette mener man at epidermalceller drepes på grunnlag av den apoptoselignende mekanisme i fotodynamisk peeling. Etter ekstern administrering absorberes 5-ALA i epidermalceller og går deretter inn i blodbiosyntesespektret i disse cellene. Deretter konverteres den til fotosensitive
30 substanser som protoporfyrin IX og akkumuleres i cellene. Når eksponert for eksiterende lys, danner disse fotosensitive substanser som protoporfyrin IX aktivt oksygen og cellene begår deretter "selvmord". Når 5-ALA salter eller derivater derav administreres, vil 5-ALA induseres derfra i kroppen og
35 det induserte 5-ALA vil utløse den samme mekanisme.

Som beskrevet over, mener man at den fotodynamiske peeling ifølge oppfinnelsen er basert på celledød ved den apoptose-

lignende mekanisme og at den derfor induserer små problemer som inflammasjon, pigmentering eller rødhet.

Den foreliggende oppfinnelse er forklart mer detaljert i forbindelse med eksemplene. De etterfølgende eksempler ble gjennomført under fullstendig informasjon og med samtykke på grunnlag av medisinsk diagnose.

EKSEMPEL 1

5-ALA-hydroklorid ble tilsatt til en hydrofil salve i overenstemmelse med the Japanese Pharmacopoeia (produsert av Yoshida Pharmaceutical Co., Ltd.) til å gi en konsentrasjon på 20 vekt% og blandet inngående.

Under informert samtykke, ble 10 g av den oppnådde salve påført til den venstre halvdel av ansiktet til en 22 år gammel kvinne. Deretter ble den behandlede del dekket med Saran Wrap (produsert av Asahi Kasei Corporation, det samme gjelder i det etterfølgende) og videre med aluminiumsfolie for å blokkere lys.

Etter 4 timer ble den behandlede del rensset og bestrålet med en excimer fargelaser (PDTEDL1 produsert ved Hamamatsu Photonics K.K.) med en bølgelengde på 635 nm ved et dosenivå på 5 J/cm² i 30 minutter.

Etter bestråling ble ødematøs erytem dannet på den berørte del. Men det forsvant gradvis fra dag 3. Samtidig ble en tynn skorpe dannet på hudoverflaten. Skorpen, dvs. gamle epidermalkomponenter, skrellet gradvis av ved vasking og rensing av ansiktet, og peelingen var avsluttet 3 uker etter operasjonen.

En sammenligning mellom venstre og høyre delen av ansiktet indikerte at hudens spenst, rynker, pigmentering, akneflekker og lignende klart var blitt bedre. Ved en oppfølgende undersøkelse gjennomført 6 måneder etter behandlingen, var den behandlede del fremdeles i en fordelaktig tilstand.

EKSEMPEL 2

Under informert samtykke ble 5 g av en salve fremstilt på samme måte som i eksempel 1 påført til det høyre kinn (6 cm x 6 cm) til en 24 år gammel kvinne. Deretter ble den behandlede del dekket med Saran Wrap og videre med aluminiumsfolie for å blokkere lys.

Etter 12 timer ble den behandlede del rensset og bestrålet med en excimer fargelaser (PDTEDL1 produsert av Hamamatsu Photonics) ved en bølgelengde på 635 nm ved et dosenivå på 5 J/cm² i 15 minutter.

Skjønt ødematøs erytem ble dannet på den berørte del etter bestrålingen, forsvant det gradvis fra dag 3. Samtidig skallet gamle epidermalkomponenter gradvis av ved vasking og rensing av ansiktet, og peeling var fullført på dag 6 etter operasjonen.

En sammenligning med den tilsvarende del på det venstre kinn indikerte at hudens spenst, rynker, pigmentering, akneflekker og lignende var blitt klart bedre. Ved en oppfølgende undersøkelse gjennomført 6 måneder etter behandlingen, var den behandlede del fremdeles i en fordelaktig tilstand.

INDUSTRIELL ANVENDBARHET

En effektiv peeling behandling som gir liten belastning for pasienter kan oppnås ved å anvende blandingen for peeling som beskrevet ovenfor.

PATENTKRAV

1. Ikke-terapeutisk fremgangsmåte for å forbedre huden hos et menneske eller dyr ved fotodynamisk peeling av huden,
- 5 k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter
- (i) tilføring av en blanding som omfatter minst en forbindelse valgt fra 5-aminolevulinsyre og et salt derav, en 5-aminolevulinsyreester og et salt derav, en N-acyl-5-aminolevulinsyre og et salt derav, og
- 10 en N-acyl-5-aminolevulinsyreester og et salt derav til huden av et menneske eller dyr; og
- (ii) bestråling av huden med lys ved et dosenivå på 3-10 J/cm² i 1-50 min. for å bevirke peeling av huden.
- 15 2. Fremgangsmåte som angitt i krav 1, hvori blandingen videre omfatter en perkutan absorpsjonsakselerator.