



Patentdirektoratet
TAASTRUP

-
- (21) Patentansøgning nr.: 0057/92 (51) Int.Cl.5 A 61 K 31/70
A 61 K 7/48
(22) Indleveringsdag: 17 jan 1992
(24) Løbedag: 21 dec 1988
(41) Alm. tilgængelig: 17 jan 1992
(45) Patentets meddelelse bkg. den: 01 aug 1994
(86) International ansøgning nr.: -
(62) Stamansøgning nr.: 1515/90
(30) Prioritet: 21 dec 1987 DK 6740/87 09 sep 1988 DK 5054/88

(73) Patenthaver: *Bukh Meditec A/S; Strandvejen 122; 2900 Hellerup, DK
(72) Opfinder: Daniel *Bar-Shalom; DK, Niels *Bukh; DK

(74) Fuldmægtig: Plougmann & Vingtoft A/S

(54) Anvendelse af sulfaterede sukkerarter

(56) Fremdragne publikationer

EP off.g.skrift nr. 245855
Andre publikationer: The American Journal of Gastroenterology,
vol. 80, nr. 3, 1985, s. 206-209.

(57) Sammendrag:

57-92

Anvendelse af et sulfateret disaccharid eller et salt eller kompleks deraf til fremstilling af et præparat til topisk applikation til forebyggelse eller behandling af ældning af hud, bindevæv, epiteloverflader eller mukosa, herunder til forebyggelse eller behandling af hudrynker, samt en fremgangsmåde til forebyggelse eller behandling af hudrynker, hvor huden påføres et kosmetisk præparat, der indeholder et sulfateret disaccharid eller et salt eller kompleks deraf. Det sulfaterede disaccharide eller salt eller kompleks deraf er især sucrose oktasulfat eller et natrium- eller kaliumsalt deraf eller aluminiumkomplekset af sukrose oktasulfat (sukralfat).

Den foreliggende opfindelse angår anvendelsen af et sulfateret mono- eller disaccharid eller et salt eller kompleks deraf til fremstilling af et præparat til topisk applikation til forebyggelse eller behandling af ældning af hud, binde-
5 væv, non-orale epiteloverflader eller non-orale mukosa, herunder til forebyggelse eller behandling af hudrynker.

Sulfaterede saccharider, primært sukralfat, er tidligere blevet indiceret til behandling af gastriske og duodenale ulcus (jvnf. US patentskrift nr. 3.432.489; EP patentskrift
10 nr. 161816; EP patentskrift nr. 192640) og til behandling af emesis og diarré i hunde og katte (jvnf. EP patentskrift nr. 133880). I radioaktiv mærket form er sukralfat også brugt som diagnostisk middel til visualisering af gastrointestinal mukosa, idet stoffet selektivt bindes til ulcererede områder
15 i maven og den øvre tyndtarm (jvnf. EP patentskrift nr. 107209).

I The American Journal of Gastroenterology, 80(3), 1985, side 206209; "Sucralfate: New Aspects in Therapy of Ulcers and Lesions" og i "Second International Sucralfate Symposium
20 Together With the World Congress of Gastroenterology in Stockholm" foreslås anvendelsen af sukralfat til en række non-ulcus-områder, deriblandt behandling af stomatitis, post-sklerotisk ulcus, reflux oesophagitis og galde-reflux oesophagitis samt til modvirkning af de ulcerogene effekter
25 af aspirin.

Det har overraskende vist sig, at polysulfaterede mono- og disaccharider udøver meget interessante effekter, når de anvendes topisk på huden og slimhindeoverflader.

Den foreliggende opfindelse angår således i ét aspekt anvendelse af et sulfateret mono- eller disaccharid eller et
30 salt eller et kompleks deraf til fremstilling af et præparat til topisk applikation på huden eller en hvilken som helst non-gastrointestinal, non-oral slimhindeoverflade hos et dyr eller et menneske til forebyggelse eller behandling af æld-

ning af hud, bindevæv eller non-orale mukosaoverflader, herunder til forebyggelse eller behandling af hudrynker.

EP patentskrift nr. 230023 angår anvendelse af sulfaterede saccharider til forbedring af sårheling. Det fremgår heraf, at sukralfat giver anledning til inflammatoriske reaktioner, 5 når det påføres sår. Det er også anført, at der foretrækkes lave niveauer på 0,1-1,0 mg/ml af det polysulfaterede saccharid sukrose-oktasulfat i form af kaliumsaltet deraf for at undgå lokal hæmorrhagi eller inflammation i sårområdet.

10 Kliniske undersøgelser i dyr har vist, at kaliumsaltet af sukrose-oktasulfat er veltolereret, når det påføres topisk i kirurgiske sår, og når det gives som intravenøs injektion. I forbindelse med kirurgiske indgreb fik hunde og katte postoperativt en opløsning af 20 mg/ml af kaliumsaltet af sukrose-oktasulfat i en dosis på 5 mg/kg legemsvægt. Der obser- 15 veredes en hurtig normalisering af temperatur, og sårhelingen var uden suppuration eller inflammation.

Tolerancen af en 2% vandig suspension af mikroniseret sukralfat er undersøgt i en kaninøjemodel. Der var ingen tegn på 20 nogen form for irritation eller inflammatoriske reaktioner i konjunktiva, cornea eller øjenomgivelser, og det konkluderedes, at testpræparatet ikke var øjenirritativt (eksempel 9).

Sukralfat, som er aluminiumskomplekset af sukrose-oktasulfat, udviser en overordentlig god tolerance, dokumenteret gennem 25 et totalt fravær af bivirkninger efter anvendelse til behandling af peptisk ulcus, og både sukralfat og sukrose-oktasulfat har vist en meget god tolerance brugt topisk på huden og slimhinder.

Det er tænkeligt, at sulfaterede saccharider såsom sukrose-oktasulfat modificerer eller hæmmer inflammatoriske reaktio- 30 ner og/eller stimulerer vævsregenerative processer via andre, endnu ikke fuldt klarlagte mekanismer.

Det er observeret, at ét sulfateret saccharid, nemlig sukral-
fat, når det anvendes internt ved behandling af peptiske
ulcus, fortrinsvis binder sig til selve ulcusoverfladen. Det
antages for tiden, at dette er en egenskab, som er fælles for
5 sulfaterede saccharider, og at denne binding skyldes sulfa-
terede sacchariders evne til at binde sig til proteoglykaner
og hyaluronsyre. Disse strukturer er overfladekomponenter hos
mange celler, og de beskytter og stabiliserer cellen og er
med til at opretholde den ydre celleoverflade intakt. I andre
10 tilfælde, fx i dermis og i bindevæv, udgør proteoglykaner og
hyaluronsyre en beskyttende matrix, i hvilken cellerne er
indlejret. Ydermere er det kendt, at visse sulfaterede sac-
charider, fx heparansulfat, dextransulfat og xylosesulfat, er
hyaluronidase-inhibitorer.

15 Hyaluronidaser er enzymer, som katalytisk spalter glykosid-
bindingerne i hyaluronsyre og glykosaminoglykaner. Hyaluroni-
dasers nedbrydning af hyaluronsyre og glykosaminoglykaner
indebærer derfor, at cellerne via ødelæggelse af celleover-
fladen eller bindevævsmatricen eksponeres for og beskadiges
20 af forskellige agens såsom patogener, inflammatoriske me-
diatorsubstanser, inflammatoriske og korrosive agens. Det
antages således, at sulfaterede saccharider ved hæmning af
hyaluronidaser fremmer regeneration af celleoverfladen og den
beskyttende bindevævsmatrix og derigennem udøver en anti-in-
25 flammatorisk og vævsregenererende virkning.

Nedbrydningsprodukter af hyaluronsyre og glykosaminoglykaner
kan også i sig selv fungere som mediatorsubstanser for in-
flammation, og via hæmning eller modifikation af denne ned-
brydning kan sukrose-oktasulfat og andre sulfaterede sac-
30 charider udøve en hæmmende eller modificerende effekt på
inflammatoriske reaktioner og lette og modificere vævsrege-
neration.

Det antages således, at de ovennævnte farmakologiske effekter
af sukrose-oktasulfat og andre sulfaterede saccharider resul-
35 terer i en "styrkelse" af epitel- og mukosaoverflader. Ud

over at udøve en antiinflammatorisk effekt betyder denne styrkelse af den ydre celleoverflade og bindevævscellematri-
cen også, at det vil være vanskeligere for bakterier og virus
at gennemtrænge og kolonisere cellerne og vævet.

- 5 De sulfaterede saccharider, der anvendes i forbindelse med
opfindelsen, kan være et monosaccharid, fx xylose, fruktose
eller glukose eller et disaccharid såsom sukrose, laktose,
maltose eller cellobiose. I visse tilfælde kan det være en
fordel at anvende det sulfaterede mono- eller disaccharid i
10 kombination med et ikke-sulfateret polysaccharid, fx hyal-
uronsyre (eksempel 7).

Mono- eller disaccharidet er fortrinsvis et polysulfateret
eller persulfateret saccharid, hvilket betyder, at to eller
flere, eventuelt alle, svovlholdige enheder er til stede som
15 substituenten på carbonhydratenheder.

I nogle tilfælde kan det sulfaterede mono- eller disaccharid
være i form af et kompleks eller danne et salt med et metal,
fx et alkali- eller jordalkalimetall såsom Na, K, Ca, Mg eller
Ba, eller Al, Zn, Cu, Zr, Ti, Bi, Mn eller Os, eller med en
20 organisk base (fx en aminosyre). De foretrukne salte er
kalium- og natriumsalte.

Præparatet indeholder fortrinsvis et persulfateret disaccha-
rid, eventuelt sukrose-oktasulfat.

Substansen kan fx fremstilles som anført i EP patentskrift
25 nr. 230023.

Selv om der kan være tilfælde, hvor det sulfaterede mono-
eller disaccharid kan administreres som sådant, vil det
typisk være formuleret sammen med én eller flere farmaceutisk
acceptable bærere eller hjælpestoffer, så det fremtræder i en
30 form, der er egnet til topisk applikation. Med andre ord vil
det være i form af et flydende, halvfast eller fast topisk
præparat såsom et pulver, en pasta, en salve, en lotion, en

gel, en creme, en emulsion, en opløsning, en suspension, en spray, en svamp, en strimmel, et plaster, en pude, en forbindelse eller en stomiplade.

Til topisk applikation kan præparatet formuleres ifølge konventionelle farmaceutiske principper med anvendelse af farmaceutiske hjælpestoffer, som konventionelt benyttes i forbindelse med topiske anvendelser, såsom pektin, gelatine og derivater deraf, polymælkesyre- eller polyglycolsyrepolymere eller -copolymere deraf, cellulosederivater såsom methylcellulose, carboxymethylcellulose eller oxideret cellulose, guar gummi, acaciegummi, karayagummi, traganthgummi, bentonit, agar, carbomer, blæretang, ceratonia, dextran og derivater deraf, ghattigummi, hectorit, ispaghula husk, polyvinylpyrrolidon, siliciumdioxid og derivater deraf, xanthangummi, kaolin, talkum, stivelse og derivater deraf, paraffin, vand, vegetabiliske og animalske olier, polyethylen, polyethylenoxid, polyethylenglycol, polypropylenglycol, glycerol, ethanol, propanol, propylenglycol (glycoler og alkoholer), faste olier, natrium-, kalium-, aluminium-, magnesium- eller calciumsalte (såsom chlorider, carbonater, hydrogencarbonater, citrater, gluconater, lactater, acetater, gluceptater eller tartrater).

Præparatet fremstillet kan også indeholde andre additiver såsom emulgatorer, stabiliseringsmidler, konserveringsmidler, etc.

Plastre, svampe, strimler, puder eller andre former for forbindinger kan fremstilles ved at imprægnere et forbindingsmateriale såsom bomuld eller gaze eller en polymersubstans med en opløsning eller en suspension af det sulfaterede mono- eller disaccharid, efterfulgt af tørring. Alternativt kan en pasta, lotion, creme eller gel indeholdende det sulfaterede mono- eller disaccharid spredes ud over forbindingsmaterialet, hensigtsmæssigt umiddelbart inden brugen.

Til application på slimhinder, eksempelvis vaginal-, næse- og øjenslimhinder, kan præparatet fx formuleres i form af et vagitorie, en gel, en salve, en opløsning eller en suspension eller en indretning til vaginal indføring, en nasal opløsning, suspension, gel, salve eller en indretning til nasal indføring eller en øjenopløsning, øjensuspension, øjengel, øjensalve eller en indretning til indføring i øjet. Sådanne formuleringer kan fremstilles ifølge konventionelle farmaceutiske principper under anvendelse af konventionelle hjælpestoffer såsom nogle af de ovenfor anførte.

Præparatet fremstillet ifølge opfindelsen omfatter sædvanligvis det sulfaterede mono- eller disaccharid i en mængde på 0,001-99 vægtprocent, typisk 0,01-75 vægtprocent, mere typisk 0,1-20 vægtprocent, specielt 1-10 vægtprocent, af det samlede præparat. I særdeleshed når det sulfaterede mono- eller disaccharid er sukrose-oktasulfat, er en foretrukken koncentration deraf i præparatet ofte 0,5-50 vægtprocent, specielt 0,5-25 vægtprocent såsom 1-10 vægtprocent. Det appliceres hensigtsmæssigt 1-10 gange i døgnet, afhængig af type og svarhedsgrad af den lidelse, der skal behandles.

Den koncentration af det sulfaterede mono- eller disaccharid, som anvendes i hvert enkelt tilfælde, vil naturligvis afhænge af præparattypen og det tiltænkte formål, men vil også afhænge af det sulfaterede mono- eller disaccharids opløselighedskarakteristika og for tungtopløselige og i det væsentlige uopløselige sulfaterede mono- og disaccharider tillige af deres partikelstørrelse; desto mindre partikelstørrelse, desto hurtigere vil opløsningen af selv tungtopløselige eller i det væsentlige uopløselige sulfaterede mono- og disaccharider eller komplekser deraf være. Uopløselige eller tungtopløselige salte eller komplekser af sulfaterede saccharider anvendes fortrinsvis i form af et fint pulver, fx med en partikelstørrelse på 200 μm eller mindre, såsom 100 μm eller mindre. Eksempler på meget små partikelstørrelser, som kan være ønskelige til bestemte formål, er eksempelvis 50 μm

eller mindre, såsom 20 μm eller mindre, i visse tilfælde
10 μm eller mindre, såsom 5 μm eller mindre.

Præparatet kan indeholde andre aktive midler end det sulfa-
terede mono- eller disaccharid såsom antibakterielle midler,
5 antivirale midler, antiparasitære midler, solbeskyttelsesmid-
ler, vitaminer og vitaminderivater eller -analoger, anti-
neoplastiske midler, antimykotiske midler, antifibrinolytiske
midler, blodkoagulationsmodificerende midler, antiseptiske
midler, analgetika, topiske anæstetika eller anti-inflamma-
10 toriske midler.

Specifikke tilstande, for hvilke anvendelsen af det sulfa-
terede mono- eller disaccharid er indiceret, omfatter:

Kosmetisk over for rynker og hudældning, både som aktivt
behandlende middel og som forbyggende middel.

15 Opfindelsen belyses yderligere af følgende eksempler.

EKSEMPEL 1

Et topisk pudderpræparat blev fremstillet ud fra følgende
bestanddele:

	Sukralfat*	30 gram
20	Pektin	10 gram
	Gelatine	10 gram
	Carboxymethylcellulose	10 gram

*Leveret af Abic Laboratories, Israel, i findelt form.

25 Det findelte sukralfat (partikelstørrelse 2-100 μm) blev
grundigt blandet med de øvrige bestanddele i findelt form
(partikelstørrelse < 250 μm) til fremstilling af et pulver.

EKSEMPEL 2

Et topisk salvepræparat blev fremstillet ud fra følgende bestanddele:

	Sukralfat	30 gram
5	Pektin	10 gram
	Gelatine	10 gram
	Carboxymethylcellulose	10 gram
	Fraktioneret kokosnøddeolie	60 gram

10 Det findelte sukralfat (partikelstørrelse 2-100 μm) blev omhyggeligt blandet med de øvrige bestanddele i findelt form. Fraktioneret kokosnøddeolie blev tilsat det resulterende pulver til at give en passende konsistens og en i det væsentlige homogen dispersion af de partikelformige bestanddele.

EKSEMPEL 3

15 Et topisk salvepræparat blev fremstillet ud fra følgende bestanddele:

	Sukralfat	30 gram
	Hyaluronsyre	0,6 gram
	Pektin	10 gram
20	Gelatine	10 gram
	CMC	10 gram
	Fraktioneret kokosnøddeolie	60 gram

25 Det findelte sukralfat (partikelstørrelse 2-100 μm) blev omhyggeligt blandet med de øvrige bestanddele i findelt form. Fraktioneret kokosnøddeolie blev tilsat det resulterende pulver til at give en passende konsistens og en i det væsentlige homogen dispersion af de partikelformige bestanddele.

EKSEMPEL 4

Et topisk øjenpræparat blev fremstillet ud fra følgende bestanddele:

	Sukralfat*	2%
5	Carbopol 934	0,5%
	Mannitol	5%
	Benzalkoniumchlorid	0,01%
	Natrium EDTA	0,05%
	Natriumhydroxid q.s.	ad pH 6
10	Sterilt vand	ad 100%

*Mikroniseret sukralfat (partikelstørrelse 10 μm) leveret af Giulini Chemie, Vesttyskland.

EKSEMPEL 5

Øjenpræparat

15 Et øjenpræparat blev fremstillet ud fra følgende bestanddele:

	Sukralfat*	2%
	Propylmethylcellulose	0,35%
	Benzalkoniumchlorid	0,01%
	Natrium EDTA	0,05%
20	Natriumchlorid	0,8%
	Sterilt vand q.s.	

*Mikroniseret (10 μm) leveret af Giulini Chemie, Ludwigshafen, Vesttyskland.

EKSEMPEL 6

25 Et topisk præparat til hud og slimhinder blev fremstillet ved at blande 5 vægtprocent af et sukralfatpulver (partikelstør-

relse 50-100 μm , leveret af Giulini Chemie, Vesttyskland) med en blanding af cetanol, adeps lanae purificatae, isopropyl myristas, Tween 60, Span 60, dimeticon, glycerol, sorbinsyre og sterilt vand.

5 EKSEMPEL 7

A) Et topisk præparat til hud og slimhinder blev fremstillet ud fra følgende bestanddele:

	Sukralfatpulver*	5%
	Paraffinolier, glycerin, cetylalkohol	55%
10	Kvaternære ammoniumforbindelser	0,7%
	Stearylalkohol	3%
	Eukalyptusolie q.s.	

*Mikroniseret sukralfat ($\leq 10 \mu\text{m}$) leveret af Giulini Chemie, Vesttyskland.

15 EKSEMPEL 8

Humane kliniske undersøgelser

A) Fire kvinder med vulvovaginitis-symptomer var fri for pruritus efter behandling i 4 måneder som vist i nedenstående tabel 1 med topisk applikation af sukralfatsalve. Præparatet
20 omfattede 5 vægtprocent sukralfatpulver blandet i et fedtvehikel bestående af urteekstrakter med kamille (6%) og arnika (4%). Salven blev appliceret morgen og aften. Ingen bivirkninger sås under behandlingen med sukralfatsalve i denne periode.

Tabel 1

Lidelse	Antal patienter	Køn	Alder	Middel testet i
5 Anal-vulval pruritus	4	F	48 - 71	4 mdr.

B) Sukralfatsalve som beskrevet i eksempel 8 A) blev testet ved behandling af ansigtsrynker omkring øjnene. Tre kvinder i alderen 38-45 år brugte salven to gange dagligt, og en gunstig effekt sås efter 1-2 ugers behandling.

EKSEMPEL 9

Kaninøjentolerancetest for sukralfat-øjendråber

Den primære øjenirritative effekt af sukralfat-øjendråberne ifølge eksempel 5 blev undersøgt i kaniner. Undersøgelsen blev udført på fire SPF-albinohunkaniner. Kun det venstre øje blev behandlet, og det højre øje tjente som ubehandlet kontrol. Ca. 0,1 ml af forsøgspræparatet blev appliceret i øjet ved forsigtigt at trække nederste øjenlåg bort fra øjenæblet og placere testsubstansen i den frembragte kavitet. Øjenlågene blev herefter forsigtigt holdt sammen i ca. ét sekund. Øjnene blev inspiceret, og graden af øjenreaktion blev optegnet en time senere. 24 timer senere blev der udført en undersøgelse før og efter drypning med fluorescinøjendråber. Efter undersøgelsen blev øjnene skyllet med 20 ml af en 0,9% natriumchloridopløsning. Øjnene blev også inspiceret 48 og 72 timer efter behandlingen. Cornea, iris og konjunktiva (incl. tåreflåd) blev undersøgt, og enhver form for reaktion og forandring blev noteret og scoret. Let udflåd af konjunktiva sås hos to kaniner ved den første undersøgelse. Der var ingen reaktioner i konjunktiva, iris eller cornea hos nogen af kaninerne ved undersøgelsen efter 24, 48 og 72 timer.

Gennemsnitlige scoreværdier, bestemt ved en række forskellige standardkriterier for corneal opacitet, iris-læsion, rødme af konjunktiva og ødem af konjunktiva (chemosis), var alle 0,0.

Ifølge kriterierne fra Official Journal of the European
5 Communities, L 257, 1983, direktiv fra Kommissionen, 83/46-
7/EEC af 29. juli 1983 og ud fra ovenstående middelværdier
kan det konkluderes, at det testede sukralfat som en 2%
vandig suspension ikke skal klassificeres som et øjenirri-
terende middel.

10 PATENTKRAV

1. Anvendelse af et sulfateret mono- eller disaccharid eller
et salt eller kompleks deraf til fremstilling af et præparat
til topisk applikation til forebyggelse eller behandling af
ældning af hud, bindevæv, non-orale epiteloverflader eller
15 non-orale mukosa, herunder til forebyggelse eller behandling
af hudrynker.

2. Anvendelse ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at det sulfaterede saccharid er
et monosaccharid valgt blandt xylose, fruktose og glucose.

20 3. Anvendelse ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at det sulfaterede saccharid er
et disaccharid valgt blandt sukrose, laktose, maltose og
cellobiose.

25 4. Anvendelse ifølge et hvilket som helst af kravene 1-3,
k e n d e t e g n e t ved, at det sulfaterede mono- eller
disaccharid er kombineret med et ikke sulfateret poly-
saccharid, fx hyaluronsyre.

5. Anvendelse ifølge et hvilket som helst af kravene 1-4, k e n d e t e g n e t ved, at det sulfaterede mono- eller disaccharid er et polysulfateret mono- eller disaccharid, fortrinsvis et persulfateret mono- eller disaccharid.

5 6. Anvendelse ifølge et hvilket som helst af kravene 1-5, k e n d e t e g n e t ved, at det stof, hvormed det sulfaterede mono- eller disaccharid er kompleksbundet, eller hvormed det danner et salt, er et metal valgt blandt Al, Na, K, Ca, Mg, Ba, Zn, Cu, Zr, Ti, Bi, Mn og Os, eller en amino-
10 syre.

7. Anvendelse ifølge krav 3, k e n d e t e g n e t ved, at det sulfaterede disaccharid er sucrose oktasulfat, et kompleks eller salt af sucrose oktasulfat med et metal valgt blandt Al, Na, K, Ca, Mg, Ba, Zn,
15 Cu, Zr, Ti, Bi, Mn og Os, eller et salt af sucrose oktasulfat med en aminosyre.

8. Anvendelse ifølge krav 7, k e n d e t e g n e t ved, at det sulfaterede disaccharid er sucrose oktasulfat eller et natrium- eller kaliumsalt deraf
20 eller aluminiumkomplekset af sukrose oktasulfat, sukralfat.

9. Anvendelse ifølge et hvilket som helst af kravene 1-8, til fremstilling af et præparat til topisk brug i form af en pasta, en salve, en lotion, en gel, en creme, en emulsion, en opløsning, en suspension, en spray, en svamp eller en pude.

25 10. Anvendelse ifølge et hvilket som helst af kravene 1-9, k e n d e t e g n e t ved, at koncentrationen af det sulfaterede mono- eller disaccharid i præparatet er 0,01-75 vægtprocent, typisk 0,1-20 vægtprocent, især 1-10 vægtprocent af præparatet.