

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

**PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE**

(10) FI 914902 A7

**(12) JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **914902**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
**A61K 31/195
A61K 7/40**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **23.02.1991**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **17.10.1991**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **17.10.1991**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(86) Kansainvälinen hakemus - **23.02.1991 PCT/HU1991/000011**
Internationell ansökan - International
application

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

28.02.1990 HU 1174/90

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Chinoín Gyógyszer es Vegyeszeti Termekek, 1-5 To utca 1045 Budapest IV, Hungary, UNKARI, (HU)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

**1 •Szöcsik, Katalin, Hungary, UNKARI, (HU)
2 •Szüts, Tamas, Hungary, UNKARI, (HU)
3 •Virag, Sandor, TOWN UNKNOWN, UNKARI, (HU)
4 •Z.Szabo, Anna, Hungary, UNKARI, (HU)
5 •Bendeffy, Erzsebet, Hungary, UNKARI, (HU)
6 •Öri, Janos, Hungary, UNKARI, (HU)**

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

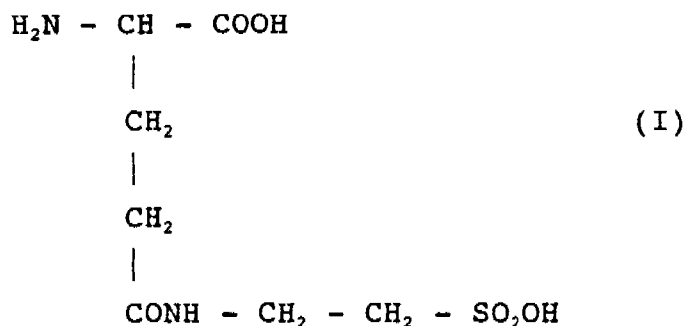
Menetelmä ja koostumus lämpö- ja valonsäteilyn aiheuttamien vammojen h oitamista varten

Förfarande och komposition för behandling av skador förorsakade av vär me- och ljusstrålning

Menetelmä ja koostumus lämpö- ja valonsäteilyn aiheuttamien vammojen hoitamista varten

Tämä keksintö koskee farmaseuttisia tai kosmeettisia valmisteita lämpö- ja valonsäteilyn aiheuttamien vammojen hoitamista varten, jotka valmisteet sopivat autoimmuunisairauksien ja ihovaurioiden hoitamiseen ja ehkäismiseen ja sisältävät aktiivisena aineosana yleisen kaavan I mukaista θ -L-glutamyylitaauriinia (Litoralon®),

10



15

sekä menetelmää niiden valmistamiseksi ja niiden käyttöä.

20

Lämpö- ja/tai valonsäteilyn vahingollinen vaikutus ihoon voidaan usein panna merkille. Lisäksi lämmön- ja/tai valonsäteilyllä tarkoitetaan aallonpituusaluetta $3 \cdot 10^{-3}$ cm - $3 \cdot 10^{-7}$ cm, joka käsittää koko infrapuna-, näkyvän ja ultraviolettisädeintervallin, ja säteily voi tulla auringosta tai muusta valinnaisesti keinotekoisesta lähteestä.

25

Aurinkoihottuma on tavallisin ihosairaus, joka ilmenee täpläisinä ja näppyläisinä muutoksina kaikkialle kehossa eryteeman ja urtikarian muodossa.

30

Sitä paitsi tätä "lämpöihottumaa" usein esiintyy suoran auringonvalon puuttuessa, pääasiallisesti pikkulapsilla ja pienillä vauvoilla. Lisäksi auringonvalolla on suora vahingollinen ja/tai alkuunpaneva vaikutus tautien systeeminen lupsus erythematodes, rakkulaihottuma, uusiutuva herpes simplex tapauksessa.

35

Todennäköisesti lämpö- ja/tai valonsäteilyllä,

esim. auringonpaisteella, on tärkeä osa autoimmuuniprosessien aiheuttamisessa, ja tämän osoittaa tällaisten prosessien kausiluonteinen esiintyminen ja tulehdus.

Auringonpaisteen vahingollisen vaikutuksen valaistumiseksi mainitaan seuraavat tilastolliset tiedot, jotka perustuvat Yhdysvalloissa suoritettuihin kokeisiin, joiden avulla tutkittiin auringonpaisteen vahingoittavaa vaikutusta terveeseen väestöön. Tutkimuksen aikana, jonka suoritti Yhdysvaltojen kansallinen terveys- ja ravitsemustutkimus (US National Health and Nutrition Examination Survey) 1971-1974, rekisteröitiin 20627 henkilöä, joista 16191 oli valkoihoisia ja 4104 oli mustaihoisia ja joiden tapauksessa jopa pieni annos auringonpaistetta aiheuttaa säteilystä johtuvia muuntumisia seuraavan prosenttisuhteen mukaan:

valkoihoiset miehet 36,7 %, kun taas mustaihoiset miehet 23,3 %

valkoihoiset naiset 34,1 %, kun taas mustaihoiset naiset 18,6 %.

Tähän mennessä on tehty useita yrityksiä parantaa auringonpaisteen aiheuttama aurinkoihottuma. Lievissä tapauksissa voidaan käyttää titaanidioksidia, sinkkidioksidia tai talkkia, vakavissa tapauksissa koko elimistöön vaikuttava tai paikallinen kortikosteroidihoito on usein tuloksekasta. Vakavissa tapauksissa, kun odotetaan auringonpaisteen aiheuttamaa autoimmuunisairauden tulehdusta, valmistetta Chloroquin®, Cyclosporin®, Azatoprint® käytetään ehkäisemistä varten. Tämän lisäksi käytetään alhaisen annoksen PUVA- ja UV-B-sädehoitoa, joka merkitsee erittäin suuria kustannuksia ja pitkää aikaa ja joka on vasta ko-
keiluvaiheessa.

Olemme havainneet, että lämpö- ja/tai valonsäteilyn aiheuttamia ihovaurioita samoin kuin myös kehittyvää autoimmuunisairaudet voidaan ehkäistä ja jo muodostuneet patologiset tilat parantaa käyttämällä suun kautta, pai-

kallisesti tai ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti θ 4-L-glutamyyilitauriinia.

Tämä on hyvin tärkeää sekä terveille ihmisille että niille, jotka kärsivät mistä tahansa immuunijärjestelmän sairaudesta tai ihon valonherkkyydestä, jonka on aiheuttanut esim. jonkin lääkkeen jatkuva antaminen. Lääkkeillä tarkoitamme esim. atsapropatsonia, bendrofluatsidia, klooripromatsiinia, diklofenaakkia, fenoprofeenia, fenbufeenia, furosemidiä, hydroklooritiatsidia, ibuprofeenia, mallidiksihappoa, piroksikaamia ja tetrasykliinejä, joilla kullakin on mahdollinen valolle herkistävä vaikutus [(British J. of Dermatology 121 (1989) 551].

Jälkimmäiset kaksi ryhmää muodostavat ainoastaan muutaman prosentin väestöstä, mutta heidän auringonvalolleherkkyyden ongelmansa on tähän asti ollut täysin ratkaisematon.

θ -L-glutamyyilitauriini on käytännöllisesti katsoen myrkytön endogeeninen ehkäisevä lääke ja sopii auringonvalon aiheuttamien allergisten reaktioiden ehkäisyyn tai hoitoon, kun sitä vastoin sillä ei ole vaikutusta auringonvalon terveydelle myönteiseen vaikutukseen. Keksinnön mukaiset yhdisteet eivät estä 280 - 315 nm:n ultravioletialueen absorptiota, mutta lakkauttavat vahingolliset fysiologiset tapahtumasarjat, jotka lämpö- ja valonsäteiden absorptio aloittaa. Lämpö- ja valonsäteilyn vahingolliset ihoon ja immuunijärjestelmään eivät ole sidottuja mihinkään aallonpituuksien UV-alueen osiin, vaan todennäköisesti myös moniin muihin intervaleihin. Siten keksinnön mukaiset yhdisteet ovat edullisempia kuin tunnetut UV-säteilyä absorboivat valolta suojaavat valmisteet, sekä terveille ihmisille että sellaisille, jotka kärsivät autoimmuunisairaudesta tai valonarkuudesta.

θ -L-glutamyyilitauriini voidaan valmistaa monien menetelmien avulla, eristämällä tai syntetisoimalla (katso BP 1 404 225, 1 503 674 ja 1 504 541 ja AP 379 588).

Gamma- ja alfasäteilyn tapauksessa θ -L-glutamyyli-
tauriini osoittaa hyvin vähäistä suojaavaa vaikutusta,
mutta se pienensi tunnettujen yhdisteiden, jotka vähentä-
vät ionisoivan säteilyn vaikutusta, esim, aminoetyyli-iso-
tiininatriumkloridihydrokloridin (BP 2 050 164), tehokasta
5 annosta. Kyseinen patenttijulkaisu ei sisällä mitään viit-
tausta lämpö- ja/tai valonsäteilyn aiheuttamien patologis-
ten muutosten ehkäisyyn tai hoitamiseen käyttämällä θ -L-
glutamyylitauriinia.

10 Minimaalinen eryteema-annos (MED) verrattuna tehot-
tomaan lääkkeeseen määritettiin FOA:n lääkemääräysten mu-
kaisesti (Federal Register, Vol 43 n:o 166, elokuu 25,
1978) ja merkittävä valolta suojaava tekijä todettiin suu-
ruudeltaan 3 x 20 μ g olevalla päivittäisellä annoksella
15 käytettynä suun kautta tautien lupus erithematodes, moni-
muotoinen valoihottuma, hidas iho-porfyria ja terveiden
ihmisten hoitamiseen, käyttäen 280 - 320 nm:n ja 320 - 400
nm:n alueen ja auringonvalon alueen valonsäteitä.

Kliinisiä tuloksia:

20 28 miestä ja 17 naista (keskimääräinen ikä 46,4
vuotta), joilla oli normaali iho ja joilla aikaisempien
havaintojen mukaan oli taipumusta auringonvalon aiheutta-
man aurinkoihottuman kehittymiseen, hoidettiin θ -L-gluta-
myylitauriinilla suun kautta.

25 (Oraaliseen hoitoon käytettiin Litoralon-tablette-
ja, paikalliseen hoitoon hydrofiilistä voidetta, joka on
merkitty b)llä, katso jäljempänä).

Annostus oli seuraavanlainen: 2 päivää ennen aurin-
gon ottoa käytettiin Litoralon-tabletteja määränä 3 x 10
30 μ g 2 viikon ajan. 68,9 %:lla testatuista henkilöistä ei
havaittu säteilyn aiheuttamaa muutosta, 20 %:lla havait-
tiin lieviä muutoksia ja 11,1 %:lla säteilyn aiheuttamia
ihottumia, jotka olivat samankaltaisia kuin aikaisempina
vuosina.

35 Paikallista hoitoa jatkettiin 2 viikon ajan 8 mie-

hen ja 9 naisen tapauksessa, aina ennen auringon ottoa. Terveillä vapaaehtoisilla alueita, joilla oli tunnusomaisia säteilyn aiheuttamia muutoksia, rinnassa, olkavarressa ja kasvoissa, hoidettiin hydrofiilisellä voiteella.

5 65 %:lla tapauksista hoidon vaikutus oli erittäin hyvä, muita tapauksia ei voitu arvioida lyhyen hoitoajan tai tapausten pienen lukumäärän vuoksi, koska lievitys oli kohtalainen.

10 Lisäksi kuvataan joidenkin sellaisten θ -L-glutamyy-litauriinivalmisteiden valmistus, jotka sopivat annettaviksi suun kautta tai paikallisesti suojaamaan lämmöltä ja valolta.

15 Voidaan myös valmistaa muita lääkkeitä, lääkekosmeettisia tai kosmeettisia tuotteita kuten ruiskeita, siirappeja, peräpuikkoja, geelejä, laastareita, jotka sisältävät kaavan I mukaista yhdistettä, sekä lääkkeitä, lääkekosmeettisia tuotteita tai kosmeettisia tuotteita, jotka sisältävät kaavan I mukaista yhdistettä ja tunnettua yhdistettä, joka sopii suojaamaan valolta ja sopii yhteen
20 θ -L-glutamyylitauriinin kanssa.

1. Litoralon-tabletteja (aktiivisen aineosan pitoisuus 0,01 mg)

1000 tabletin pitoisuus:

	Litoralon	0,01 g
25	Laktoosi	83,99 g
	PVP	3,00 g (polyvinyylipyrrolidoni)
	Väkevä etanoli	4,00 ml
	Tislattu vesi	9,00 ml
	Talkki	2,00 g
30	Perunatärkkelys	10,00 g
	Magnesiumstearaatti	1,00 g

Valmistusmenetelmä:

35 I. Rakeistusliuoksen valmistus: polyvinyylipyrrolidoni (PVP) liuotetaan seokseen, jossa on 4 ml alkoholia ja 6 ml vettä.

II. Aktiivinen aineosa liuotetaan pieneen osaan jäljellä olevasta vedestä, seos lisätään rakeistusliuokseen ja pestään jäljellä olevalla vedellä.

5 III. Lisäaineosat seulotaan kokoa 100 olevan seulan lävitse.

IV. Laktoosi kostutetaan homogeenisesti rakeistusliuoksella, joka sisältää myös aktiivisen aineosan.

V. Rakeistus kokoa 16 olevan seulan lävitse.

10 VI. Uudelleenrakeistus puolimäärässä tilassa myös kokoa 16 olevan seulan lävitse.

VII. Kuivaus huoneenlämpötilassa, minkä jälkeen kosteuspitoisuuden tulisi olla alle 1,5 prosenttia.

VIII. Ulkofaasin lisääminen:

15 Seuraavan koostumuksen omaava seos lisätään kuivaan granulaattiin:

perunatärkkelys 10,00 g

talkki 2,00 g

magnesiumstearaatti 1,00 g

20 IX. Tablettien valmistus: puristaminen suoritetaan käyttäen tasomaista välinettä, jossa on 7 mm:n halkaisija ja reuna.

1 tabletin paino: 0,10 g.

2. Paikallisesti käytettäviä valmisteita

25 Valmisteiden aktiivisen aineosan pitoisuus on 0,1 mg grammaa kohti.

a) Hydrofobasia voiteita, jotka sisältävät Litoralonia:

I 4,0 osaa setyylialkoholia

10,0 osaa villarasvaa

85,9 osaa vaseliinia

30 0,1 mg aktiivista aineosaa/g

II 10,0 osaa setyylialkoholia

10,0 osaa parafiiniöljyä

79,0 osaa valkeaa vaseliinia

0,1 mg aktiivista aineosaa/g.

b) Hydrofiilisiä voiteita, jotka sisältävät Litoralonia:

- I 4,0 osaa Tween 80:a (polyoksieteenisorbitaanimonoo-
oleaatti)
- 5 4,0 osaa parafiiniöljyä
12,0 osaa setyylialkoholia
2,0 osaa säilytysaineliuosta*
- 57,9 osa tislattua vettä
0,1 mg aktiivista aineosaa/g
- II 47,5 osaa polyeteeniglykoli 400:a
- 10 47,4 osaa polyeteeniglykoli 4000:ta
5,0 osaa setyylialkoholia
0,1 mg aktiivista aineosaa/g voidetta
(Tämä voide voidaan pestä pois).
- (Säilytysaineliuoksen koostumus: seos, jossa on
- 15 parahydroksibentsoehapon metyyli- ja etyyliesteriä suhteessa 40 : 60).

Komponentit homogenoidaan ja sijoitetaan täytteeksi putkiloihin.

c) Voiteita, jotka sisältävät Litoralonia:

- 20 Rasvainen:
- 12,0 osaa lanoliinia
0,5 osaa kolesterolia
30,0 osaa auringonkukka- tai palmuöljyä
5,0 osaa valkeaa mehiläisvahaa
- 25 27,4 osaa vaseliinia
23,0 osaa tislattua vettä
2,0 osaa säilytysaineliuosta (koostumus sama kuin on kuvattu yllä)
0,1 mg aktiivista aineosaa/g
- 30 Puolirasvainen:
- 2,5 osaa villavahaa
8,0 osaa lanoliinia
10,0 osaa oleyylialkoholia
12,0 osaa steariinia
- 35 6,0 osaa valkeaa mehiläisvahaa

7,9 osaa propeeniglykolia
54,4 osaa tislattua vettä
0,1 osaa aktiivista aineosaa/g

d) Jauhe:

5 5,0 osaa sinkkioksidia
 10,0 osaa riisitärkkelystä
 84,9 osaa talkkia
 0,1 g aktiivista aineosaa/g
Komponentit sekoitetaan ja seos jauhatetaan hienok-

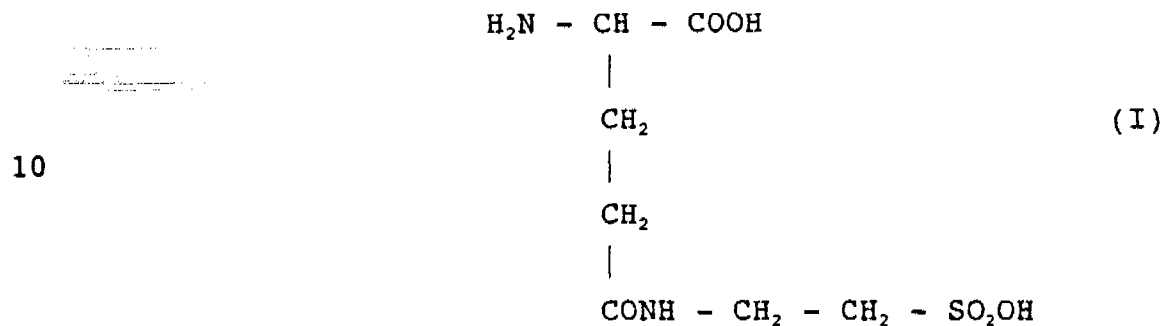
10 si.

e) Suihke:

 0,16 g parahydroksibentsoehapon metyyliesteriä
 8,0 g tislattua vettä
 32,0 g (40 ml) vedetöntä etanolia
15 43,0 g (32,36 ml) metyleenikloridia
 16,0 g Entamolia* (länsisaksalaisen firman Dehydag
 tuote)
 0,1 mg aktiivista aineosaa/g
Vaseliinin kaltainen aine, joka suojaa ihoa kuivu-
20 miselta.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä sellaisten lääkkeiden, lääkekosmeettisten tai kosmeettisten tuotteiden valmistamiseksi, jotka sisältävät aktiivisena aineosana kaavan I mukaista θ - L - glutamyylitaauriinia,



- t u n n e t t u siitä, että sekoitetaan kaavan I mukaista yhdistettä farmaseuttisesti ja/tai kosmeettisesti hyväksyttävien inerttien, myrkyttömien kantaja- ja/tai lisäaineiden kanssa ja valmistetaan valmiste, joka sopii lämpö- ja valonsäteilyn aiheuttamien ihovaurioiden ja/tai autoimmuunisairauksien ehkäisemiseen ja/tai hoitamiseen.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I mukaista yhdistettä sisältävä farmaseuttinen valmiste, joka sopii suun kautta annettavaksi.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I mukaista yhdistettä sisältävä farmaseuttinen valmiste, joka sopii paikallisesti annettavaksi.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I mukaista yhdistettä sisältävä farmaseuttinen valmiste, joka sopii ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti annettavaksi.

5. Lääkkeitä, lääkekosmeettisia tai kosmeettisia tuotteita lämpö- ja valonsäteilyn aiheuttamien ihovaurioiden ja/tai autoimmuunisairauksien ehkäisemistä ja/tai hoi-

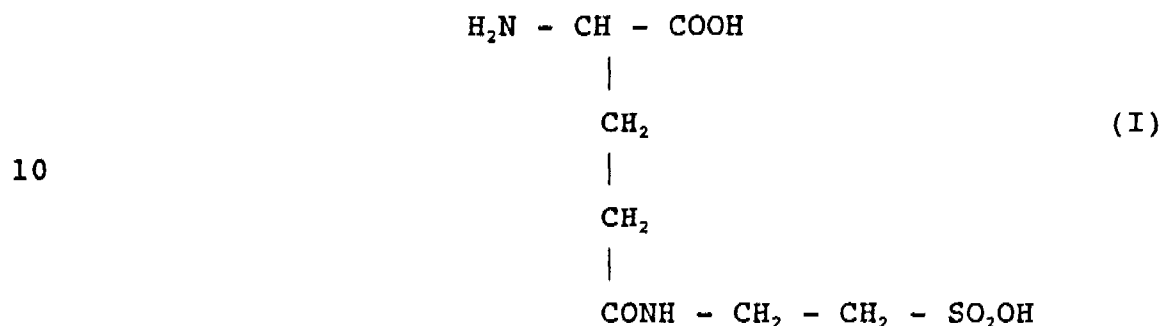
tamista varten, t u n n e t t u siitä, että ne sisältävät kaavan I mukaista yhdistettä ja farmaseuttisesti ja/tai kosmeettisesti hyväksyttäviä inerttejä, myrkyttömiä kantaja- ja/tai lisäaineita.

- 5 6. Menetelmä lämpö- ja valonsäteilyn aiheuttamien ihovaurioiden ja/tai autoimmuunisairauksien ehkäisemiseksi ja/tai hoitamiseksi, t u n n e t t u siitä, että hoidetaan potilasta θ -L-glutamyylitaauriinilla.

- 10 7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että käytetään θ -L-glutamyylitaauriinia sellaisen farmaseuttisen valmisteon muodossa, joka sopii paikallisesti, suun kautta tai ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti annettavaksi.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av läkemedel, medicinska kosmetika eller kosmetiska produkter, vilka som aktiv ingrediens innehåller θ -L-glutamyltaurin med formeln I



k ä n n e t e c k n a t därav, att man blandar en förening med formeln I med farmaceutiskt och/eller kosmetiskt godtagbara inerta, giftfria bärare och/eller tillsatser, och framställer en komposition, vilken lämpar sig för förebyggande och/eller behandling av hudskador och/eller autoimmuna sjukdomar, vilka förorsakats av värme- och ljusstrålning.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer en farmaceutisk komposition, vilken innehåller en förening med formeln I, och vilken lämpar sig för oral administration.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer en farmaceutisk komposition, vilken innehåller en förening med formeln I, och vilken lämpar sig för lokal administration.

4. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer en farmaceutisk komposition, vilken innehåller en förening med formeln I och vilken lämpar sig för parenteral administration.

5. Läkemedel, medicinska kosmetika eller kosmetiska produkter för förebyggande och/eller behandling av hudska-

dor och/eller autoimmuna sjukdomar, vilka förorsakats av värme- och ljusstrålning, k ä n n e t e c k n a d e därav, att de innehåller en förening med formeln I och farmaceutiskt och/eller kosmetiskt godtagbara inerta, giftfria bärare och/eller tillsatser.

5

6. Förfarande för förebyggande och/eller behandling av hudskador och/eller autoimmuna sjukdomar, vilka förorsakats av värme- och ljusstrålning, k ä n n e t e c k n a t därav, att man behandlar patienten med θ -L-glutamyltaurin.

10

7. Förfarande enligt patentkravet 6, k ä n n e t e c k n a t därav, att man använder θ -L-glutamyltaurin i form av en farmaceutisk komposition, vilken lämpar sig för lokal, oral eller parenteral administration.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer,
utläggnings- och patentskrifter:FI ^{A61K 35/46}
P 53269 (~~OSTC 143/155~~), P 65990
(OSTC 143/155)

CH

DE

DK

FR

GB P 1503674 (OSTC 143/155) m
P 1504541 (OSTC 141/00)

NO

SE

US

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saks. Offenlegungsschrift) numeron
eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

11.9.95 *Kemta*

Allekirjoitus