(19) DANMARK

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 165664 B

Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 1430/86 (51) Int.Cl.5 A 61 K 31/35

(22) Indleveringsdag: 26 mar 1986

(41) Alm. tilgængelig: 02 okt 1986

(44) Fremlagt: 04 jan 1993

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 01 apr 1985 LU 85829

(71) Ansøger: *CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHES DERMATOLOGIQUES; Sophia Antipolis; 06560 Valbonne, FR

(72) Opfinder: Braham *Shroot; FR, Allec *Josiane; FR

(74) Fuldmægtig: Budde, Schou & Co. A/S

(54) Psoralen-badpræparat til behandling af psoriasis og andre hudsygdomme

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

1430-86

Et præparat til bade til behandling af psoriasis og andre hudsygdomme, der foreligger i form af et olieagtigt produkt, består i det væsentlige af 10-79,9 vægtprocent af en hydrofil fase og 20-89,9 vægtprocent af en lipofil fase og indeholder 0,1-2 vægtprocent af en aktiv bestanddel tilhørende klassen af psoralener.

Med dette præparat kan bad-behandlingen gennemføres i et enkelt trin, og der opnås en let og ensartet fordeling af gen-indfedtningsmidlet.

Den foreliggende opfindelse angår et præparat til bade ved fotokemoterapeutisk behandling af psoriasis og andre hudsygdomme, såsom mycosis fungoides og vitiligo, hvis aktive princip tilhører klassen af psoralener.

Behandling af psoriasis ved hjælp af et psoralenbad efterfulgt af en UV-bestråling (PUVA-behandling) har været kendt i adskillige år og giver udmærkede resultater uden ulemperne ved topisk anvendelse af en opløsning eller creme på basis af psoralen.

Der kan i denne sammenhæng nævnes artikler af følgende forfattere, som især beskriver anvendelse af bade af trioxsalen:

- M. Hannuksela et al., Brit. Journal of Dermatology 99, 703-707 (1978),

- O.P. Salo et al., Acta Dermatovener. 61, 551-554 (1981),

Ch.T. Jansen et al., Acta Dermatovener. 62, 317-320 (1982).

I forhold til de klassiske behandlingsmetoder har psoralenbade den fordel, at de muliggør en ensartet påføring af det aktive stof på alle dele af kroppen, hvilket desuden har ført til en nedsættelse af UVA-behandlingstiden.

Den eneste ulempe ved denne behandling, som undertiden er traumatiserende hos visse patienter, er en udtalt følelse af udtørring af overhuden, der ikke blot skyldes behandlingen, men også selve sygdommens natur.

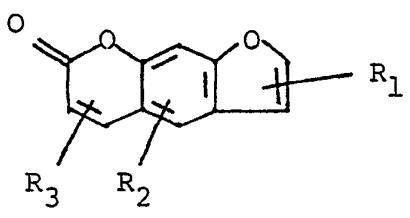
Til lindring af denne tørhed af huden er det gængs praksis efter hver behandling at påføre et fedtstof over hele kroppen, oftest vaseline som beskrevet af T. Fisher et al., Acta Dermatovener. 56, 383-386 (1976).

Den efterfølgende påføring af et fedtstof komplicerer behandlingen uden at give helt tilfredsstillende resultater, og ifølge den foreliggende opfindelse foreslås anvendelse af et præparat til bade, hvis aktive princip er et psoralen, der har evnen til at formindske hudtørheden, uden at det er nødvendigt at anvende en efterfølgende påføring af et fedtstof.

Præparatet ifølge opfindelsen, som fortyndes i et bad af vand på anvendelsestidspunktet, gør det på grund af sine essentielle bestandele muligt at gennemføre behandlingen i et enkelt trin, at foretage en lettere og mere ensartet fordeling af et gen-indfedtningsmiddel og at fremme solubiliseringen af psoralenerne.

Den foreliggende opfindelse angår et badpræparat til behandling af psoriasis og andre hudsygdomme, der foreligger i form af et olieagtigt produkt, hvilket præparat er ejendommeligt ved, at det i det væsentlige består af 10--79,9 vægtprocent af en hydrofil fase, der består af mindst en polyethoxyleret og/eller polypropoxyleret fedtalkohol, en polyethoxyleret eller polypropoxyleret glycerol-fedtsyreester, en polyethoxyleret eller polypropoxyleret sorbitol- eller sorbitanester, en polyethoxyleret og/eller polypropoxyleret fedtsyreester eller en polyethoxyleret alkylphenol, hvor ethoxylerings- og/eller propoxyleringsgraden er mellem 2 og 40 mol, og 20-89,9 vægtprocent af en lipofil fase, der består af mindst en ester af fedtsyre og/eller fedtalkohol, en mættet eller umættet fedtalkohol, en mættet eller umættet fedtsyre, et carbonhydrid eller et fedtsyre-mono-, -di- eller -triglycerid, og indeholder 0,1-2 vægtprocent af en aktiv bestanddel tilhørende klassen af psoralener, idet præparatet efter fortynding med vand giver et bad med et mælket udseende.

Ved udtrykket "aktiv bestanddel tilhørende psoralen--klassen" forstås ikke blot psoralen selv og isomere deraf, såsom angelicin, men ligeledes deres forskellige derivater, især forbindelser med følgende almene formel:



hvori R_1, R_2 og R_3, der er ens eller forskellige, betyder et hydrogenatom, en ligekædet eller forgrenet lavere alkylgruppe, en gruppe $-COOR_4$ eller en gruppe $-OR_5$, hvor R_4 betyder en lavere alkylgruppe, og R_5 betyder et hydrogenatom eller en lavere alkylgruppe.

Blandt forbindelserne med den ovenfor anførte formel kan der især nævnes:
8-methoxy-psoralen (methoxsalen),
5-methoxy-psoralen (bergapten),
4,5',8-trimethyl-psoralen (trioxsalen) og
3-carbethoxy-psoralen.

Den hydrofile fase af præparatet ifølge opfindelsen udgør fortrinsvis 14-56 vægtprocent af præparatets samlede vægt.

Forbindelserne i den hydrofile fase foreligger ved omgivelsestemperatur enten i form af en væske eller i form af en flydende pastaagtig masse.

1) Polyethoxylerede og/eller polypropoxylerede fedtalkoholer.

Der er tale om fedtalkoholer med 12-20 carbonatomer og med en ethoxylerings- eller propoxyleringsgrad på mellem 2 og 10.

Blandt disse forbindelser kan der nævnes:
-laurylalkohol polyethoxyleret med 2 mol ethylenoxid og forhandlet under navnet "Dehydol LS2" af fa. Henkel,
- laurylalkohol polyethoxyleret med 5 mol ethylenoxid og polypropoxyleret med 5 mol propylenoxid, forhandlet under navnet "Aethoxal B" af fa. Henkel.
- oleylalkohol polyethoxyleret med 5 mol ethylenoxid og forhandlet under navnet "Eumulgin 05" af fa. Henkel, og
- laurylalkohol polyethoxyleret med 4 mol ethylenoxid og forhandlet under navnet "Brij 30" af fa. Atlas.

2) Polyethoxylerede eller polypropoxylerede fedtsyreestere af glycerol (mono-, di- eller triglycerider).

Den mættede eller umættede fedtsyrekæde af disse estere indeholder 8-24 carbonatomer og ethoxylerings- eller propoxyleringsgraden er mellem 2 og 35 (mol).

Blandt disse forbindelser kan der især nævnes:
- glycerol-kokosfedtsyreester polyethoxyleret med 7 mol ethylenoxid og forhandlet under navnet "Cetiolhe" af fa. Henkel,
- ricinusolie ethoxyleret med 35 mol ethylenoxid og forhandlet under navnet "Cremophor EL" af fa. BASF.

3) Polyethoxylerede og/eller polypropoxylerede sorbitol- eller sorbitanestere.

Fedtsyrekæden af disse estere, der er mættet eller umættet, indeholder 8-20 carbonatomer, og ethoxylerings- eller propoxyleringsgraden er mellem 2 og 40 (mol).

Blandt disse forbindelser kan der nævnes.
- sorbitol-hexaoleat polyethoxyleret med 40 mol ethylenoxid og forhandlet under navnet "Atlas G1086" af fa. Atlas,
- sorbitan-trioleat polyethoxyleret med 20 mol ethylenoxid og forhandlet under navnet "Tween 85" af fa. Atlas,
- sorbitan-monolaurat polyethoxyleret med 20 mol ethylenoxid og forhandlet under navnet "Tween 20" af fa. Atlas,
- sorbitan-monooleat polyethoxyleret med 4 mol ethylenoxid og forhandlet under navnet "Tween 21" af fa. Atlas,
- sorbitan-monooleat polyethoxyleret med 5 mol ethylenoxid og forhandlet under navnet "Tween 81" af fa. Atlas.

4) Polyethoxylerede alkylphenoler.

Ethoxyleringsgraden er mellem 2 og 12 (mol).

Blandt disse forbindelser kan der især nævnes:
- octylphenol polyethoxyleret med 6 mol ethylenoxid og forhandlet under navnet "Renex 756" af fa. Atlas,
- nonylphenol polyethoxyleret med 8 mol ethylenoxid og forhandlet under navnet "Renex 688" af fa. Atlas.

5) Polyethoxylerede og/eller polypropoxylerede fedtsyreestere.

Blandt disse forbindelser kan der især nævnes:

estere af polyethylenglycol, såsom:
- polyethylenglycol-oleat forhandlet af fa. Atlas under betegnelsen "G 5507",
- polyethylenglycol-laurat forhandlet under betegnelsen "G 2109" af fa. Atlas.

Den lipofile fase af præparatet ifølge opfindelsen udgør fortrinsvis 30-85,8 vægtprocent, beregnet på præparatets samlede vægt.

Selv om der til dannelse af denne fase kan anvendes en hvilken som helst kosmetisk acceptabel olie, foretrækkes det ifølge opfindelsen at vælge dette fedtstof blandt følgende:

1) Estere af fedtsyrer og/eller fedtalkoholer, såsom decyloleat forhandlet under navnet "Cetiol V" af fa. Henkel, isocetylstearat forhandlet under navnet "Crodamol ICS" af fa. Croda, og isopropylmyristat.

2) Ligekædede eller forgrenede, mættede eller umættede fedtalkoholer, især 2-octyl-decanol, forhandlet under navnet "Eutanol G" af fa. Henkel.

3) Mættede eller umættede fedtsyrer, såsom oliesyre.

4) Carbonhydrider, såsom vaselineolie.

5) Fedtsyre-mono-, -di- eller -tri-glycerider, især triglycerider af capryl/caprinsyre forhandlet under navnet "Miglyol 812" af fa. Dynamit Nobel eller vegetabilske olier, såsom ricinusolie.

Den hydrofile fase af præparatet ifølge opfindelsen kan eventuelt indeholde fedtsyreamider, såsom linolsyre--diethanolamid forhandlet under navnet "Comperlan F" af fa. Henkel eller også mono- eller diethanolamider af kokosfedtsyrer, idet disse amider gør det muligt at forbedre foreneligheden af de forskellige hydrofile og lipofile bestanddele og fornemmelsen af olien i badet.

Præparatet ifølge opfindelsen kan om ønsket gøres skummende ved inkorporering af 0,5-25 vægtprocent af et anionisk overfladeaktivt middel.

Blandt foretrukne overfladeaktive midler kan der især nævnes polyethoxylerede fedtalkohol-alkylether-phosphater.

Præparatet ifølge opfindelsen kan desuden indeholde et hjælpestof til solubilisering af psoralener i vand

valgt blandt acetone, ethanol eller polyoler, såsom polyethylenglycol, propylenglycol eller glycerol. Dette solubiliserings-hjælpestof foreligger da i en koncentration på mindre end eller lig med 25 vægtprocent, beregnet på præparatets samlede vægt.

Behandlingen af psoriasis og andre hudsygdomme ved hjælp af præparatet ifølge opfindelsen består i, at præparatet på anvendelsestidspunktet fortyndes i et bad af 100-150 liter vand i en mængde på 0,5-3 g pr. liter vand, hvilket svarer til en koncentration af psoralen på mellem 0,5 og 60 mg/liter.

Når fortyndingen er foretaget, har badet et mælket udseende, og patienten holdes deri i et tidsrum på mellem 5 og 30 minutter, idet man sørger for at undgå stænk i ansigtet og især i øjnene.

Efter badet underkastes patienten UVA-bestråling i et kort tidsrum, idet der anvendes lamper, der udsender en effekt på 5-15 mW/cm^2, fortrinsvis 11-12 mW/cm^2. Ved en typisk behandling modtager patienten første gang en dosis på 0,1 J/cm^2 ved en bestrålingstid på ca. 8 sekunder, og doserne forøges gradvist til 3-10 J/cm^2 afhængigt af hudtypen.

Til opnåelse af en 80%'s forbedring af patientens tilstand anvendes der gennemsnitligt 20 behandlinger fordelt med 3 behandlinger pr. uge. Der fortsættes derefter med en vedligeholdelsesbehandling, idet behandlingernes hyppighed gradvis nedsættes, nemlig til 2 gange pr. uge, derefter 1 gang pr. uge og derefter 1 gang hver fjortende dag.

Opfindelsen illustreres ved de følgende eksempler.

Eksempel 1

Hydrofil fase:

laurylalkohol polyethoxyleret med 2 mol ethylenoxid forhandlet under navnet "Dehydol LS2" af fa. Henkel	11,4 g
glycerol-kokosfedtsyreester polyethoxyleret med 7 mol ethylenoxid forhandlet under navnet "Cetiol HE" af fa. Henkel	5,7 g
laurylalkohol polyethoxyleret med 5 mol ethylenoxid og polypropoxyleret med 5 mol propylenoxid, forhandlet under navnet "Aethoxal B" af fa. Henkel	31,5 g

Fedtstoffase:

decyloleat forhandlet under navnet "Cetiol" af fa. Henkel	7,6 g
vaselineolie	22,812 g
95%'s ethanol	8,5 g
acetone	8,5 g
propylenglycol	3,8 g
8-methoxy-psoralen	0,188 g

Eksempel 2

Hydrofil fase:

sorbitol-hexaoleat polyethoxyleret med 40 mol ethoxylenoxid, forhandlet under navnet "Atlas G1086" af fa. Atlas,	5 g
sorbitan-monolaurat polyethoxyleret med 4 mol ethylenoxid og forhandlet under navnet "Tween 21" af fa. Atlas	4 g
laurylalkohol polyethoxyleret med 5 mol ethylenoxid og polypropoxyleret med 5 mol propylenoxid, forhandlet under navnet "Aethoxal B" af fa. Henkel	30 g

Fedtstoffase:

decyloleat forhandlet under navnet "Cetiol V" af fa. Henkel	25 g
triglycerider af caprin/caprylsyre forhandlet under navnet "Miglyol 812" af fa. Dynamit Nobel	10,8 g
95%'s ethanol	12,5 g
propylenglycol	12,5 g
5-methoxy-psoralen	0,2 g

Eksempel 3

Hydrofil fase:

oleylalkohol polyethoxyleret med 5 mol ethylenoxid, forhandlet under navnet "Eumulgin 05" af fa. Henkel	15,7 g
laurylalkohol polyethoxyleret med 5 mol ethylenoxid og polypropoxyleret med 5 mol propylenoxid, forhandlet under navnet "Aethoxal B" af fa. Henkel	39,8 g

Fedtstoffase:

decyloleat forhandlet under navnet "Cetiol V" af fa. Henkel	27,7 g
2-octyl-dodecanol forhandlet under navnet "Eutanol G" af fa. Henkel	16,6 g
4,5',8-trimethyl-psoralen	0,2 g

Eksempel 4

Hydrofil fase:

sorbitan-monooleat polyethoxyleret med 5 mol ethylenoxid, forhandlet under navnet "Tween 81" af fa. Atlas	12,5 g
glycerol-kokosfedtsyre-ester polyethoxyleret med 7 mol ethylenoxid, forhandlet under navnet "Cetiol HE" af fa. Henkel	14,5 g

Fedtstoffase:	
triglycerider af caprin/caprylsyre forhandlet under navnet "Miglyol 812" af fa. Dynamit Nobel	34 g
vaselineolie	33,8 g
linolsyre-diethanolamid forhandlet under navnet "Comperlan F" af fa. Henkel	5 g
8-methoxy-psoralen	0,2 g

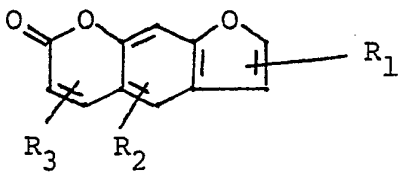
Eksempel 5

Hydrofil fase:	
laurylalkohol polyethoxyleret med 4 mol ethylenoxid, forhandlet under navnet "Brij 30" af fa. Atlas	25 g
Fedtstoffase:	
triglycerider af caprin/caprylsyre forhandlet under navnet "Miglyol 812" af fa. Dynamit Nobel	37,82 g
vaselineolie	37,00 g
8-methoxy-psoralen	0,180 g

PATENTKRAV.

1. Præparat til bade til behandling af psoriasis og andre hudsygdomme, foreliggende i form af et olieagtigt produkt, kendetegnet ved, at det i det væsentlige består af 10-79,9 vægtprocent af en hydrofil fase, der består af mindst en polyethoxyleret og/eller polypropoxyleret fedtalkohol, en polyethoxyleret eller polypropoxyleret glycerolfedtsyreester, en polyethoxyleret eller polypropoxyleret sorbitol- eller sorbitanester, en polyethoxyleret og/eller polypropoxyleret fedtsyreester eller en polyethoxyleret alkylphenol, hvor ethoxylerings- og/eller propoxyleringsgraden er mellem 2 og 40 mol, og 20-89,9 vægtprocent af en lipofil fase, der består af mindst en ester af fedtsyre og/eller fedtalkohol, en mættet eller umættet fedtalkohol, en mættet eller umættet fedtsyre, et carbonhydrid eller et fedtsyre-mono-, -di- eller -triglycerid, og indeholder 0,1--2 vægtprocent af en aktiv bestanddel tilhørende klassen af psoralener, idet præparatet efter fortynding med vand giver et bad med et mælket udseende.

2. Præparat ifølge krav 1, kendetegnet ved, at den aktive bestanddel tilhørende klassen af psoralener af psoralen, isomere deraf og derivater deraf, især forbindelser med den almene formel:



hvori R_1, R_2 og R_3, der er ens eller forskellige, betyder et hydrogenatom, en ligekædet eller forgrenet, lavere alkylgruppe, en gruppe $-COOR_4$ eller en gruppe $-OR_5$, hvor R_4 betyder en lavere alkylgruppe, og R_5 betyder et hydrogenatom eller en lavere alkylgruppe.

3. Præparat ifølge krav 1 eller 2, k e n d e t e g n e t ved, at den aktive bestanddel tilhørende klassen af psoralener er valgt blandt:

8-methoxy-psoralen,

5-methoxy-psoralen,

4,5',8-trimethyl-psoralen og

3-carbethoxy-psoralen.

4. Præparat ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at den hydrofile fase fortrinsvis udgør 14-56 vægtprocent af præparatets samlede vægt.

5. Præparat ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at den lipofile fase fortrinsvis udgør 30-85,8 vægtprocent, beregnet på præparatets samlede vægt.

6. Præparat ifølge ethvert af kravene 1-5, k e n d e t e g n e t ved, at det desuden indeholder mindst et anionisk overfladeaktivt middel i en andel på mellem 0,5 og 25 vægtprocent, beregnet på præparatets samlede vægt, eller et fedtsyreamid, såsom laurinsyre--diethanolamid eller kokosfedtsyre-mono- eller -diethanolamid.