

(19) DANMARK



(12) PATENTSKRIFT

(11) 166429 B1

Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 3137/86

(51) Int.Cl.5

A 61 K 31/35

(22) Indleveringsdag: 01 jul 1986

(41) Alm. tilgængelig: 03 jan 1987

(45) Patentets meddelelse bkg. den: 24 maj 1993

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 02 jul 1985 JP 146029/85

(73) Patenthaver: *SANSO SEIYAKU CO. LTD; 26-7, Oike 2-chome, Ohnojo-shi; Fukuoka-ken, JP

(72) Opfinder: Shinkichi *Hatae; JP

(74) Fuldmægtig: Dansk Patent Kontor A/S

(54) **Anvendelse af kojisyre eller kojisyre/beta-cyclodextrinindlejningskompleks til fremstilling af lægemidler til forebyggelse af elastosis**

(56) Fremdragne publikationer

Andre publikationer: Chemical Abstracts, vol. 101, 1984, nr. 177254r

(57) Sammendrag:

3137-86

Præparater indeholdende kojisyre eller kojisyre- β -cyclo-dextrinindlejningskompleks anvendes til forebyggelse af elastosis. Der opnås en god forebyggende virkning.

Den foreliggende opfindelse angår anvendelsen af kojisyre eller et kojisyre- β -dextrinindlejringskompleks til fremstilling af lægemidler til forebyggelse af elastosis.

- 5 Den humane dermis har bundter af collagenfibre i det øvre lag, og næsten parallelle, elastiske fibre løber rundt om og på tværs af disse bundter af collagenfibre, som er jævnt fordelt over hele det dermale lag.

- Et øget antal elastiske fibre og den deraf følgende
10 adskillelse og beskadigelse af collagenfiberbundter findes ofte på udsatte dele af huden hos ældre personer. Denne dermale abnormitet, kaldet elastosis, forårsager rynker i huden, og den er også kendt for at være nært knyttet til forekomsten af maligne carcinomer, især senil keratosis,
15 keratoacanthoma, skælcellecarcinoma og basalcellecarcinoma, fordi den uvægerligt findes omkring disse carcinomer.

- Der er hidtil ikke fundet noget middel, der er i stand til at helbrede eller forebygge elastosis. Et sådant middel
20 ville, hvis det blev udviklet, være til stor nytte til beskyttelse af huden og forebyggelse af forskellige hudkræftformer.

- Kojisyre er en forbindelse, der dannes af *Aspergillus oryzae* eller andre kojisyreproducerende mikroorganismer,
25 og der er foretaget mange undersøgelser af dens anvendelsesområder. Disse omfatter kosmetiske præparater indeholdende kojisyre til opnåelse af hvid hud (japansk patent Kokai nr. 3538/1978), antiinflammatoriske midler (japansk patentpublikation nr. 34446/1983), midler til beskyttelse
30 mod ultraviolet lys (japansk patent Kokai nr. 157509/1980) og analgetiske midler (japansk patent Kokai nr. 131915/1983).

Det har vist sig, at kojisyre er effektivt til forebyggelse af elastosis, en virkning, som er klart forskellig fra den, der gør huden hvid, den antiinflammatoriske, den
5 analgetiske og den beskyttende effekt mod ultraviolet lys, som ovenfor omtalt. Opfindelsen er baseret på denne erkendelse. Ioverensstemmelse hermed angår opfindelsen anvendelsen af kojisyre/ β -cyclodextrinindlejringskompleks ifølge krav 1.

10 Kojisyre, der anvendes ifølge opfindelsen, er en kendt forbindelse, der kan fås ved statisk dyrkning eller rystedyrkning af kojisyreproducerende stammer tilhørende slægten Aspergillus eller Penicillium i et flydende dyrkningsmedium indeholdende glucose eller lignende som
15 carbonkilde.

Kojisyre/ β -cyclodextrinindlejringskomplekset, der anvendes ifølge opfindelsen, kan fremstilles ved langsomt at sætte kojisyre til en vandig suspension af β -cyclodextrin under omrøring og ved fortsat omrøring, indtil en klar opløsning
20 opnås. Opløsningen af det således fremstillede indlejringskompleks kan frysetørres, hvis det ønskes, til anvendelse ifølge opfindelsen.

De forebyggende midler mod elastosis indeholder, som virksom komponent, kojisyre eller dens indlejringskompleks
25 med β -cyclodextrin, og de anvendes fortrinsvis i form af en salve, creme, emulsion, pakning/omslag eller opløsning.

Mængden af virksom bestanddel i midlerne kan varieres afhængigt af typen og sværhedsgraden af den dermatitis, der skal behandles, samt af påsmøringen af de pågældende
30 midler på den angrebne hud og hyppigheden af applikationerne, men mængden ligger fortrinsvis i området 0,1 til 5 vægt-%.

Toksiciteten af kojisyre er yderst lav, LD₅₀ for mus og rotter (både hanner og hunner) er 2,5 til 3,5 g/kg ved peroral indgift. Sikkerheden ved dens anvendelse på huden er også meget høj, og den kan anvendes uden fare for fremkaldelse af irritation eller allergiske reaktioner.

De farmaceutiske præparater af kojisyre eller dens indlejringskompleks med β -cyclodextrin kan fremstilles ved sædvanligt avendte fremstillingsmåder.

- 10 Opløsninger kan f.eks. fremstilles ved opløsning i rensset vand af den aktive bestanddel (kojisyre eller dets indlejringskompleks med β -cyclodextrin), et fugtighedsbevarende stof (f.eks. glycerol og propylenglycol) og hudnærende midler, opløsning af konserveringsmidler og
- 15 parfumestoffer i ethanol og blanding af de to fremstillede opløsninger ved stuetemperatur til solubilisering.

- Cremer kan fremstilles ved opløsning i rensset vand af den aktive komponent (kojisyre eller dens indlejringskompleks med β -dcyclodextrin) og et fugtighedsbevarende stof
- 20 (f.eks. glycerol og sorbitol), og blanding af faste fedtstoffer (f.eks. bivoks, paraffinvoks, mikrokrystal-linsk voks, ceresin, højere fedtsyrer og hærdede olier), halvfaste fedtstoffer (f.eks. vaseline, lanolin og glycerol), olieagtige stoffer (f.eks. squalan, flydende
- 25 paraffin og forskellige flydende estere), og olieagtige tilsætningsstoffer (f.eks. konserveringsmidler og overfladeaktive stoffer), hvorefter man ved højere temperatur under forsigtig omrystning af den vandige opløsning, fremstillet som ovenfor, langsomt tilsætter den
- 30 olieagtige blanding, fremstillet som ovenfor og forud opvarmet til den samme temperatur som den ovenfor nævnte vandige opløsning, til dannelsen af en emulsion.

Emulsioner fremstilles ved blanding af rensset vand, den aktive komponent (kojisyre eller dens indlejringskompleks med β -cyclodextrin), et fugtighedsbevarende stof (f.eks. glycerol) og et pH-regulerende stof (syre eller base) ved en hævet temperatur, efterfulgt af tilsætning af ethanol, og blanding af faste fedtstoffer (f.eks. bivoks og paraffinvoks), olieagtige stoffer (f.eks. squalan, flydende paraffin og forskellige flydende estere), og olieagtige tilsætningsstoffer (f.eks. konserveringsmidler og overfladeaktive stoffer) ved højere temperatur, hvorefter der gennemføres en foreløbig emulgering ved tilsætning af den olieagtige blanding til den vandige opløsning, og emulgeringen fuldføres i en homogeniseringsblander i nærværelse af et beskyttende kolloid, såsom en carboxyl-indeholdende vinylpolymer og carboxymethylcellulose.

Pakninger/omslag kan fremstilles ved opløsning i rensset vand af den aktive komponent (kojisyre eller dens indlejringskompleks med β -cyclodextrin) og et fugtighedsbevarende stof (f.eks. glycerol), og tilsætning af et filmdannende stof (f.eks. polyvinylalkohol) til opløsningen, efterfulgt af tilsætning af pulveriserede fyldstoffer (f.eks. kaolin, talkum og zinkoxid), i ønsket mængde og omfang. Endvidere tilsættes ethanol indeholdende parfume, konserveringsmidler og andre tilsætningsstoffer opløst heri, og den fremstillede blanding æltes, indtil en homogen pasta opnås.

Salver kan fremstilles ved opløsning i rensset vand af den aktive komponent (kojisyre eller dens indlejringskompleks med β -cyclodextrin) og et fugtighedsbevarende stof (f.eks. glycerol), tilsætning af faste fedtstoffer (f.eks. animalsk og vegetabilsk voks, paraffinvoks, ceresin og højere fedtsyrer), og halvfaste fedtstoffer (f.eks. vaseline og lanolin), og grundig æltning af den således

opnåede blanding.

Typiske eksempler på farmaceutiske formuleringer af midlerne gives nedenfor.

5

Eksempel 1.

	(Creme)	
	Kojisyre	1,0%
	Polyoxyethylenstearylether	2,09%
	Polyoxyethylencetylether	2,91%
10	Bivoks	4,0%
	Cetanol	3,0%
	Isopropylpalmitat	2,0%
	Flydende paraffin	15,0%
	Polyethylenglycolmonostearat	0,5%
15	Renset vand	69,4%
	Methyl-p-oxybenzoat	0,1%

Eksempel 2.

	(Emulsion)	
	Kojisyre/ β -cyclodextrinindlejrings-	
20	kompleks	2,0%
	Selvemulgerende glycerolmonostearat	1,11%
	Polyoxyethylencetylether	1,89%
	MC-stearinsyre	2,0%
	Cetanol	1,0%
25	Isopropylmyristat	2,0%
	Renset vand	89,90%
	p-Oxybenzoesyre	0,1%
	Parfume	Spormængde

Eksempel 3.

(Pakning/omslag)		
	Kojisyre	0,6%
5	Ethanol	3,0%
	Methyl-p-oxybenzoat	0,1%
	Carboxyl-indeholdende vinylpolymer	1,0%
	Calciumcarbonat	0,3%
	Titandioxid	0,02%
10	Renset vand	94,98%
	Parfume	Spormængde

Eksempel 4.

(Opløsning)		
Kojisyre/ β -cyclodextrinindlejrings-		
15	kompleks	3,0%
	Ethanol	10,0%
	p-Oxybenzoesyre	0,1%
	Citronsyre	0,2%
	Parfume	Spormængde
20	Renset vand	86,7%

Eksempel 5.

(Salve)		
	Kojisyre	2,0%
	Glycerolmonostearat	10,0%
25	Cetanol	0,5%
	Stearinsyre	5,0%
	Lanolin	2,0%
	Propylenglycol	2,0%
	Flydende paraffin	3,0%
30	Renset vand	75,5%

Virkningerne af midlerne fremgår af resultatet af dyreforsøget beskrevet nedenfor.

- 10 Spraguex-Dawley-hunrotter på 4 uger anvendes til
5 testen. Ryggen på hver rotte deles i to zoner langs
midterlinien, den ene (testzonen) påsmøres en 1%'s
suspension af kojisyre i 1%'s vandig opløsning af
carboxymethylcellulose, og den anden (kontrolzonen)
10 påsmøres en 1%'s vandig opløsning af carboxymethyl-
cellulose. Den påsmurte opløsning vaskes af med varmt vand
1 time senere, og hver zone belyses derpå med ultraviolet-
te stråler i 20 minutter med 4 UV-rør (Toshiba, model
20S;E30) placeret i en afstand af 62 cm fra ryggen af hver
rotte. Denne forsøgsgang udføres tre gange om ugen
15 (mandag, onsdag og fredag) og fortsættes i en periode på 6
måneder. Opløsningen af det aktive stof og kontrolopløs-
ningen påsmøres hver dag (også på dage, hvor UV-belysning
udelades). Herefter fortsættes påsmøringen alene i
yderligere 6 måneder.
- 20 Sværhedsgraden af det udviklede erythem på hver zone
noteres umiddelbart efter starten af testen, og 2, 4, 6,
8, 10 og 12 måneder senere. Resultatet er skematisk
angivet i tabel 1 nedenfor.

Tabel 1.

Måned		Zone	
		Test	Kontrol
5	Belysnings- periode	0	-
		2	+
		4	++
		6	++
10	Kun påsmø- ring	8	-
		10	-
		12	-
-: intet erythem		+: meget let erythem	
15	+: let erythem	++: middelsvært erythem	
		+++: svært erythem	

Ved slutningen af testen skæres væv ud fra test- og kontrolzonerne hos hver rotte, paraffinsnit af huden, fremstillet af det udtagne væv, behandles med hæmatoxylin-eosin, Weigert og Orcein-Giemsas farverreaktionen, og de elastiske fibres tilstand undersøges. Resultatet vises skematisk i tabel 2 nedenfor.

Tabel 2.

	Bedømmelse	Antal testzoner	Antal kontrolzoner
5	-	3	0
	±	3	0
	+	3	0
	++	1	2
	+++	0	8
10	Total	10	10

-: ingen elastosis

±: meget lav elastosis

+: let elastosis

++: middel elastosis

+++: svær elastosis

Som det fremgår af tabellen, er midlerne effektive til
 15 forebyggelse eller nedsættelse af forekomsten af elastosis
 (fuldstændig helbredelse, selv når let elastosis blev
 observeret).

P A T E N T K R A V .

1. Anvendelse af kojisyre eller kojisyre/ β -cyclo-
dextrinindlejringskompleks til fremstilling af lægemidler
5 til forebyggelse af elastosis.

2. Anvendelse ifølge krav 1, kendetegnet ved, at
lægemidlerne findes i form af en salve, creme, emulsion,
pakning eller opløsning.