



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2705847 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 35/04 (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01)
A61K 31/27 (2006.01)
A61K 31/4402 (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01)
A61K 36/00 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2014.11.10
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.07.02
(86)	Europeisk søknadsnr	12183189.5
(86)	Europeisk innleveringsdag	2012.09.05
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2014.03.12
(30)	Prioritet	
(84)	Utpekte stater	AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO RS SE SI SK SM TR
	Utpekte samarbeidende stater	BA ME
(73)	Innehaver	PSoriasis+Creams Sweden AB, Perfect Consulting Hantverkaregatan 9, 302 42 Halmstad, SE-Sverige
(72)	Oppfinner	Moll Lorca, Ana, C/Colón 6., 07001 Palma de Mallorca, ES-Spania
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge
(54)	Benevnelse	Sammensetning for behandling av psoriasis
(56)	Anførte publikasjoner	US-A1- 2007 207 222 PAGHDAL K V ET AL: "Topical tar: Back to the future", JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF DERMATOLOGY, C.V. MOSBY, ST. LOUIS, MO, US, vol. 61, no. 2, 1 August 2009 (2009-08-01) , pages 294-302, XP026457845, ISSN: 0190-9622 [retrieved on 2009-01-31] GOODFIELD M ET AL: "Double-blind, randomised, multicentre, parallel group study comparing a 1% coal tar preparation (Exorex) with a 5% coal tar preparation (Alphosyl) in chronic plaque psoriasis", JOURNAL OF DERMATOLOGICAL TREATMENT, BASINGSTOKE, GB, vol. 15, no. 1, 1 January 2004 (2004-01-01), pages 14-22, XP009147467, ISSN: 0954-6634, DOI: 10.1080/09546630310017843 H Jimenez Soriano: "Development of a cream from a self-emulsifying base and moisturizing actives a", , 1 July 2001 (2001-07-01), XP055051677, Retrieved from the Internet: URL: http://ac.els-cdn.com/S0014827X01010874/1-s2.0-S0014827X01010874-main.pdf?_tid=105f9ab0-6ac4-11e2-8fa8-00000aabb0f02&acdnat=1359540289_d53150f29846a91889d8e35fc2f025_2a [retrieved on 2013-01-30] RICCIATTI-SIBBALD D ET AL: "Dermatologic vehicles", CLINICS IN DERMATOLOGY, J.B. LIPPINCOTT, PHILADELPHIA, PA, US, vol. 7, no. 3, 1 July 1989 (1989-07-01), pages 11-24, XP023113107, ISSN: 0738-081X, DOI: 10.1016/0738-081X(89)90003-5 [retrieved on 1989-07-01]

Beskrivelse

Teknisk område

Foreliggende oppfinnelse angår et nytt preparat for behandling av psoriasis og et sett som omfatter et slikt preparat og et andre preparat som har bløtgjørende, smørende og fuktighetsbevarende effekt på huden. Det første preparatet omfatter forskjellige aktive ingredienser inkludert et kortikosteroid.

Bakgrunn

Psoriasis er en autoimmunsykdom som rammer huden. Navnet psoriasis har sin basis i gammelgresk, psoriasis betyr omtrent "kløe-tilstand". Det er fem typer av psoriasis dvs. plakk-, guttat, invers, pustuløs og erythrodermisk psoriasis. Plakkpsoriasis (*psoriasis vulgaris*) er den mest vanlige. Plakkpsoriasis er vanligvis sett som røde og hvitfargede skjellede flekker som viser seg på det ytterste laget av epidermis (hud). Lesjoner forekommer ofte på huden på albue og knærne. Den kan imidlertid ramme hvilket som helst område, inkludert hodebunnen, håndflatene og fotsålene, og genitalene.

Lidelsen ses som en kronisk tilbakevendende tilstand hvis alvorlighetsgrad varierer fra mindre lokaliserte lesjoner til å fullstendig dekke hele kroppen. Dens årsak er ikke helt forstått, men den er antatt å ha en genetisk komponent og lokale psoriatiske endringer kan utløses av en skade i huden kjent som Koebnerfenomen. Videre har ulike miljømessige faktorer blitt antydnet å forverre psoriasis. Disse omfatter stress, seponering av systemisk kortikosteroid, så vel som andre miljømessige faktorer.

Selv om mange behandlinger er tilgjengelig er psoriasis en utfordring å behandle på grunn av den kroniske tilbakevendende karakteren. Ettersom årsaken til psoriasis ikke er helt forstått omfatter videre behandlingen typisk å lindre manifestering av symptomene heller enn å behandle den underliggende sykdommen. Ettersom immunosuppressive legemidler, slik som kortikosteroider, kan renske, eller i det minste lindre, psoriasislesjoner, er én av hypotesene om prosessen som finner sted i utviklingen av sykdommen at sykdommen er en immunmediert sykdom. Den for høye reproduksjonen av hudceller er antatt å være sekundært til faktorer produsert av immunsystemet.

Til tross for at kortikosteroidet anvendt for å behandle lesjoner typisk er lavpotente kortikosteroider, ses vanligvis flere bivirkninger. Kortikosteroidet forårsaker hudskade, som for eksempel at huden blir tynn, endringer i pigmentering, får lett blåmerker, strekkmerker, rødhet og dilatasjon av overflatiske blodkar; spesielt etter langvarig bruk. Siden psoriasis forårsaker kløe skrapes subjektet seg ofte opp og skader

derved den følsomme huden. Kuttene kan videre bli infisert av bakterier, sopp osv.; spesielt siden kortikosteroidet er antiinflammatorisk, hvilket derved påvirker immunsystemet og forsinker dets respons på mikroorganismer. Selv om kortikosteroider er effektive med hensyn til behandling av psoriasislesjoner, lider behandlingen følgelig fortsatt under forskjellige mangler. Vanligvis oppstår psoriasislesjonene på nytt like etter seponering av topikale kortikosteroider.

Behandlingen av psoriasis omfatter også anvendelse av badeløsninger og fuktighetsbevarende stoffer, mineraloljer, og vaselin ettersom de kan bidra til å bløtgjøre rammet hud og redusere tørrheten, som ledsager opphopningen av hud på psoriatiske plakk.

Videre kan kremer og salver tilsatt legemiddel, som påføres direkte på psoriasisplakk, anvendes for behandling av psoriasis. Slike kremer og salver kan redusere den underliggende inflammasjonen, fjerne dannet skjell, redusere turnover av huden, og rense rammet hud for plakk. De inneholder en aktiv komponent, slik som steinkulltjære, ditranol (antralin), kortikosteroider, vitamin D3-analoger (for eksempel, calcipotriol), og retinoider.

Som et eksempel beskriver US 2007/207222 et preparat omfattende en voks og en terapeutisk effektiv mengde av tjære for topikal behandling av en tjære-responsiv dermatologisk lidelse, hvor preparatet er i flytende eller lett gelform ved en temperatur valgt fra romtemperatur og en temperatur av huden hos et pattedyr ved applisering av preparatet på huden til pattedyret.

Imidlertid er det behov på området for et effektivt preparat omfattende et kortikosteroid for behandling av psoriasis.

Oppsummering

Foreliggende oppfinnelse søker å dempe, lindre, omgå eller eliminere minst én, som for eksempel én eller flere, av de ovenfor definerte manglene ved å tilveiebringe et dermatologisk preparat omfattende et tjære-ekstrakt, slik som forsåpet steinkulltjære; et kortikosteroid, slik som klobetasolpropionat (dvs. [17-(2'-kloracetyl)-9-fluor-11-hydroksy-10,13,16-trimetyl-3-oksy-6,7,8,11,12,14,15,16-ctahydrosyklopenta[a]fenantren-17-yl] propanoat); et kløehindrende middel, slik som et antihistamin, f.eks. klorfeniramin (dvs. 3-(4-klorfenyl)-N,N-dimetyl-3-pyridin-2-yl-propan-1-amin); et antibiotikum, slik som et antifungalt middel, f.eks. tolnaftat (dvs. O-2-naftylmetyl(3-metylfenyl)tiokarbamat); urea; en absorpsjonsbase; vann; lanolin; og propylenglykol. Videre kan preparatet omfatte glyserin, en vegetabilsk olje, slik som søt mandelolje, ammoniumlaktat og/eller et konserveringsmiddel.

Et annet aspekt av oppfinnelsen angår et slikt preparat for anvendelse ved behandling eller lindring av psoriasislesjoner ved å applisere preparatet på områder av

huden som er rammet av psoriasis.

Et annet aspekt av oppfinnelsen angår et sett omfattende to atskilte preparater, hvor det første preparatet er et slikt preparat som beskrevet heri ovenfor, og det andre preparatet er preparat omfattende vandig hyaluronsyre, en absorpsjonsbase, og vegetabilsk olje. Videre kan det andre preparatet omfatte vitamin E, og eventuelt et duftstoff. Den vegetabilske oljen kan omfatte mandelolje, arganolje og/eller makadamiaolje.

Et annet aspekt av oppfinnelsen angår et slikt sett for anvendelse ved behandling eller lindring av psoriasislesjoner.

Ytterligere fordelaktige trekk ifølge oppfinnelsen er definert i de uselvstendige kravene. I tillegg er fordelaktige trekk ifølge oppfinnelsen utdypet i utførelsesformer beskrevet heri.

Detaljert oppsummering av foretrukne utførelsesformer

Oppfinnerne av foreliggende oppfinnelse har konstruert et hudpreparat for behandling eller lindring av psoriasislesjoner omfattende et kortikosteroid og ytterligere aktive ingredienser inkludert et tjære-ekstrakt, et middel med antipruritisk effekt, et antibiotikum og urea. Det ble funnet at et slikt preparat var svært effektivt ved behandling eller lindring av psoriasislesjoner, som de sett hos subjekter som lider av *psoriasis vulgaris*. Videre ble det funnet at subjektene erfarte mindre alvorlige bivirkninger enn tidligere erfart med konvensjonelle preparater som omfatter et kortikosteroid som den aktive ingrediensen. Uten å være bundet til noen teori er det antatt at aktive ingredienser virker på en synergistisk måte. Spesielt synes det som om bivirkninger typisk sett med kortikosteroid (f.eks. hudskade, som for eksempel at huden blir tynn, endringer i pigmentering, får lett blåmerker, strekkmerker, rødhet og dilatasjon av overflatiske blodkar) blir lindret selv om et potent kortikosteroid anvendes. Tidsperioden for symptomlindring var betydelig kortere enn den erfart med et konvensjonelt preparat omfattende et kortikosteroid. Videre forble subjektene symptomfrie over en lang tidsperiode.

En utførelsesform angår følgelig et hudpreparat omfattende et tjære-ekstrakt, et kortikosteroid, et kløehindrende middel, et antibiotikum og urea. Videre omfatter hudpreparatet vann, lanolin og propylenglykol. For å oppnå et dermalt preparat som skal appliseres på huden, omfatter preparatet også en absorpsjonsbase slik at en stabil emulsjon kan oppnås.

Kortikosteroidet er foretrukket et potent kortikosteroid, slik som klobetasolpropionat, betametasondipropionat, halobetasolpropionat, fluocinonid, diflorasondiacetat, mometasonfuroat, halcinonid eller desoksimetason. I henhold til en utførelsesform er kortikosteroidet klobetasolpropionat. Selv om mindre potente

kortikosteroider typisk blir anvendt ved behandling av psoriasis topikalt, ble det funnet at huden tolererte potente kortikosteroider godt, når de administreres i foreliggende preparat. Videre ble det funnet at potente kortikosteroider var effektive ved behandling eller lindring av psoriasislesjoner.

Videre omfatter hudpreparatet et tjære-ekstrakt. Tjære, eller tjære-ekstrakt, oppnås som et biprodukt ved tørrdestillasjon av organiske materialer, slik som kull eller tre i fravær av oksygen. Det finnes forskjellige typer av tjære-ekstrakter inkludert steinkulltjære, tretjære og skifer tjære. I det foreliggende preparatet er tjære-ekstraktet typisk et steinkulltjære-ekstrakt, også kjent som liquor carbonis detergens. Spesielt kan steinkulltjære-ekstrakt være forsåpet steinkulltjære. Tjære-ekstraktet gir preparatet keratolytiske og antiseptiske egenskaper, hvorved det motvirker den skadelige effekten kortikosteroidet har på huden. Videre kan den antiseptiske effekten av tjære-ekstraktet forhindre at den følsomme huden blir infisert.

Hudpreparatet omfatter også urea. Urea påvirker ikke emulsjonens stabilitet, men er viktig for dens terapeutiske virkning. Urea gir preparatet fuktighetsbevarende og keratolytiske egenskaper. Videre reduserer den kløe og hyperkeratose som begge er vanlige symptomer på psoriatisk plakk. Ved å inkludere urea i preparatet, er det antatt at bivirkningene av kortikosteroidet kan lindres.

Selv om urea kan fungere som et kløehindrende middel, er det foretrukket å omfatte et ytterligere middel med antipruritisk effekt i preparatet. Ett vanlig symptom på psoriasis er kløe. Ettersom huden kan være følsom for oppskraping, spesielt dersom den blir behandlet med et kortikosteroid, kan kutt og etterfølgende infeksjoner motvirkes ved å inkludere et kløehindrende middel i preparatet. Det kløehindrende midlet kan være et antihistamin, slik som klorfeniramin. Antihistaminet er typisk en H_1 -reseptor-antagonist. Utenom klorfeniramin finnes det forskjellige andre eksempler på H_1 -reseptor-antagonister, som kan være inkludert i preparatet, slik som difenhydramin, tonzylamin, mepyramin, tenalidin, tripelenamin, kloropiramin, prometazin, tolpropamin, isotipendyl og klorfenoksamin.

Selv om den hudskadelige effekten av kortikosteroidet blir motvirket er huden likevel følsom og mottakelig for infeksjoner. For å motvirke infeksjoner og hjelpe huden til å komme seg, omfatter preparatet et antibiotikum, som for eksempel fungicid eller bactericid. Selv om tjære-ekstraktet gir preparatet antiseptiske egenskaper, ble det likevel funnet å være fordelaktig å inkludere et antibiotikum i preparatet.

I henhold til en utførelsesform er antibiotikumet et antifungalt middel, f.eks. et fungicid. Fungicidet er typisk et fungicid som er farmasøytisk akseptabelt for topikal administrering på huden. Et foretrukket eksempel er tolnaftat. Utenom tolnaftat finnes det forskjellige eksempler på fungicider som kan inkluderes i preparatet, slik som amorolfen, butenafin, naftin og terbinafin. Videre kan fungicidet være et imidazol, slik

som bifonazol, butokonazol, klotrimazol, ekonazol, fentikonazol, isokonazol, ketoconazol, mikonazol, omokonazol, oksikonazol, sertakonazol, sulkonazol og tiokonazol, et triazol, slik som albaconazol, flukonazol, isavuconazol, itrakonazol, posakonazol, ravukonazol, terkonazol og vorikonazol, eller et tiazol slik som abafungin. Fungicidet kan også være et polyen makrolid fungicid, slik som natamycin og nystatin.

Vanlige medikamenter for psoriasis omfatter forskjellige salver, kremer, oppløsninger og fuktighetsbevarende stoffer. Et subjekt som lider av psoriasis må typisk applisere ulike preparater for å lindre sykdommen. Ettersom flere preparater må påføres kan etterlevelsen med regimet være lav. Ettersom lidelsen manifesterer seg ved forskjellige symptomer over tid og siden den primære hudlidelsen kan føre til sekundære hudinfeksjoner forårsaket av bakterier og sopp, er lidelsen innviklet å behandle og håndtere. Imidlertid er det svært vanskelig å formulere ulike komponenter, som har forskjellige fysiske egenskaper (oppløselighet, smeltepunkt, viskositet, osv.), til et enkelt stabilt preparat.

For å tilveiebringe en enkelt formulering, blir det foreliggende preparatet foretrukket formulert som en emulsjon, ettersom hydrofile så vel som hydrofobe konstituenten skal være til stede. Følgelig omfatter preparatet en absorpsjonsbase og vann som danner basis for emulsjonen. Videre omfatter det propylenglykol. Ved å inkludere propylenglykol, kan konstituenten som ikke er lett oppløselig i vann eller olje omfattes i preparatet. Spesielt hjelper propylenglykol til med å dispergere den viktigste aktive ingrediensen, dvs. kortikosteroidet, i preparatet.

Videre omfatter preparatet lanolin. Lanolin virker emulgerende, bløtgjørende og fuktighetsbevarende, men først og fremst stabiliserer lanolin også emulsjonen, hvorved steinkulltjære kan tilsettes til emulsjonen uten å forstyrre dens struktur.

Absorpsjonsbaser, slik som olje/vann absorpsjonsbaser, er kjent på området angående fremstilling av kremer og salver. En absorpsjonsbase er en oljeholdig base som inneholder et emulgeringsmiddel. Når vann blir tatt opp i basen, vil den danne en emulsjon. Olje/vann absorpsjonsbaser kan typisk oppta minst 45 % av deres volum av vann. Vannløselige ingredienser kan tilsettes til vannfasen av emulsjonen, mens vannuløselige ingredienser kan tilsettes til oljefasen av emulsjonen, forutsatt at de er løselige i oljefasen. Uløselige bestanddeler kan innbefattes mekanisk inn i emulsjonen.

I henhold til en foretrukket utførelsesform er absorpsjonsbasen en selvemulgerende olje/vann absorpsjonsbase. I henhold til en annen utførelsesform er absorpsjonsbasen en vann/olje absorpsjonsbase. Emulgeringsmidlet kan være ionisk så vel som ikke-ionisk. I henhold til en utførelsesform er emulgeringsmidlet ikke-ionisk.

Et eksempel på en foretrukket absorpsjonsbase er Neo-PCL olje/vann selvemulgerende base. Denne absorpsjonsbasen omfatter bivoks (Cera Alba), cetearyl,

etylheksanoat, stearylalkohol, stearyl septanoat, cetylpalmitat, steareth-7, steareth-10, stearyl kaprylat, myristylalkohol.

Videre omfatter preparatet vann. Ved å dispergere vann i absorpsjonsbasen kan en emulsjon oppnås. For å forlenge holdbarheten av preparatet kan det videre omfatte et konserveringsmiddel, slik som et paraben. Eksempler på egnede parabener er propyl 4-hydroksybenzoat og metyl 4-hydroksybenzoat.

I henhold til en utførelsesform omfatter preparatet videre en vegetabilsk olje, slik som søt mandelolje. Söt mandelolje er en vegetabilsk olje oppnådd ved fremstilling av de modne frøene fra *Prunus dulcis*. Den består hovedsakelig av glyserider av oljesyre og mindre mengder av linolsyre og palmitinsyre. Den har lindrende og bløtgjørende nærings egenskaper. Videre, og først og fremst, ble en vegetabilsk olje, slik som søt mandelolje, funnet å virke synergistisk med lanolin. Alene blir ikke lanolin absorbert av huden, men når den er blandet med en vegetabilsk olje, slik som søt mandelolje, gir den en bløtgjørende krem som penetrerer huden og letter absorpsjon av de aktive ingrediensene. Derved bløtgjør preparatet huden og bidrar til lettere fjerning av skjell fra psoriatiske lesjoner.

I henhold til en utførelsesform omfatter preparatet videre ammoniumlaktat. Ammoniumlaktat er effektiv med hensyn til å forebygge og behandle tørr hud. Videre bidrar det også til å regenerere skadet hud. Uten å være bundet til noen teori, er det antatt at bidra til å restituere huden og å motvirke de hudskadelige effektene av kortikosteroidet.

I henhold til en utførelsesform omfatter preparatet videre glyserin. Det kan anvendes som en adjuvans for emulsjonen da den har smørende, fuktighetsbevarende og hygroskopiske egenskaper, som hjelper preparatet med å holde seg på huden og forhindrer vanntap og etterfølgende tørking av emulsjonen over tid. Videre gir det preparatet en bløtgjørende effekt som i sin tur kan forbedre den psoriatiske lesjonen ved å bløtgjøre huden.

De forskjellige konstituentene kan være til stede i preparatet i varierende mengder. I henhold til en utførelsesform omfatter preparatet:

- 5 til 10 vekt-% av et tjære-ekstrakt;
- 0,01 til 2 vekt-% av et kortikosteroid;
- 0,01 til 2 vekt-% av et kløehindrende middel;
- 0,5 til 5 vekt-% av et antibiotikum;
- 5 til 15 vekt-% urea;
- 10 til 30 vekt-% av en absorpsjonsbase;
- 30 til 50 vekt-% vann;
- 1 til 5 vekt-% lanolin;
- 1 til 10 vekt-% propylenglykol;

- eventuelt, 1 til 10 vekt-% vegetabilsk olje;
- eventuelt 5 til 15 vekt-% av en vandig løsning av ammoniumlaktat omfattende 70 vekt-% ammoniumlaktat; og
- eventuelt 1 til 10 vekt-% glyserin.

Som allerede beskrevet er preparatet effektivt med hensyn til å behandle eller lindre psoriasislesjoner; spesielt lesjoner sett hos subjekter som lider av *psoriasis vulgaris*. I henhold til en utførelsesform blir det anvendt for nevnte formål. Videre kan preparatet anvendes i en fremgangsmåte for behandling eller lindring av psoriasislesjoner. I henhold til en annen utførelsesform blir preparatet anvendt ved fremstilling av et medikament for behandling eller lindring av psoriasislesjon. Når det anvendes for å behandle eller lindre psoriasislesjoner, blir preparatet applisert på områder av huden rammet av psoriasis. Ettersom kortikosteroidet kan skade huden, er det foretrukket å unngå å applisere preparatet på områder av huden som ikke er rammet av psoriasis. Typisk blir preparatet applisert én gang per dag om kvelden før leggetid. Ettersom preparatet omfatter et kortikosteroid skal behandlingen seponeres straks det er oppnådd fullstendig symptomfrihet. Symptomfrihet blir typisk sett innen en uke, og innbefatter at kløen opphører, avskalling begynner å avta, osv. Fullstendig symptomfrihet blir typisk sett i løpet av 1 til 3 måneder.

Subjekter med alvorlig psoriasis, som tidligere ikke har blitt symptomfrie til tross for forskjellige typer behandlinger, inkludert topikale kortikosteroider, erfarer typisk uventet fullstendig symptomfrihet i løpet av 3 måneder. Videre er de vanligvis fortsatt symptomfrie i minst 6 måneder etter seponering av preparatet.

Selv om det første preparatet omfatter bestanddeler som motvirker den hudskadelige effekten av kortikosteroidet, kan det likevel være fordelaktig å anvende et andre preparat for å begrense den hudskadelige effekten av kortikosteroidet. Typisk er det første preparatet svært effektivt med hensyn til å fjerne psoriasislesjonene, hvorved langvarig behandling ikke er nødvendig og svært få bivirkninger er følgelig sett under behandlingen. Imidlertid kan det, i tilfeller av alvorlig psoriasis, bli nødvendig å forlenge behandlingen. Spesielt i slike tilfeller kan det være fordelaktig å anvende et andre preparat for å begrense de hudskadelige effektene av kortikosteroidet. I henhold til en utførelsesform omfatter et slikt andre preparat hyaluronsyre, en absorpsjonsbase og vegetabilsk olje. Absorpsjonsbasen kan være av samme type som den anvendt i det første preparatet.

En utførelsesform angår følgelig sett omfattende et slikt første preparat for behandling eller lindring av psoriasislesjoner som allerede har blitt beskrevet heri, og et andre preparat omfattende vandig hyaluronsyre, en absorpsjonsbase og vegetabilsk olje. Typisk blir preparatene applisert separat; det første preparatet blir administrert én gang daglig om kvelden før leggetid og det andre én gang daglig om morgenen.

Det andre preparatet har en bløtgjørende, smørende og fuktighetsbevarende effekt på huden. Dessuten, og først og fremst, bidrar det andre preparatet, på grunn av tilstedeværelsen av hyaluronsyre, til regenerering og rekonstruksjon av kollagen i huden. Følgelig er også langvarig bruk av det første preparatet mulig uten uttalte skader på huden. Det skal observeres at anvendelse av det andre preparatet også kan være fordelaktig i kombinasjon med det første preparatet til tross for at behandlingen ikke er langvarig.

Videre kan det andre preparatet også omfatte vitamin E. Den vegetabiliske oljen kan omfatte mandelolje, arganolje og/eller makadamiaolje. Det andre preparatet kan også omfatte et duftstoff, slik som ferskenessens.

Som allerede beskrevet er det første preparatet effektivt med hensyn til å behandle eller lindre psoriasislesjoner og det andre preparatet er effektivt med hensyn til å begrense den hudskadelige effekten av kortikosteroidet. I henhold til en utførelsesform blir settet anvendt for behandling eller lindring av psoriasislesjoner. Videre kan settet anvendes i en fremgangsmåte for behandling eller lindring av psoriasislesjoner. I henhold til en annen utførelsesform blir settet anvendt ved fremstilling av et medikament for behandling eller lindring av psoriasislesjon. Når det anvendes for å behandle eller lindre psoriasislesjoner, blir det første preparatet applisert på områder av huden rammet av psoriasis. Ettersom kortikosteroidet kan skade huden, er det foretrukket å unngå å applisere det første preparatet på områder av huden som ikke er rammet av psoriasis. Typisk blir det første preparatet applisert én gang daglig på kvelden før leggetid, mens det andre preparatet blir administrert én gang daglig om morgenen.

Det andre preparatet omfatter typisk 0,1 til 5 vekt-%, slik som 0,5 til 2 vekt-%, hyaluronsyre. Videre omfatter det typisk 10 til 20 vekt-% av en vegetabilisk olje eller en blanding av vegetabiliske oljer.

Uten nærmere utdyping, er det antatt at fagfolk på området, ved anvendelse av den foregående beskrivelsen, kan utøve foreliggende oppfinnelse i dens videste omfang. De foretrukne spesielle utførelsesformene beskrevet heri skal derfor oppfattes kun som illustrerende og ikke begrensende for resten av beskrivelsen på alle mulige måter. Selv om foreliggende oppfinnelse har blitt beskrevet ovenfor med referanse til spesifikke utførelsesformer, er den ikke ment å være begrenset til den spesielle formen vist heri. Snarere er oppfinnelsen begrenset kun av de ledsagende kravene, og andre utførelsesformer enn de spesifikke ovenfor er i like stor grad mulig innenfor omfanget av disse vedheftede kravene, f.eks. forskjellig fra de beskrevet ovenfor.

I kravene utelukker ikke betegnelsen "omfatter/omfattende" tilstedeværelse av andre elementer eller trinn. I tillegg, selv om individuelle trekk kan være inkludert i ulike krav, kan disse muligens fordelaktig kombineres, og inklusjon i forskjellige krav antyder ikke at en kombinasjon av trekk ikke er mulig og/eller fordelaktig.

I tillegg utelukker ikke referanser til entallsformer en flertallsform. Betegnelsene "en", "et", "første", "andre" osv utelukker ikke en flertallsform.

Eksperimentelt

De følgende eksemplene er kun eksempler og skulle ikke på noen måte fortolkes som å begrense omfanget av oppfinnelsen. Snarere er oppfinnelsen begrenset kun av de ledsagende kravene.

Eksempel 1 - Nattkrem

Et preparat omfattende urea (100 g), forsåpet ("saponified") steinkulltjære (70 ml), tolnaftat (20 g), vandig (70 %) ammoniumlaktat (100 ml), klobetasol dipropionat (5 g), klorfeniramin-maleat (6 g), propylenglykol (50 ml), lanolin (30 g), søt mandelolje (50 ml), neo-pcl olje/vann (175 g), glyserin (50 g), og aqua conservans (destillert vann inneholdende parabener: 0,1 % natrium nipagin og 0,05 % natrium nipasol) til 1000 g ble fremstilt som angitt nedenfor.

Ved fremstilling av preparatene ble de faste bestanddelene veid og væskene målt.

For det første ble en vandig fase og en oljefase fremstilt.

Vandig fase: Aqua conservans ble målt i et prøverør og hellet opp i en 1-liters Erlenmeyerkolbe. Deretter ble urea tilsatt og blandingen ble omrørt inntil urea var oppløst, hvoretter klorfeniramin-maleat ble tilsatt og blandingen ble omrørt inntil klorfeniramin-maleat var oppløst. Til slutt ble glyserin og en ammoniumlaktat-oppløsning tilsatt til den vandige løsningen.

Oljefase: Lanolin, Neo-PCL olje/vann og søt mandelolje ble anbrakt i en 2-liters kolbe med bred åpning og blandet.

Kolbene med den vandige fasen og oljefasen ble begge plassert i et laboratorie-vannbad ved 60 til 70 °C inntil begge fasene hadde nådd samme temperatur (omtrent 65 °C). Ved denne temperaturen er begge i en flytende tilstand.

Deretter ble den vandige fasen gradvis tilsatt til oljefasen under kontinuerlig omrøring. Straks begge fasene var blandet, ble den resulterende blandingen kontinuerlig omrørt ved en konstant hastighet inntil den var avkjølt til omgivelsestemperatur. Den resulterende blandingen er en emulsjon med vandig ytre fase (olje-i-vann-emulsjon).

Fast fase: Tolnaftat og klobetasol dipropionat ble veiet inn i en morter og blandet med en støter for å redusere størrelsen til et fint støv. Deretter ble propylenglykol tilsatt

og den resulterende blandingen blandet og malt med en støter inntil en homogen fluid-masse var oppnådd.

Straks en homogen fluid-masse var oppnådd, ble omtrent 50 g av emulsjonen med vandig ytre fase tilsatt til morteren og blandet med den homogene fluid-massen. Den resulterende blandingen ble deretter tilsatt til den resterende delen av emulsjonen med vandig ytre fase. Til slutt ble 100 ml forsåpet steinkulltjære målt inn i et prøverør og blandet med emulsjonen omfattende resten av komponentene ved anvendelse av en mekanisk rører for å oppnå den aktive nattekremen.

Eksempel 2 - Dagkrem

Et preparat omfattende 500 g av en vandig løsning av hyaluronsyre (2 vol-%), omfattende 10 vol-% propylenglykol, vitamin E (α -tokoferol; 10 g), søt mandelolje (50 g), arganolje (50 g), makadamiaolje (50 g), ferskenessens (en dråpe) og neo-pcl olje/vann til 1000 g ble fremstilt som angitt nedenfor.

Den vandige løsningen av hyaluronsyre, omfattende propylenglykol, ble tilsatt til Neo-PCL olje/vann og den resulterende emulsjonen ble omrørt. Deretter ble oljene tilsatt. Deretter ble α -tokoferol tilsatt og til slutt ferskenessens. Dagkremen ble oppnådd som en kremaktig emulsjon.

Eksempel 3 - Behandling av subjekter som lider av psoriasis

Nattekremen ble applisert på områder av huden rammet av psoriasis én gang per dag før leggetid. Det ble utvist forsiktighet med å kun påføre den potente kremen på rammede områder. Om morgenen dagen etter ble dagkremen applisert på huden. Ettersom dagkremen har en bløtgjørende, smørende og fuktighetsbevarende effekt på huden kan den også anvendes på deler av huden som ikke er rammet av psoriasis.

Subjekt 1

Et mannlig subjekt, alder 57, med psoriasislesjoner (tilnærmelsesvis størrelse 10-15 cm) som dekker omtrent 10 % av kroppen, og som lider av alvorlig kløe, appliserte nattekremen og dagkremen ovenfor i 3 måneder.

Subjektet var blitt diagnostisert med psoriasis for nesten 20 år siden og hadde tidligere anvendt kombinasjoner av lokale kortikosteroider og bløtgjørende og fuktighetsbevarende kremer. Videre hadde subjektet også prøvd lysbehandling. Imidlertid lindret disse behandlingene lesjonene, i beste fall, i noen grad. Videre opplevde subjektet bivirkninger (f.eks. hudskade, som for eksempel at huden blir tynn, endringer i pigmentering, får lett blåmerker, strekkmerker, rødhet og dilatasjon av overflatiske blodkar) typisk sett ved behandling med kortikosteroider.

Allerede etter 1 ukes administrering av natt- og dagkremen, var lesjonene betydelig redusert. Videre hadde kløe opphørt. Etter 3 måneders behandling var symptomene på psoriasis borte. Til tross for seponering av behandlingen, ble ingen symptomer på psoriasis sett på nesten et år. Subjektet hadde tidligere ikke opplevd fullstendig symptomlindring med konvensjonelle behandlinger.

Subjekt 2

Et mannlig subjekt, alder 59, med psoriasislesjoner (tilnærmelsesvis størrelse 10-15 cm) som dekker omtrent 2 % av kroppen, og som lider av alvorlig kløe appliserte nattkremen og dagkremen ovenfor i 3 måneder.

Subjektet var blitt diagnostisert med psoriasis for nesten 25 år siden og hadde tidligere anvendt kombinasjoner av lokale kortikosteroider og bløtgjørende og fuktighetsbevarende kremer. Videre hadde subjektet også prøvd lysbehandling så vel som et topikalt tjære-basert produkt (Skillingarydsalvan Original). Imidlertid lindret disse behandlingene lesjonene, i beste fall, i noen grad. Videre erfarte subjektet bivirkninger (f.eks. hudskade, som for eksempel at huden blir tynn, endringer i pigmentering, får lett blåmerker, strekkmerker, rødhet og dilatasjon av overflatiske blodkar) typisk sett ved behandling med kortikosteroider.

Allerede etter 1 ukes administrering av natt- og dagkremen, var lesjonene betydelig redusert. Videre hadde kløen opphørt. Etter 3 måneders behandling var symptomene på psoriasis borte. Til tross for seponering av behandlingen, ble ingen symptomer på psoriasis sett på nesten et år.

Subjekt 3

Et mannlig subjekt, alder 62, med psoriasislesjoner (tilnærmelsesvis størrelse 10-15 cm) som dekker omtrent 3 % av kroppen, og som lider av alvorlig kløe appliserte nattkremen og dagkremen ovenfor i 3 måneder.

Subjektet var diagnostisert med psoriasis for nesten 15 år siden og hadde tidligere anvendt forskjellige typer behandlinger (f.eks. bløtgjørende og fuktighetsbevarende kremer, lysbehandling, topikale tjærebaserte produkter osv.). Imidlertid lindret disse behandlingene lesjonene, i beste fall, i noen grad.

Allerede etter 1 ukes administrering av natt- og dagkremen, var lesjonene betydelig redusert. Videre hadde kløen opphørt. Etter 3 måneders behandling var symptomene på psoriasis borte. Til tross for seponering av behandlingen, ble ingen symptomer på psoriasis sett på nesten et år.

Evaluering

Som det kan ses fra eksemplene gitt ovenfor var nattekremen, spesielt dersom kombinert med dagkremen, effektiv med hensyn til å fjerne psoriasislesjoner. Det skal bemerkes at subjektene tidligere hadde anvendt preparater omfattende kortikosteroider så vel som preparater omfattende tjære-ekstrakter, ved behandling av sin psoriasis, men med begrenset effekt. Videre ble bivirkningene typisk sett med potent kortikosteroid betydelig lindret og subjektene erfarte faktisk mindre alvorlig bivirkning enn de tidligere erfart med lavpotent kortikosteroid.

Patentkrav

1. Hudpreparat, hvori det omfatter
 - et tjære-ekstrakt, slik som forsåpet steinkulltjære;
 - et kortikosteroid, slik som klobetasolpropionat;
 - et kløehindrende middel, slik som et antihistamin, f.eks. klorfeniramin;
 - et antibiotikum, slik som et antifungalt middel, f.eks. tolnaftat;
 - urea;
 - en absorpsjonsbase;
 - vann;
 - lanolin; og
 - propylenglykol.
2. Preparat ifølge krav 1, hvori
 - kortikosteroidet er valgt fra gruppen bestående av; klobetasolpropionat, betametasondipropionat, halobetasolpropionat, fluocinonid, diflorasondiacetat, mometasonfuroat, halcinonid og desoksimetason;
 - det kløehindrende midlet er et antihistamin valgt fra gruppen bestående av klorfeniramin, difenhydramin, tonzylamin, mepyramin, tenalidin, tripelenamin, kloropiramin, prometazin, tolpropamin, isotipendyl og klorfenoksamin; og/eller
 - antibiotikumet er et antifungalt middel valgt fra gruppen bestående av; tolnaftat, amorolfen, butenafin, naftifin og terbinafin.
3. Preparat ifølge krav 1 eller 2, hvori absorpsjonsbasen er en selvemulgerende olje/vann absorpsjonsbase.
4. Preparat ifølge hvilke som helst av de foregående kravene, hvori preparatet videre omfatter glyserin, en vegetabilsk olje, slik som søt mandelolje, ammoniumlaktat, og/eller et konserveringsmiddel.
5. Preparat ifølge hvilke som helst av de foregående kravene, hvori preparatet omfatter 5 til 10 vekt-% av tjære-ekstraktet; 0,01 til 2 vekt-% av kortikosteroidet; 0,01 til 2 vekt-% av det kløehindrende midlet; 0,5 til 5 vekt-% av antibiotikumet; 5 til 15 vekt-% urea; 10 til 30 vekt-% av absorpsjonsbasen; 30 til 50 vekt-% vann; 1 til 5 vekt-% lanolin; 1 til 10 vekt-% propylenglykol; eventuelt 1 til 10 vekt-% av en vegetabilsk olje; eventuelt 5 til 15 vekt-% av en vandig løsning av ammoniumlaktat omfattende 70 vekt-% ammoniumlaktat; og eventuelt 1 til 10 vekt-% glyserin.

- 6.** Preparat ifølge hvilke som helst av de foregående kravene, hvori preparatet videre omfatter et konserveringsmiddel, hvori nevnte konserveringsmiddel foretrukket er et paraben, slik som propyl-4-hydroksybenzoat eller metyl 4-hydroksybenzoat.
- 7.** Preparat ifølge hvilke som helst av de foregående kravene for anvendelse ved behandling eller lindring av psoriasislesjoner ved applisering av preparatet på områder av huden rammet av psoriasis.
- 8.** Preparat ifølge hvilke som helst av de foregående kravene, for anvendelse ved behandling eller lindring av psoriasislesjoner ved å applisere preparatet på områder av huden rammet av psoriasis, hvori preparatet skal appliseres én gang daglig om kvelden før leggetid.
- 9.** Sett omfattende to atskilte preparater, hvori det første preparatet er et preparat ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 6, og det andre preparatet er et preparat omfattende vandig hyaluronsyre, en absorpsjonsbase og vegetabilsk olje.
- 10.** Sett ifølge krav 9, hvori det andre preparatet videre omfatter vitamin E, og eventuelt et duftstoff, som for eksempel ferskenessens, og hvori nevnte vegetabilske olje omfatter mandelolje, arganolje og/eller makadamiaolje.
- 11.** Sett ifølge krav 9 eller 10, hvori
 - settet er for anvendelse ved behandling eller lindring av psoriasislesjoner ved å applisere hver for seg de to preparatene på et subjekt som lider av psoriasis;
 - det første preparatet skal påføres på områder av huden rammet av psoriasis;
 - og
 - det første preparatet skal administreres én gang daglig om kvelden før leggetid og det andre én gang daglig om morgenen.