

Brevet N° **85272**
 du **28 mars 1984**
 Titre délivré : **14 NOV. 1984**

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG



Monsieur le Ministre
 de l'Économie et des Classes Moyennes
 Service de la Propriété Intellectuelle
 LUXEMBOURG

Demande de Brevet d'Invention

I. Requête

La société dite: BAYER Aktiengesellschaft,
Bayerwerk, D-5090 LEVERKUSEN, République Fédérale d'Allemagne, (1)
 représentée par Monsieur Jacques de Muysen, agissant en
 qualité de mandataire (2)

dépose(nt) ce vingt-huit mars 1900 quatre-vingt quatre (3)
 à 15 heures, au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, à Luxembourg :

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant :
"Antimykotische Mittel mit hoher Wirkstoff-Freisetzung in (4)
Form von Lösung und Spray".

2. la délégation de pouvoir, datée de Leverkusen le 15 mars 1984
 3. la description en langue allemande de l'invention en deux exemplaires;
 4. // planches de dessin, en deux exemplaires;
 5. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg,
 le 28 mars 1984

déclare(nt) en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont) :
-Karlheinz ADAMS, Haferkamp 6, D-5000 KÖLN 80, République (5)
Fédérale d'Allemagne

revendique(nt) pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de
 (6) brevet déposée(s) en (7) Allemagne Fédérale
 le 30 mars 1983 (No. P 33 11 700.4) (8)

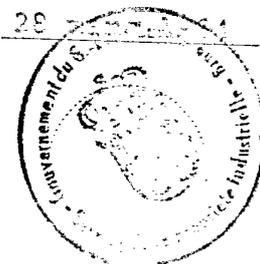
au nom de la déposante (9)
élit(é) pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg
35 boulevard Royal (10)

sollicite(nt) la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les
 annexes susmentionnées, — avec ajournement de cette délivrance à 6 mois. (11)
 Le Mandataire

II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie et des
 Classes Moyennes, Service de la Propriété Intellectuelle à Luxembourg, en date du :

à 15 heures



Pr. le Ministre
 de l'Économie et des Classes Moyennes,
 s. d.

Brevet N° **85272**
 du 28 mars 1984
 Titre délivré :

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG



Monsieur le Ministre
 de l'Économie et des Classes Moyennes
 Service de la Propriété Intellectuelle
 LUXEMBOURG

Demande de Brevet d'Invention

I. Requête

La société dite: BAYER Aktiengesellschaft,
Bayerwerk, D-5090 LEVERKUSEN, République Fédérale d'Allemagne, (1)
 représentée par Monsieur Jacques de Huyser, agissant en
 qualité de mandataire (2)

dépose(nt) ce vingt-huit mars 1900 quatre-vingt quatre (3)
 à 15 heures, au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, à Luxembourg :

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant :
"Antimykotische Mittel mit hoher Wirkstoff-Freisetzung in (4)
Form von Lösung und Spray".

2. la délégation de pouvoir, datée de Leverkusen le 15 mars 1984
 3. la description en langue allemande de l'invention en deux exemplaires;
 4. // planches de dessin, en deux exemplaires;
 5. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg,
 le 28 mars 1984

déclare(nt) en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont) :
-Karlheinz ADAMS, Haferkamp 6, D-5000 KÖLN 80, République (5)
Fédérale d'Allemagne

revendique(nt) pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de
 (6) brevet déposée(s) en (7) Allemagne Fédérale
 le 30 mars 1983 (No. P 33 11 700.4) (8)

au nom de la déposante (9)
élit(élient) pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg
35 boulevard Royal (10)

solicite(nt) la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les
 annexes susmentionnées, — avec ajournement de cette délivrance à € mois. (11)
 Le mandataire

II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie et des
 Classes Moyennes, Service de la Propriété Intellectuelle à Luxembourg, en date du :

à 15 heures



Pr. le Ministre
 de l'Économie et des Classes Moyennes,
 P. d.

BEANSPRUCHUNG DER PRIORITÄT

der Patent/Gbm. - Anmeldung

IN: DER BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

Vom: 30. MÄRZ 1983

PATENTANMELDUNG

in

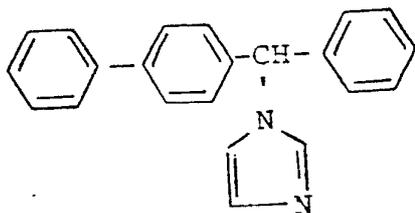
Luxemburg

Anmelder: BAYER Aktiengesellschaft

Betr.: "Antimykotische Mittel mit hoher Wirkstoff-Freisetzung in
Form von Lösung und Spray".

Antimykotische Mittel mit hoher Wirkstoff-Freisetzung
in Form von Lösung und Spray

Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Formulierungen des bekannten antimykotischen Bifonazols der Formel



- 5 die eine Depot-Wirkung und eine höhere Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes aufweisen und dadurch eine Kurzzeittherapie ermöglichen.

Für die Behandlung von Mykosen beim Menschen, vor allem der Mykosen der Haut sind bereits Zubereitungen
10 von antimykotischen Derivaten bekannt geworden. Mit diesen Zubereitungen wurden für eine vollständige Sanierung > 21 Tage Therapiezeit benötigt.

Um zu einer Verkürzung der Therapiedauer zu kommen, benötigt man, besonders zur Eliminierung der Keime, bzw.

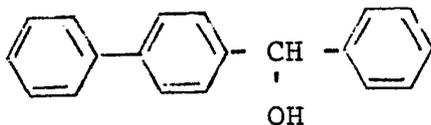
um eine mykologische Sanierung zu erzielen, eine gewisse Depot-Wirkung und eine höhere Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes. Dafür sind die bekannten Formulierungen nur begrenzt geeignet, weil sich von dem vorhandenen Wirkstoffangebot nur ein kleiner Anteil im Flüssigvolumen am Ort der Infektion löst. Wenn man nun ohne weitere Erhöhung der Wirkstoffkonzentration eine Verkürzung der Theraphiedauer, z.B. auf einige Tage bei täglich einmaliger Applikation, erreichen will, muß man für eine optimale Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes Sorge tragen.

Es wurde nun gefunden, daß solche Formulierungen des Bifonazols, die 10-60 % Spreitmittel und 20-80 % Lösungsmittel sowie übliche Formulierungshilfstoffe enthalten, eine optimale Freisetzung des Wirkstoffes und damit eine auf einige Tage verkürzte Therapiedauer durch das Erreichen von hohen Konzentrationen des Wirkstoffes ermöglichen. Dieser Effekt wird dadurch erreicht, daß die Wirkung des in den Formulierungen enthaltenen Bifonazols durch Spreitmittel und Lösungsmittel erhöht wird und dadurch die Wirkstoff-Freisetzung bis ins Zehnfache gesteigert werden kann. Die erfindungsgemäßen Zubereitungen stellen somit ein neues Applikationsprinzip von Bifonazol zur dermalen Behandlung von Mykosen dar.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen können sowohl Lösungen als auch Sprays sein. Sie werden hergestellt, indem man

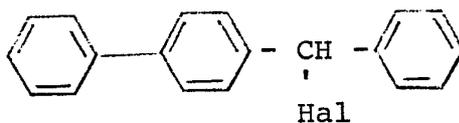
in an sich bekannter Weise entweder

(a) das Carbinol der Formel



5 mit Thionyl-bis-imidazol gegebenenfalls in Gegenwart eines Verdünnungsmittels, umgesetzt oder

(b) das Halogen-methan der Formel

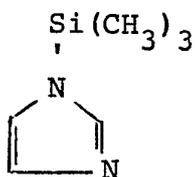


entweder

10 1) mit Imidazol gegebenenfalls in Gegenwart eines Säurebindemittel und gegebenenfalls in Gegenwart eines Verdünnungsmittels umgesetzt, oder

2) mit Silber- oder Alkalisalzen des Imidazols, gegebenenfalls in Gegenwart eines Verdünnungsmittels umgesetzt, oder

15 3) mit Trimethylsilylimidazols der Formel



gegebenenfalls in Gegenwart eines Verdünnungsmittels, umgesetzt, und das dabei erhaltene Azolyl-(1)-methan gegebenenfalls mit physiologisch verträglichen Säuren

5 umgesetzt,

das dabei erhaltene Produkt mit 10 - 60 % Spreitmittel und 20 - 80 % Lösungsmittel vermischt und die so erhaltene Lösung gegebenenfalls mit einem Treibmittel vermischt.

- 10 Bifonazol ist in den erfindungsgemäßen Mitteln in Mengen von 0,05 - 1,5 %, vorzugsweise 1 %, vorhanden.

Unter Spreitmitteln werden ölige Flüssigkeiten verstanden, die sich auf der Haut besonders gut verteilen. (R. Keymer, Pharm. Ind. 32 (1970), S. 77 - S. 81).

- 15 Für die erfindungsgemäßen Mittel eignen sich als Spreitmittel insbesondere folgende Verbindungen:

Silikonöle verschiedener Viskosität.

Fettsäureester, wie Ethylstearat, Di-n-butyl-adipat, Laurinsäurehexylester, Dipropylen-glykolpelargonat,

- 20 Ester einer verzweigten Fettsäure mittlerer Kettenlänge mit gesättigten Fettalkoholen C₁₆-C₁₈, Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Capryl/Caprinsäure-

ester von gesättigten Fettalkoholen der Kettenlänge C_{12} - C_{18} , Isopropylstearat, Ölsäureoleylester, Ölsäuredecylester, Ethyloleat, Milchsäureethylester, wachsartige Fettsäureester wie künstliches Entenbürzeldrüsenfett, Dibutylphthalat, Adipinsäurediisopropylester, letzterem verwandte Estergemische u.a.

Triglyceride, wie Capryl/Caprinsäuretriglycerid, Triglyceridgemische mit Pflanzenfettsäuren der Kettenlänge C_8 - C_{12} oder anderen speziell ausgewählten natürlichen Fettsäuren, Partialglyceridgemische gesättigter oder ungesättigter evtl. auch hydroxylgruppenhaltige Fettsäuren, Monoglyceride der C_8/C_{10} -Fettsäuren u.a.

Fettalkohole, wie Isotridecylalkohol, Cetylstearylalkohol, Oleylalkohol.

Fettsäuren, wie z.B. Ölsäure.

Besonders gut geeignete spreitende Öle sind die folgenden: Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Isopropylstearat, Capryl/Caprinsäureester von gesättigten Fettalkoholen der Kettenlänge C_{12} - C_{18} , wachsartige Fettsäureester wie künstliches Entenbürzeldrüsenfett, Silikonöle, Isopropylmyristat-Isopropylpalmitat-Isopropylstearat-Gemisch und Kokosfettsäureisopropylester.

Als Lösungsmittel kommen Alkanole, wie Ethanol und Isopropylalkohol, Methyl-Cellosolve, Cellosolve, Ester, Morpholine, Dioxan, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid,

Tetrahydrofuran, Cyclohexanon, etc. in Betracht.

Bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Formulierungen können ein oder mehrere Lösungsmittel eingesetzt werden.

Als Formulierungshilfsstoffe kommen in Frage:

- 5 a) Tenside (beinhaltet Emulgatoren und Netzmittel), z.B.
1. anionaktive, wie Na-Laurylsulfat, Fettalkohol-ethersulfate, Mono/Dialkylpolyglykoletherorthophosphorsäureester-Monoethanolaminsalz;
 2. kationaktive, wie Cetyltrimethylammoniumchlorid;
 - 10 3. ampholytische, wie Di-Na-N-lauryl- β -ininodi-propionat oder Lecithin;
 4. nicht ionogene, z.B. polyoxyethyliertes Rizinusöl, polyoxyethyliertes Sorbitan-Monooleat, Sorbitan-Monostearat, Cetylalkohol, Glycerinmonostearat, Polyoxyethylenstearat, Alkyl-phenolpolyglykolether.
 - 15
- b) Stabilisatoren zur Verhinderung des bei einigen Wirkstoffen eintretenden chemischen Abbaues, wie Antioxydantien, z.B. Tocopherole, Butylhydroxy-
20 anisol.

Wirksamkeits-Testung der erfindungsgemäßen Mittel am Trichophyton-infizierten Meerschweinchen.

Als Testmodell zur vergleichenden Wirksamkeitsprüfung der erfindungsgemäßen Mittel verwendeten wir Trichophyton infizierte Pirbright-white-Meerschweinchen mit einem durchschnittlichen Gewicht von 600 g. Die Tiere wurden auf dem Rücken mit einer elektrischen Haarschneidemaschine so geschoren, daß ca. 1/10 mm lange Haarstümpfe stehen blieben.

10 Die Infektion mit Trichophyton mentagrophytes erfolgte durch leichtes Verreiben einer 24 Stunden in Sabouroud-Nährlösung angekeimten Sporensuspension des Erregers auf einer ca. 2 x 2 cm großen Fläche des geschorenen Rückens der Tiere. Aufgetragen wurden pro Tier 0,5 ml
15 Keimsuspension, die $1 - 3 \times 10^5$ infektiöse Pilzpartikel enthielten.

Bei diesem Infektionsmodus zeigen sich 2-3 Tage post infectionem die ersten Symptome der Dermatophytose als Rötung und Schuppung der Haut. Bei unbehandelten
20 Tieren ist ca. 14 Tage p.i. die Dermatophytose maximal ausgeprägt. Flächiger Haarausfall und blutige Integument-Defekte innerhalb einer entzündlich veränderten, schuppigen Randzone.

Die zu prüfenden Formulierungen wurden 1-mal, am 2. Tag post infectionem, lokal auf die gerötete Infektionsstelle der Tiere appliziert. Es wurden jeweils 0,5 ml
25

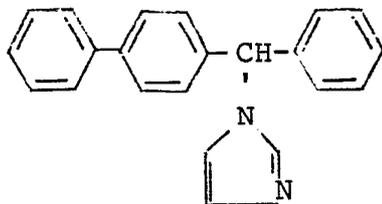
der Formulierungen = 5 mg Wirkstoff (1 %ige Formulierung) aufgetragen. Die Bewertung des Infektionsablaufs erfolgte täglich bis zum 20 Tag p.i.

5 In diesem Test zeigten die erfindungsgemäßen Formulierungen eine sehr gute Wirkung.

Verwendet man zum Vergleich solche Formulierungen, die neben Bifonazol weder Spreitmittel noch Lösungsmittel enthalten, so erzielt man nur eine schwache Wirkung.

10 In den nachstehenden Beispielen sind Rezepturen für erfindungsgemäße Mittel angegeben. Die einzelnen Komponenten werden bei Zimmertemperatur miteinander vermischt und gehen dabei in Lösung.

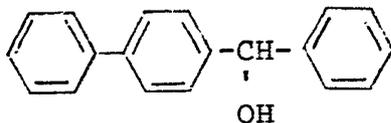
Herstellung des Wirkstoffs Bifonazol



Verfahrensvariante (a)

13,6 g (0,2 Mol) Imidazol werden in 150 ml Acetonitril
5 gelöst und bei 10°C mit 3,5 ml Thionylchlorid versetzt.
Zu der so erhaltenen Lösung von Thionyl-bis-imidazol
gibt man 13 g (0,05 Mol) Diphenyl-phenyl-carbinol. Nach
15-stündigem Stehen bei Raumtemperatur wird das Lösungs-
mittel durch Abdestillieren im Vakuum entfernt. Der Rück-
10 stand wird in Chloroform aufgenommen und mit Wasser ge-
waschen. Die organische Phase wird abgetrennt, über Na-
triumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel
im Vakuum abdestilliert. Der ölige Rückstand wird in
Essigester gelöst und durch Filtration von unlöslichen,
15 harzigen Bestandteilen befreit. Das Lösungsmittel wird
erneut im Vakuum abdestilliert und der Rückstand durch
Umkristallisation aus Acetonitril gereinigt. Man er-
hält 8,7 g (56 % der Theorie) Diphenyl-imidazolyl-(1)-
phenyl-methan (Bifonazol) vom Schmelzpunkt 142°C.

Ausgangsprodukt



38,8 g (0,15 Mol) 4-Phenyl-benzophenon werden in 200 ml
Ethanol gelöst und mit 3 g (0,075 Mol) Natriumborhydrid
5 versetzt. Nach 15-stündigem Erhitzen unter Rückfluß wird
das erkaltete Reaktionsgemisch mit schwach salzsaurem
Wasser hydrolysiert. Der dabei entstehende Feststoff
wird durch Umkristallisation aus Ethanol gereinigt.
Man erhält 36 g (89 % der Theorie) Diphenyl-phenyl-carbi-
10 nol vom Schmelzpunkt 72-73°C.

Verfahrensvariante (b/3.)

167 g (0,6 Mol) Diphenyl-phenyl-chlor-methan und 92 g
(0,66 Mol) Trimethylsilylimidazol, gelöst in 500 ml
Acetonitril, werden 15 Stunden unter Rückfluß erhitzt.
15 Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird der kristal-
line Rückstand durch Umkristallisation aus Essigester
gereinigt. Man erhält 97 g (52 % der Theorie) Diphenyl-
imidazolyl-(1)-phenyl-methan (Bifonazol) vom Schmelz-
punkt 142°C.

Beispiel 1

Bifonazol	1,0 g
Isopropylmyristat	52,6 g
Ethanol	30,0 g

5 $100 \text{ ml} = \frac{\quad}{83,6 \text{ g}}$

Wirkung im Meerschweinchen Test: sehr gute Wirkung

Beispiel 2

Bifonazol	0,5 - 1,5 g
Isopropylmyristat	10 - 60 g
10 Ethanol	20 - 80 g

Wirkung im Meerschweinchen-Test: sehr gute Wirkung.

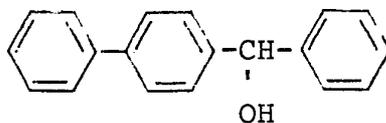
Sprays

Die gemäß Beispiel 1 und 2 hergestellten Bifonazol-
lösungen können auch zu Sprays verarbeitet werden. Zu
15 diesem Zweck vermischt man z.B. 60 - 90 % Lösung mit
20 - 40 % der gebräuchlichen Treibmittel, z.B. N₂,
N₂O, CO₂, Propan, Butan, Halogenkohlenwasserstoff usw..

Patentansprüche

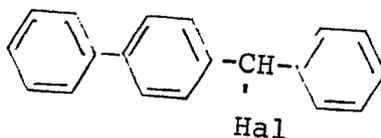
1. Antimykotische Mittel mit höherer Freisetzung der Wirkstoffe, enthaltend Bifonazol und übliche Formulierungshilfsstoffe, dadurch gekennzeichnet, daß sie 10 - 60 % Spreitmittel und 20 - 80 % Lösungsmittel enthalten.
2. Antimykotische Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie Bifonazol in Mengen von 0,05 - 1,5 %, vorzugsweise von 1 %, enthalten.
3. Antimykotisches Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es eine Lösung ist.
4. Antimykotisches Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es ein Spray ist.
5. Verfahren zur Herstellung von Zubereitungen des Bifonazols, dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise entweder

(a) das Carbinol der Formel



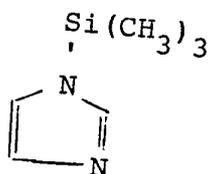
mit Thionyl-bis-imidazol gegebenenfalls in Gegenwart eines Verdünnungsmittels, umgesetzt, oder

(b) das Halogen-methan der Formel



entweder

- 5 1) mit Imidazol gegebenenfalls in Gegenwart eines Säurebindemittels und gegebenenfalls in Gegenwart eines Verdünnungsmittels umgesetzt, oder
- 2) mit Silber- oder Alkalisalzen des Imidazols, gegebenenfalls in Gegenwart eines Verdünnungsmittels, umgesetzt, oder
- 10 3) mit Trimethylsilylimidazol der Formel



15 gegebenfalls in Gegenwart eines Verdünnungsmittels, umgesetzt, und das dabei erhaltene Azolyl-(1)-methan gegebenenfalls mit physiologisch verträglichen Säuren umgesetzt, das dabei erhaltene Produkt mit 10-60 % Spreitmittel und 20-80 % Lösungsmittel vermischt und die so erhaltene Lösung gegebenenfalls mit einem Treibmittel vermischt.