

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

207 443 B

(21) A bejelentés száma: 7099/90
(22) A bejelentés napja: 1990. 11. 12.
(30) Elsőbbségi adatok:
89/25618 1989. 11. 13. GB
89/28288 1989. 12. 14. GB

(51) Int. Cl.⁵

A 61 K 31/415

(40) A közzététel napja: 1991. 08. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1993. 04. 28. SZKV 93/04

(72) Feltalálók:

Lammintausta, Risto, Turku (FI)
Macdonald, Ewen, Kuopio (FI)
Karjalainen, Arto, Oulu (FI)
Virtanen, Raimo, Rusko (FI)
Urtti, Arto, Kuopio (FI)
Yorio, Thomas, Burleson, Texas (US)

(73) Szabadalmas:

Orion-Yhtymä Oy, Espoo (FI)

(74) Képviselő:

Danubia Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.,
Budapest

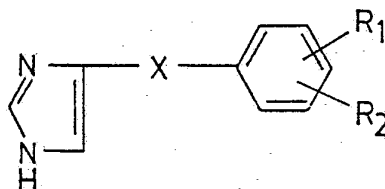
**(54) Eljárás imidazol-származékokat tartalmazó, szemnyomás csökkentésére
szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására**

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás szemnyomás csökkentésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására, amelyek hatóanyagként az ismert (I) általános képletű vegyületeket, ezek sztereoizomerjeit vagy farmakológiaiilag elfogadható sóit tartalmazzák.

Az (I) általános képletben X jelentése $-\text{CH}_2-$,

$-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CHR}_3-\text{CH}_2-$ vagy $-\text{CR}_3=\text{CH}-$ képletű csoport, míg R_1 , R_2 és R_3 , amelyek azonosak vagy különbözőek lehetnek, hidrogénatomot vagy metilcsoportot jelölnek azzal a megkötéssel, hogy R_1 és R_2 legalább egyike metilcsoport.



(I)

A találmány tárgya eljárás szemnyomás csökkentésére, így például a glaukóma gyógyítására alkalmas gyógyszerkészítmények előállítására, amelyek hatóanyagként 4-helyzetben helyettesített imidazolokat tartalmaznak.

A glaukóma azon betegségek csoportjába tartozik, amelyek a szemnyomás emelkedésével járnak, és így elváltozásokat okoznak a látólemezen és hiányokat a látómezőben. Glaukóma ellen használatos ismert gyógyszerek például a timolol és az apraklodin (p-aminoklodin).

Megfigyeltük, hogy az (I) általános képletű imidazol-származékok – ahol X jelentése $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CHR}_3-\text{CH}_2-$ vagy $-\text{CR}_3=\text{CH}-$ képletű csoport, míg R_1 , R_2 és R_3 , amelyek lehetnek azonosak vagy különbözők, hidrogénatomot vagy metilcsoportot jelölnek, azzal a megkötéssel, hogy R_1 és R_2 közül legalább az egyik metilcsoport –, illetve ezeknek a sói és sztereoizomerjei hatékonyak a szemnyomás csökkentésében.

Az (I) általános képletű vegyületek és előállításuk ismert például a 24829, 34473, 34474 és a 72615 számon közrebocsátott európai szabadalmi leírásból. Ezeket a vegyületeket magas vérnyomás elleni, valamint nyugtató és fájdalomgátló hatóanyagként ismertetik a fenti publikációkban és a 187 471 számú európai szabadalmi leírásban.

A fenti hatásokról nem lehetett a szemnyomás elleni hatásra következtetni. A timolol hatásmechanizmusáról ismeretes például, hogy szemnyomáscsökkentő hatása nem vérnyomáscsökkentő hatásából adódik, hanem abból, hogy csökkenti a vizes testnedvek képződését, ami a szaruhártya-epitéliumban bekövetkező ciklikus AMP-szintézis gátlásának következménye. Másrészt viszont vannak olyan vegyületek, például a pilokarpin és különböző kolinészteráz inhibitorok, melyek hatásosan csökkentik a szemnyomást, de nem csökkentik a vérnyomást.

Az (I) általános képletű vegyületek glaukóma elleni hatását úgy határoztuk meg, hogy nyulaknál a szemnyomás (IOP) csökkenését mértük. A vizsgálatokat a következőképpen hajtottuk végre:

Mindkét nemből való felnőtt nyulakat (3–4 kg-os testtömeg) használtunk minden vizsgálatnál. Digilab Modular One Pneuma Tonómeterral mértük a szemnyomást, miután a szaruhártyát egy csepp 0,4%-os oxibuprokainnal (Oftan Obucain[®], Star, Finnország) értéstelenítettük. Mindkét szem esetén meghatároztuk az alap IOP-t 120, 60, 30 perccel és közvetlenül a tanulmányozott vegyületek helyi alkalmazása, illetve a hordozóanyag (kontrollállatok) használata előtt a jobb vagy a bal szemben. A vegyületeket 6,5 pH-jú foszfátpufferben feloldva vagy szuszpendálva adtuk be az 1. táblázatban feltüntetett koncentrációban. Az alkalmazás után 30, 60, 120, 180, 240 és 300 perccel állapítottuk meg az IOP-t.

A kapott eredményeket az 1. táblázatban mutatjuk be, ahol az egyes vegyületeknél válaszként kapott maximális szemnyomás csökkenést (Pa) adjuk meg. Paraminoklodint és timololt alkalmaztunk pozitív referenciaként.

A következő (I) általános képletű vegyületeket vizsgáltuk:

Sorszám	Név
1.	4-(2,6-dimetil-benzil)-1H-imidazol
2.	4-[2-(2,6-dimetil-fenil)-etil]-1H-imidazol
3.	4-[2-(2,6-dimetil-fenil)-etenil]-1H-imidazol
4.	4-[2-(2,6-dimetil-fenil)-1-metil-etil]-1H-imidazol
5.	4-[2-(2,6-dimetil-fenil)-1-metil-etenil]-1H-imidazol
6.	4-[(α -metil)-2-metil-benzil]-1H-imidazol
7.	4-[(α -metil)-2,3-dimetil-benzil]-1H-imidazol (dextro izomer)
8.	4-[(α -metil)-2,3-dimetil-benzil]-1H-imidazol

1. táblázat

Maximális szemnyomáscsökkenés [Pa]			A használt hatóanyag-oldat koncentrációja és mennyisége
A vegyület sorszáma	Kezelt szem	Ellentétes oldali szem	
Kontroll	+159,6	-66,5	0 (50 μl)
1.	-279,3	-186,2	1 mg/ml (25 μl)
2.	-186,2	-186,2	5 mg/ml (50 μl)
3.	-79,8	-372,4	12,5 mg/ml (100 μl)
4.	-252,7	-279,3	2,5 mg/ml (25 μl)
5.	-279,3	-159,6	0,6 mg/ml (100 μl)
6.	-319,2	-385,7	5 mg/ml (50 μl)
7.	-252,7	-226,1	0,5 mg/ml (25 μl)
8.	-784,7	-784,7	0,2 mg/ml (50 μl)
p-aminoklodin	-279,3	-159,6	0,5 mg/ml (25 μl)
Timolol	inaktív	inaktív	5 mg/ml (25 μl)

Mint látható, a találmány szerinti eljárással előállított gyógyszerkészítmények hatóanyagát képező vegyületek potenciális szemnyomáscsökkenést idéznek elő nyulaknál. A hatás látható a kezelt és a kezeletlen (ellentétes oldali) szemben. A kezeletlen szemben kapott eredmény természetesen egy általános hatást tükröz, amit a hatóanyag kezelés utáni abszorpciója következtében fellépő szisztémás hatás okoz.

A találmány tárgya tehát eljárás szemnyomás csökkentésére szolgáló, helyileg a szemre alkalmazható gyógyszerkészítmények előállítására, amelyek hatóanyagként ismert módon előállított (I) általános képletű vegyületeket vagy ezek sztereoizomerjeit vagy farmakológailag elfogadható sóit tartalmazzák farmakológailag elfogadható hordozó vagy hígítóanyaggal együtt. Az (I) általános képletben X jelentése $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_3-\text{CH}_2-$ vagy $\text{CR}_3=\text{CH}-$ képletű csoport, míg R_1 , R_2 és R_3 , amelyek lehetnek azonosak vagy különbözők, hidrogénatomot vagy metilcsoportot jelölnek, azzal a megkötéssel, hogy R_1 és R_2 legalább egyike metilcso-

port. Az „ismert módon előállított” kifejezésen a technika állásából megismerhető eljárásokat értjük.

Az (I) általános képletű vegyületeket és sztereoizomerjeiket, illetve a gyógyszerészetileg elfogadható sóikat helyileg alkalmazzuk oldat vagy szuszpenzió formájában közvetlenül a szembe cseppentve. Ezek a termékek általában sterilizált vizes oldatok (pl. szemcseppek), amelyek 0,001% és 10% közti, legelőnyösebben 0,005% és 1% közti hatóanyagot, és általában megfelelő puffert, stabilizátort és tartósítószeret tartalmaznak. Tipikus tartósítók, illetve csírátlanítók szerek: fenil-merkuri-acetát, timerozál, klór-butanol és benzalkónium-klorid. Tipikus puffer rendszerek pl. citrát, borát vagy foszfát alapú pufferek, alkalmas stabilizátorok pl. a glicerín és a poliszorbát 80.

A vizes oldatot egyszerűen úgy állítjuk elő, hogy a hatóanyagot alkalmas mennyiségű vízben oldjuk, a pH-t 6 és 8 közötti értékre állítjuk be, a végső térfogatot víz hozzáadásával kialakítjuk és a készítményt ismert módon sterilizáljuk.

A kapott kompozíciónak a kúra során adagolt alkalmas dózisa függ a cseppek koncentrációjától, a kezelt személy állapotától és a kezelésre adott egyéni válasz mértékétől. Így egy felnőtt tipikus dózisa naponta 2 és 10 csepp között van a 0,1% hatóanyagot tartalmazó oldatból.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás hatóanyagként egy vagy több (I) általános képletű vegyületet – ahol X jelentése $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CHR}_3-\text{CH}_2-$ vagy $-\text{CR}_3=\text{CH}-$ képletű csoport, míg R_1 , R_2 és R_3 , amelyek azonosak vagy különbözőek lehetnek, hidrogénatomot vagy metilcsoportot jelölnek, azzal a megkötéssel, hogy R_1 és R_2 legalább egyike metilcsoport – és/vagy ezek sztereoizomerjeit és/vagy farmakológiai elfogadható sóit tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására, azzal

jellemezve, hogy az ismert módon előállított hatóanyagot farmakológiai elfogadható hordozó, hígító- és adott esetben egyéb segédanyaggal összekeverve szemre helyileg alkalmazható, a szemnyomás csökkentésére szolgáló gyógyszerkészítménnyé alakítjuk.

(Elsőbbsége: 1989. 11. 13.)

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként 4-(2,6-dimetil-benzil)-1H-imidazolt alkalmazunk.

(Elsőbbsége: 1989. 11. 13.)

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként 4-[2-(2,6-dimetil-fenil)-etil]-1H-imidazolt alkalmazunk.

(Elsőbbsége: 1989. 11. 13.)

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként 4-[2-(2,6-dimetil-fenil)-etenil]-1H-imidazolt alkalmazunk.

(Elsőbbsége: 1989. 11. 13.)

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként 4-[2-(2,6-dimetil-fenil)-1-metil-etenil]-1H-imidazolt alkalmazunk.

(Elsőbbsége: 1989. 11. 13.)

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként 4-[2-(2,6-dimetil-fenil)-1-metil-etenil]-1H-imidazolt alkalmazunk.

(Elsőbbsége: 1989. 11. 13.)

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként 4-[(α -metil)-2-metil-benzil]-1H-imidazolt alkalmazunk.

(Elsőbbsége: 1989. 11. 13.)

8. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként 4-[(α -metil)-2,3-dimetil-benzil]-1H-imidazolt alkalmazunk.

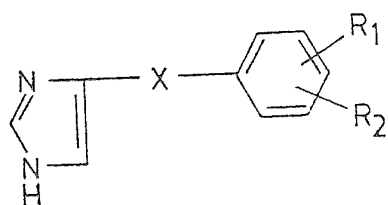
(Elsőbbsége: 1989. 12. 14.)

9. A 8. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a hatóanyag dextroizomerjeit alkalmazzuk.

(Elsőbbsége: 1989. 11. 13.)

HU 207 443 B

Int. Cl.⁵: A 61 K 31/415



(I)

Kiadja az Országos Találmányi Hivatal, Budapest
A kiadásért felel: dr. Szvoboda-Dománszky Gabriella osztályvezető
ARCANUM Bt. – BUDAPEST