



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑪ CH 659 585 A5

⑤① Int. Cl.⁴: A 61 K 31/18
A 61 K 31/41

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑳ Gesuchsnummer: 1179/84	㉗ Inhaber: University of Florida, Gainesville/FL (US)
㉔ Anmeldungsdatum: 09.03.1984	㉘ Erfinder: Maren, Thomas H., Gainesville/FL (US)
㉒ Patent erteilt: 13.02.1987	
㉕ Patentschrift veröffentlicht: 13.02.1987	㉙ Vertreter: Scheidegger, Zwicky & Co., Zürich

⑤④ **Zusammensetzung zur Verringerung des Augeninnendruckes.**

⑤⑦ Diese Zusammensetzung zur Behandlung von Glaukom enthält in einer wässrigen Lösung als Carbonanhydrase-Inhibitor ein pharmazeutisch anwendbares Sulfonamid mit folgenden Eigenschaften:

- der pKa-Wert ist grösser als 7,0 aber nicht grösser als 7,3, oder seine Wasserlöslichkeit ist zur Bildung einer 3mM-Lösung bei pH 8,2 ausreichend aber nicht ausreichend zur Bildung einer 1 gew.-%-igen Lösung;
- der Äther-Verteilungskoeffizient beträgt mindestens 1,0;
- der Chloroform-Verteilungskoeffizient mindestens 0,01;
- es hat eine Dissoziationskonstante gegen Carbonanhydrase von nicht mehr als 3×10^{-8} molar;
- für die Durchdringung der Augenhornhaut eines lebenden Kaninchens weist es eine Geschwindigkeitskonstante erster Ordnung von mindestens $0,005 \text{ h}^{-1}$ auf;

zudem muss es unschädlich für die Hornhaut und in der Lösung stabil sein.

Die Zusammensetzung bewirkt eine Verringerung der Kammerwasserabsonderung und des Augeninnendruckes und hat den Vorteil, dass sie lokal am Auge angewendet wird und damit die bei einer parenteralen Verabreichung bekannten Nebenwirkungen wegfallen.

PATENTANSPRÜCHE

1. Zusammensetzung zur lokalen Anwendung am Auge in Form von Einheitsdosen, welche Zusammensetzung in einer wässrigen Lösung eine zur Verringerung der Kammerwasserabsonderung und zur Herabsetzung des Augeninnendruckes ausreichende Menge an einem Carbonanhydrase-Inhibitor enthält, dadurch gekennzeichnet, dass der Carbonanhydrase-Inhibitor aus einem pharmazeutisch anwendbaren Sulfonamid besteht, das die folgenden Merkmale hat:

a) entweder einen pKa-Wert grösser als 7,0 aber nicht grösser als 7,3 oder eine Wasserlöslichkeit, die zur Bildung einer 3 mM-Lösung bei pH 8,2 ausreicht aber zur Bildung einer 1 gew.-%igen Lösung nicht ausreicht;

b) einen Äther-Verteilungskoeffizienten von mindestens 1,0;

c) einen Chloroform-Verteilungskoeffizienten von mindestens 0,01;

d) eine Dissoziationskonstante gegen Carbonanhydrase von nicht mehr als 3×10^{-8} molar;

e) eine Geschwindigkeitskonstante erster Ordnung für die Durchdringung des Sulfonamids durch die Hornhaut eines lebenden Kaninchens von mindestens $0,005 \text{ h}^{-1}$;

f) unschädlich für die Hornhaut; und

g) stabil in der Lösung und im Kontakt mit der Hornhaut.

2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Sulfonamid ein heterocyclisches Sulfonamid ist.

3. Zusammensetzung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Sulfonamid ein Thiadiazolin-Sulfonamid ist.

4. Zusammensetzung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Sulfonamid 2-Orthochlorophenylthiadiazol-5-sulfonamid ist.

Diese Erfindung betrifft eine Zusammensetzung zum Verringern des Augeninnendruckes und zum Vermindern der Bildung von Kammerwasser durch örtliches Aufbringen einer wirksamen Menge der Zusammensetzung auf die Hornhaut; die Zusammensetzung ist eine wässrige Lösung eines Carbonanhydrase-Inhibitors.

Das Glaukom ist gut bekannt als ein Zustand, in welchem der Innendruck des Auges bis auf eine Höhe ansteigt, die eine Schädigung der Sehnerven verursacht und schliesslich zum Erblinden führen kann. Dieser Zustand wird in erster Linie durch einen mangelhaften Kammerwasserabfluss aus dem Auge hervorgerufen, was einen hohen internen oder Augeninnendruck zur Folge hat. Es ist erkannt worden, dass die Bildung von wässrigen Körperflüssigkeiten zum Teil aus der Aktivität des Ferments Carbonanhydrase resultiert, das vom menschlichen Körper benutzt wird, um die Hydratation von Kohlendioxid reversibel zu katalysieren. Es sind Verbindungen, in der Hauptsache heterocyclische Sulfonamide, bekannt, die die Aktivität von Carbonanhydrase inhibieren und so die Absonderung von wässriger Körperflüssigkeit und damit den daraus resultierenden Augeninnendruck regeln. [Havener, Ocular Pharmacology, 4th Ed. (1978, C. V. Mosby); Maren, Investigative Ophthalmology, Vol 13, pp. 479—484 (1974); Becker, Am.J. of Ophthalmology, Vol. 39, p. 177 (1955)].

Um eine Verringerung des Augeninnendruckes zu erreichen müssen diese Stoffe parenteral eingegeben werden. Eine parenterale Verabreichung erfordert eine verhältnismässig hohe Dosierung und führt sehr oft beim Patienten zu Er-

schöpfungszuständen, Depressionen, Appetitlosigkeit, Betäubungszuständen und Ohrensausen.

Es ist nun herausgefunden worden, dass bestimmte Carbonanhydrase-Inhibitoren topisch verabreicht, d. h. direkt auf der Augenhornhaut angewandt werden können, und dass diese Verbindungen die Hornhaut durchdringen und unmittelbar zum Inhibieren der Aktivität der Carbonanhydrase und zum Verringern des Augeninnendruckes sowie des Kammerwasser-Zuflusses wirksam sind, die beide aus dieser Aktivität resultieren.

Die topische oder lokale Anwendbarkeit von Augeninnendruck-Dämpfungsmitteln weist verschiedene bedeutende Vorteile gegenüber Medikamenten auf, die eine parenterale Verabreichung erfordern. Die lokale Anwendbarkeit umgeht die oben beschriebenen unangenehmen Nebenwirkungen, die aus der körperlichen Applikation von Carbonanhydrase-Inhibitoren resultieren. Ausserdem ermöglicht eine lokale Anwendung eine schnellere, lokalisierte Konzentration des Medikaments an dem die Medikamentenwirkung erfordern-

den Situs. Die Europäische Patentschrift Nr. 44 134 beschreibt eine Zusammensetzung zur Behandlung von Glaukom, welche aus einer wässrigen Lösung eines Sulfonamid-Carbonanhydraseinhibitors besteht. Gemäss dieser Patentschrift muss das Sulfonamid jedoch bestimmte Eigenschaften aufweisen, um gegen Glaukom wirksam zu sein. Unter anderem muss das Sulfonamid «ausreichend wasserlöslich sein, um eine 1 bis 5 gew.-%ige Lösung zu bilden, oder einen pKa-Wert nicht grösser als 7,0 haben». In dieser Patentschrift sind Beispiele für bekannte Carbonanhydrase-Inhibitoren genannt, die unwirksam sind, und dies wird, unter anderem, darauf zurückgeführt, dass diese Inhibitoren ein pKa grösser als 7,0 haben. Wir haben nun gefunden, dass Sulfonamid-Inhibitoren, die ein pKa grösser als 7,0 und/oder eine Löslichkeit von weniger als 1% aufweisen, hochwirksam zur Behandlung von Glaukom sind.

Durch die vorliegende Erfindung wird eine Zusammensetzung zur lokalen Anwendung am Auge in Form von Einheitsdosen bereitgestellt, die in einer wässrigen Lösung eine zur Verringerung der Kammerwasserabsonderung und zur Herabsetzung des Augeninnendruckes ausreichende Menge an einem Carbonanhydrase-Inhibitor enthält und dadurch gekennzeichnet ist, dass der Carbonanhydrase-Inhibitor aus einem pharmazeutisch anwendbaren Sulfonamid besteht, das die folgenden Merkmale hat:

a) entweder einen pKa-Wert grösser als 7,0 aber nicht grösser als 7,3, oder eine Wasserlöslichkeit, die zur Bildung einer 3 mM-Lösung bei pH 8,2 ausreicht aber zur Bildung einer 1 gew.-%igen Lösung nicht ausreicht;

b) einen Äther-Verteilungskoeffizienten von mindestens 1,0;

c) einen Chloroform-Verteilungskoeffizienten von mindestens 0,01;

d) eine Dissoziationskonstante gegen Carbonanhydrase von nicht mehr als 3×10^{-8} molar;

e) eine Geschwindigkeitskonstante erster Ordnung für die Durchdringung des Sulfonamids durch die Hornhaut eines lebenden Kaninchens von mindestens $0,005 \text{ h}^{-1}$;

f) unschädlich für die Hornhaut; und

g) stabil in der Lösung und im Kontakt mit der Hornhaut.

In Übereinstimmung mit der Erfindung ist festgestellt worden, dass über die in der Europäischen Patentschrift 44 134 beschriebenen Carbonanhydrase-Inhibitoren hinaus andere gefahrlos und vorteilhaft direkt auf der Hornhaut in Form von Tropfen aus einer wässrigen Lösung zur Anwendung gelangen können. Diese weiteren Inhibitoren müssen bestimmte Eigenschaften haben, um auf diese Weise wir-

kungsvoll zu funktionieren. Erstens haben sie einen pKa-Wert, der grösser als 7,0 aber nicht grösser als 7,3 ist, oder der Inhibitor in Säureform muss ausreichend in Wasser löslich sein, um eine wenigstens 3 mM (oder ungefähr 0,1 gew.-%ige) Lösung bei einem pH-Wert von 8,2 zu bilden, die Löslichkeit darf aber nicht ausreichen, um eine Lösung von 1 Gew.-% zu bilden. Diese Eigenschaft ist wichtig, weil sie erlaubt, die Verbindung in einer mindestens 3 mM wässrigen Lösung bei einem pH unter 8,2 zu verwenden und sie deshalb am Auge bei einem verhältnismässig neutralen pH appliziert werden kann. Der pKa-Wert kann gemessen werden, indem die Verbindung mit NaOH titriert und der Punkt bestimmt wird, in welchem die Hälfte der Verbindung neutralisiert ist. Der pH-Wert an diesem Punkt ist dann der pKa-Wert.

Eine andere notwendige Eigenschaft dieser Verbindungen ist, dass sie einen Äther-Verteilungskoeffizienten von mindestens 1,0 haben müssen. Dies zusammen mit dem Chloroform-Verteilungskoeffizienten ist ein Mass für die Lipoid-Löslichkeit dieser Verbindung. Dies ist ein kritisches Merkmal, weil die Verbindung von den im Auge vorhandenen Lipiden leicht absorbiert werden und für einen innigen Kontakt mit der Carbonanhydrase verfügbar sein muss, um deren Aktivität zu regeln. Diese Eigenschaft wird festgestellt, indem man aus der Verbindung eine wässrige Lösung mit pH 7,2 herstellt und die Lösung mit einem gleichen Volumen Äther schüttelt bis sich der Gleichgewichtszustand im System hergestellt hat. Es werden dann eine Ätherschicht und eine davon getrennte wässrige Schicht gebildet und jede wird auf den Gehalt an Verbindung analysiert. Der Verteilungskoeffizient ist das Verhältnis des Gehalts an der Verbindung in der Ätherschicht zum Verbindungsgehalt in der wässrigen Schicht. Zum Verfahren der Bestimmung des Gehalts an der Verbindung in jeder Schicht siehe z. B. Maren, J. Pharm. Expt. Therap. Vol. 130, p. 26, (1960).

Eine andere notwendige kritische Eigenschaft der erfindungsgemäss eingesetzten Inhibitoren ist der Chloroform-Verteilungskoeffizient, der mindestens 0,01 betragen muss. Diese Eigenschaft betrifft ebenfalls die Lipoid-Löslichkeit der verwendeten Verbindung und wird, wie oben für Äther beschrieben, bestimmt. Das Vorgehen ist das gleiche wie oben beschrieben, lediglich dass statt Äther jetzt Chloroform benutzt wird.

Eine andere notwendige Eigenschaft der erfindungsgemäss eingesetzten Inhibitoren ist, dass sie gegenüber Carbonanhydrase eine Dissoziationskonstante von nicht mehr als 3×10^{-8} aufweisen müssen. Diese Eigenschaft gibt an, dass die Verbindung eine hohe Aktivität gegen Carbonanhydrase in den Strahlenkörperfortsätzen des Auges, die wenigstens zum Teil für die Sekretion von wässriger Körperflüssigkeit verantwortlich sind, aufweist. Die Dissoziationskonstante ist die Konzentration der Verbindung, die eine Hälfte der Carbonanhydrase in einem Testsystem inhibiert, in dem die Bedingungen so getroffen sind, dass die Verbindung im Überschuss zur Carbonanhydrase vorhanden ist. Das Testsystem ist in dem Artikel von Maren, oben, und in einem nachfolgenden Artikel von Maren im gleichen Band auf Seite 389 beschrieben.

Eine noch andere kritische Eigenschaft der erfindungsgemäss eingesetzten Inhibitorverbindungen ist, dass die Verbindung für die Durchdringung der Augenhornhaut eines lebenden Kaninchens eine Geschwindigkeitskonstante erster Ordnung von mindestens $0,005 \text{ h}^{-1}$ haben muss. Diese Eigenschaft ist wichtig, weil sie einen Standard für die Geschwindigkeit setzt, mit welcher der Inhibitor durch die Hornhaut in das Augeninnere gelangt und dort zum Inhibieren von Carbonanhydrase zur Verfügung steht. Bestimmt wird diese Eigenschaft, indem eine Lösung der Verbindung

(ca. 0,5 ml) auf die Augenhornhaut des lebenden, leicht anästhetisierten Kaninchens gebracht wird. Die Augenlider werden durch leichtes Klemmen so gehalten, dass sie einen badartigen Behälter zum Halten der Lösung bilden und eine stabile Konzentration erreicht wird. In festgelegten Zeitintervallen werden aus der vorderen Augenkammer des Kaninchens Proben entnommen und die Medikamentkonzentrationen in der Flüssigkeit bestimmt. Die Analysen werden nach dem Verfahren von Maren, oben, durchgeführt. Die Daten werden verarbeitet, um die dort zitierte Geschwindigkeitskonstante erster Ordnung zu ergeben.

Eine noch andere kritische Eigenschaft der erfindungsgemäss eingesetzten Verbindungen ist, dass sie pharmazeutisch anwendbar und für die zu behandelnde Hornhaut unschädlich sein müssen.

Die letzte Eigenschaft, die eine in dieser Erfindung verwendete Verbindung aufzuweisen nötig hat, ist, dass sie gegen Zerfall in der Lösung und im Kontakt mit der Hornhaut stabil ist. Diese Eigenschaft kann geprüft werden, indem die Verbindung in wässriger Lösung und in einer Hornhautgewebe enthaltenden Lösung aufgelöst und festgestellt wird, ob die Verbindung stabil geblieben ist oder sich in andere Stoffe zerlegt hat.

Keiner der vorher durch parenterale Verabreichung eingesetzten Carbonanhydrase-Inhibitoren ist dieser Erfindung entsprechend verwendbar weil sie nicht den oben angegebenen Anforderungen entsprechen und deshalb auch nicht lokal angewendet werden können. Der am besten bekannte Inhibitor des Standes der Technik ist vielleicht Acetazolamid (2-Acetylamin-1,3,4-thiadiazol-5-sulfonamid), welches nicht zu einer wässrigen Lösung mit einem pH-Wert kleiner als 8 bei Konzentrationen, die für eine wirkungsvolle Verwendung als lokal anzuwendendes Mittel ausreichend hoch sind, verarbeitet werden kann. Ausserdem ist der pKa-Wert von Acetazolamid 7,4 der Äther-Verteilungskoeffizient 0,14 und der Chloroform-Verteilungskoeffizient 0,001. Dieses Material ist erprobt worden und es hat sich erwiesen, dass es bei lokaler Anwendung zur Absenkung des intraokularen Druckes völlig ungeeignet ist. [Foss, Am. J. Ophthalmology, Vol. 39, p. 336 (1955)]. Ein anderer Carbonanhydrase-Inhibitor ist Methazolamid (2-Acetylmino-3-methyl-1,3,4-thiadiazolin-5-sulfonamid), welches jedoch für einen Einsatz nach der Erfindung ungeeignet ist. Diese Verbindung hat einen pKa-Wert von 7,4 und kann nicht in eine neutrale Lösung mit einer für lokale Applikation ausreichend hohen Konzentration gebracht werden. In einer Versuchsreihe mit lokal angewendetem Methazolamid wurde der intraokulare Druck nicht herabgesetzt, mit Ausnahme eines einzigen Versuchs der Reihe, in dem eine sehr geringe Druckreduzierung auftrat. Ein noch anderer bekannter Inhibitor des Standes der Technik ist Ethoxzolamid (6-Äthoxy-benzothiazol-2-sulfonamid), das Eigenschaften hat, die denen des Methazolamids ziemlich ähnlich sind. Dieser Stoff hat ein pKa von 8,1 und kann bei einer Konzentration von über 0,004% nicht in eine wässrige Lösung gebracht werden. Dieses Medikament ist bei lokaler Anwendung am Auge zur Herabsetzung des Augeninnendruckes unwirksam.

Eine den oben angegebenen Kriterien entsprechende Verbindung ist 2-Orthochlorophenylthiadiazol-5-sulfonamid. Diese Verbindung hat ein pKa von 7,3, einen Äther-Verteilungskoeffizienten von 25, einen Chloroform-Verteilungskoeffizienten von 10, eine Dissoziationskonstante von $1 \times 10^{-9} \text{ M}$, für die Durchdringung einer in vivo Kaninchen-Augenhornhaut eine Geschwindigkeitskonstante von $0,3 \text{ h}^{-1}$, sie ist stabil in der Lösung und für die Hornhaut unschädlich.

Die oben beschriebene Verbindung, d. h. 2-Orthochlorophenylthiadiazol-5-sulfonamid ist wie jede andere den oben

aufgeführten Kriterien entsprechende Verbindung gemäss der Erfindung zum Verringern des Augeninnendruckes und zur Verminderung der Bildung von Kammerwasser durch lokale Augenbehandlung verwendbar.

Sulfonamide, die zur Bildung einer den vorstehenden Kriterien entsprechenden Lösung ausreichend wasserlöslich sind, können in Säureform verwendet werden. Sulfonamide, die nicht hinreichend wasserlöslich sind, werden in der Form ihrer pharmazeutisch annehmbaren wasserlöslichen Salze, d.h. Natrium-, Kalium-, Triäthanolamin-Salze, usw. verwendet. Die Sulfonamidlösungen werden am Auge lokal angewendet, wobei die ganze Hornhaut der Lösung während einer Zeit ausgesetzt wird, die ausreichend lang ist, damit

4

eine zur Verminderung der Kammerwasserbildung und Verringerung des Augeninnendruckes ausreichende Menge an Carbonanhydrase-Inhibitor in das Augeninnere eindringen kann. Die Zusammensetzung nach der Erfindung ist zur Verringerung des Augeninnendruckes um wenigstens 4 mm Hg-Säule und zur Verminderung der Kammerwasserbildung um 30–80% wirksam. Wenn Lösungen verwendet werden, die 0,1–1 Gew.-% Sulfonamid enthalten, ist im Allgemeinen eine Hornhautbehandlung von 2 bis 30 Minuten genügend, um ein wirksames Eindringen von Sulfonamid zu ermöglichen. Die genaue Behandlungszeit ist von der Art des Sulfonamids abhängig.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65