



## ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

6(51) A 61 K 31/135

A 61 K 9/127

A 61 K 47/10

ЗА

## ИЗОБРЕТЕНИЕ

## ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 96232

(22) Заявено на 14.04.92

(24) Начало на действие  
на патента от:

## Приоритетни данни

(31) 1229 (32) 15.04.91 (33) HU

(41) Публикувана заявка в  
бюлетин № 10А на 24.12.93

(45) Отпечатано на 29.05.98

(46) Публикувано в бюлетин № 2  
на 27.02.98(56) Информационни източници:  
US 4868218  
US 4861800  
WO90/01298

(62) Разделена заявка от рег. №

(73) Патентоприитежател(и):

CHINOIN GYOGYSZER-ES VEGYESZETI  
TERMEKEK GYARA RT.,  
BUDAPEST (HU)

(72) Изобретател(и):

Anna Z. Szabo  
Gabriella Szabo  
Antal Toth  
Tamas Szuets  
Kalman Magyar  
Jozsef Lengyel  
Janos Pinter  
Anna Szekely  
Andras Szegoe, Budapest  
Katalin Marmarosi geb. Kellner  
Biatorbagy (HU)(74) Представител по индустриална  
собственост:Румяна Стефанова Слабова, 1124 София,  
ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № и дата на РСТ заявка:

(87) № и дата на РСТ публикация:

(54) СЪСТАВ ЗА ТРАНСДЕРМАЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ, СЪДЪРЖАЩ СЕЛЕГИЛИН, И МЕТОД  
ЗА ПОЛУЧАВАНЕТО МУ

(57) Изобретението се отнася до състав за трансдермално приложение, съдържащ в 20 до 100% лиотропно течнокристалинно подреждане следните компоненти в тегл. %: от 5 до 15 оптически активен или рацемичен N-метил-N-(1-фенил-2-пропил)-2-пропинамин или N-метил-N-[1-(4-флуорофенил)-2-пропил]-2-пропинамин или техни терапевтично приемливи соли; от 40 до 70 течен полиоксиетиленгликол; от 10 до 20 полиоксиетиленгликол, от 2 до 30 нейногенно повърхностноактивно средство, от 2 до 20 пропиленгликол и при желание 0,5-2 полимер, чиято стойност е 0,6, и евентуално други спомагателни средства до 100% тегл. като емулгатори.

2 претенции

**(54) СЪСТАВ ЗА ТРАНСДЕРМАЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ, СЪДЪРЖАЩ СЕЛЕГИЛИН, И МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕТО МУ****Област на техниката**

Изобретението се отнася до безводен състав за трансдермално приложение, съдържащ активната съставка и помощните вещества в 20-100 % лиотропно течна кристалинно подреждане.

**Предшестващо състояние на техниката**

Известно е, че при някои лечебни активни състави приложението в трансдермална форма има своите предимства. В зависимост от освобождаването на постоянно количество от активната съставка от състава за трансдермално приложение, изискваното количество активна съставка за лечение на дадено заболяване и освобождаването на активна съставка, осигуряващо постоянно съдържание в кръвта, може да бъде осигурено за време от 1 ден до 1 седмица.

Известно е, че повторно поемане на моноамин-В оксидаза и допамин, инхибиращи съединенията Депренил, може да бъде успешно приложено за забавяне развитието на болестта на Паркинсон при пациенти в началния стадий на болестта (Tetrad J.W., Langston J.V., The effect of deprenyl (selegiline); The natural history of Parkinson's disease, Science 1989, 245, 514-522; The Parkinson Study Group; N, Engl.J.Med., 1989, 321 1364-71), да се прилага в комбинация със съдържащи L-Дора препарати в късната фаза на болестта на Паркинсон (Birkmayer, Acta Neurologica Scand, 1983, Supp.95, 103-106), при някой случай на шизофрения (WO 90/01298) и съгласно последните опитни резултати - при слабоумие от Алцхаймеров тип (Tariot et al., Arch. Gen. Psychiatry Vol.13, №2, 147 163; E.Martiny et al., Pharmacopsychiatr.20 (1987) 256-257).

В US 4 868 218 и US 4 861 800 и WO 90/01298 се описва възможността за трансдермално приложение на Депренил. Съгласно тези описания, всяка известна, обикновено използвана течна или твърда трансдермална система, е подходяща за трансдермално прилагане на Депренил.

Изучавайки съставите, описани в по-горе

посочените литературни източници, или традиционно прилаганите масло/вода или вода/масло емулгиращи линиментни бази и хидрогели, се установява, че активната съставка не се абсорбира въобще или се абсорбира напълно едва след няколко часа.

**Техническа същност на изобретението**

Целта на изобретението е да се разработи препарат за трансдермално приложение, който осигурява достатъчно и равномерно освобождаване на активната съставка в продължение на най-малко 24, за предпочитане 72 часа за лечение на заболяването.

Известно е също така, че някои повърхностно активни средства се използват в трансдермални основни линименти, например декаетилноксид-олеилетер (Brigj 96), за да образуват течна кристалинна система с вода. В такива кремове полиетиленоксидната верига на повърхностно активното средство и водата оформят непрекъснатата хидрофилна зона, която играе определена роля при дифузията на активната съставка.

Чрез вариране на съотношението вода:повърхностно активното средство, течната кристалинна система и с това дифузията на активното вещество може да се повлияе (Journal of Controlled Release, 13 (1990) 73-81).

Установено е, че в случай на подходящ състав и дори в безводна среда може да се образува лиотропна течна кристалинна система. Чрез вариране количеството на някои от съставките, размера на частичките на течните кристали и съотношението на течното кристалинно подреждане в сравнение с общата система може да се повлияе. По този начин могат да се получат трансдермални системи, осигуряващи равномерно освобождаване на активното вещество в продължение на 24, 48 и 72 h, в съответствие с лечебните нужди.

Съгласно посоченото по-горе, изобретението се отнася до безводен трансдермален състав, съдържащ в 20 до 100 % лиотропно течна кристалинно подреждане следните компоненти в тегл. %: от 5 до 15 оптически активен или рацемичен N-метил-N(1-фенил-2-пропил)-2-пропинамин (депренил) или N-метил-N-[1-(4-флуорофенил)-2-пропил]-2-пропинамин или техни терапевтично подходящи соли; от 40 до 70 течен полиокси-

етиленгликол, от 10 до 20 полиоксиетиленгликол, от 2 до 30 нейногенно повърхностно активно средство, от 2 до 20 пропиленгликол, и, при желание, 0,5-2 полимер, чиято а-стойност е  $> 0,6$ , и при желание други спомагателни средства до 100 тегл. % като емулгатори.

Като течни полиоксиетиленгликоли в състава могат да се използват полиоксиетилен 200-600, за предпочитане полиоксиетилен 400, а като твърд полиоксиетилен - полиоксиетилен 1500-6000, за предпочитане полиоксиетилен 4000. Като нейногенно повърхностно активно средство може да се използва, например полиоксиетилен-мастна киселина-естери, полиоксиетилен-мастна киселина-алкохоли, полиоксиетилен-мастна киселина-естери, сорбитан-мастна киселина-естери, полиоксиетилен-рициново масло, за предпочитане полиоксиетилен-мастна киселина-естери.

Като друг помощен продукт, например за емулгиращо средство, може да се използва полизахарид.

Като полимер може да се прилага такова средство, чиято характеризираща навитост има а-стойност  $> 0,6$ , например полиоксиетилен 35 000.

Навитостта, т.е. пермеабилитетът на полимера, може да се характеризира чрез а-експонента на уравнението на Kuhn, Mark, Nonwick, описваща отношението между фронт-ов вискозитет и молекулно тегло, виж Rohrsetzer S., Koloidika, Tankonyvkiado 1986, D.J.Shaw; Introduction to colloid and surface chemistry, Muszaki Konyvkiado 1986).

Съставът съгласно изобретението може да се приготви, като активното или активните вещества се прибавят към смес, съдържаща течния и твърдия полиоксиетиленгликол, нейногенното повърхностно активно средство и пропиленгликола, за да се получи лиотропен състав с течна кристалинна структура, към който евентуално може да се прибавят едни или повече от другите спомагателни средства.

Използваната активна съставка в състава може да се получи съгласно EP-A-0186680 и EP-A-0099302.

Описаният състав за трансдермално приложение се прилага чрез нанасяне върху повърхността на кожата в изискващата се доза, след което третираната повърхност се покри-

ва с пластир.

### Примери за изпълнение на изобретението

5 Поради нужда от малки дози (5-10 mg/дневно) от активната съставка, не е възможно да се определи съдържанието в кръвта директно, и поради това то се определя отчасти индиректно чрез биохимическия метод за моноаминната оксидаза (MAO), инхибиращия ефект на активната съставка в мозъчна и чернодробна тъкан и отчасти по количеството на неабсорбирана активна съставка, останала по пластира, чрез HPLC.

15 Целта на тези проучвания е да се определят параметрите на абсорбция на трансдермално прилаганите препарати с различен състав. Като модел се използват плъхове и кучета от дребна порода, след обезкосмяване на изискваната повърхнина на кожата. Кинетиката на абсорбция се последва от определяне количеството на неабсорбирана активна съставка (HPLC). Освен това се измерва и инхибиращият ефект на моноамин оксидаза (MAO) на абсорбираната активна съставка в тъкан от мозък и черен дроб на плъх.

20 Методи на изпитване. MAO-активността на тъкани от мозък и черен дроб на плъх се определят по радиометричния метод, вписан в /11/. Останалото съдържание на активна съставка по пластирите, свалени от опитните животни, се определя по HPLC, цифровите резултати се получават чрез калибриране, получено от различни количества на линимента.

35 Резултати и преценка на данните: При проучвания с плъхове степента на инхибиране от моноамин оксидаза-в ензима показва, че активната съставка, липсваща от пластира, определена чрез HPLC, е абсорбирана. Таблица 40 1 показва резултатите от тези измервания.

Скоростта на абсорбция, измерена върху кожа на плъх, показва, че кожата на плъховете не е подходяща като кинетичен начин, тъй като повечето от препаратите се абсорбират в течение на 1 час. По-подходящ модел са дребните породи кучета. В този случай чрез измерване на оставащата активна съставка чрез HPLC се намират линиментите, съдържащи бързо, съответно бавно абсорбируеми активни съставки. Резултатите са посочени в таблица 2.

Таблица 1.

Влияние на Депренил (1 mg/kg, подкожно) и UG-85 Депренил пластир (3 mg/kg) върху инхибирането на MAO-B активността (%) в сравнение с контролата. Измерванията са направени в свободни от ядра хомогенати от мозък и черен дроб на плъх с  $^{14}\text{C}$ -PEA субстрат.  $\pm$ ст.откл. (n=9<sup>\*</sup>)

Време	Мозък подк.	Пластир	Черен дроб подк.	Пластир
0'	0	0	0	0
5'	-	9,6 $\pm$ 6,86	-	0
15'	-	45,07 $\pm$ 13,72	-	14,23 $\pm$ 20,80
30'	-	60,60 $\pm$ 3,84	-	12,80 $\pm$ 15,25
45'	-	66,91 $\pm$ 1,88	-	45,10 $\pm$ 10,48
1 h	79,02 $\pm$ 1,58	73,09 $\pm$ 5,05	63,23 $\pm$ 11,98	58,93 $\pm$ 19,08
2 h	87,09 $\pm$ 2,05	53,22 $\pm$ 3,42	74,94 $\pm$ 1,10	69,63 $\pm$ 6,94
4 h	86,74 $\pm$ 3,00	55,30 $\pm$ 2,96	57,63 $\pm$ 5,23	52,80 $\pm$ 9,29
6 h	83,04 $\pm$ 1,46	41,49 $\pm$ 3,50	67,86 $\pm$ 9,22	57,06 $\pm$ 4,68
24 h	89,36 $\pm$ 2,60	80,50 $\pm$ 3,24	86,04 $\pm$ 7,81	80,19 $\pm$ 3,74
48 h	73,59 $\pm$ 1,77	72,05 $\pm$ 2,54	64,34 $\pm$ 8,11	86,65 $\pm$ 2,26
72 h	76,99 $\pm$ 3,38	76,56 $\pm$ 1,13	68,54 $\pm$ 5,25	79,09 $\pm$ 2,59
96 h	69,19 $\pm$ 3,58	56,00 $\pm$ 2,37	54,75 $\pm$ 11,58	65,59 $\pm$ 7,04
7 дни	32,20 $\pm$ 5,45	32,15 $\pm$ 12,49	56,44 $\pm$ 7,59	55,33 $\pm$ 11,69
9 дни	13,56 $\pm$ 1,97	18,16 $\pm$ 5,22	44,26 $\pm$ 3,45	47,66 $\pm$ 5,43
11 дни	0,63 $\pm$ 0,95	14,88 $\pm$ 2,92	26,27 $\pm$ 15,77	39,18 $\pm$ 4,34
14 дни	0	0	24,22 $\pm$ 3,13	0

\* = 3 животни и 3 успоредни измервания в дадено време

Таблица 2

Трансдермално абсорбиране на Депренил при кучета от дребна раса

Линимент	Времетраене на опита, h	Остатъчен Депренил, % $\pm$ стнд.откл.
Ug 85	24	9,6 $\pm$ 1,5
Ug 110	24	34,9 $\pm$ 15,3
Ug 111	24	1,7 $\pm$ 2,2
Ug 118	24	13,4 $\pm$ 6,6
Ug 167 <sup>*</sup>	4	75,7 $\pm$ 6,8
Ug 167 <sup>*</sup>	24	40,6 $\pm$ 4,9
Ug 325	24	58,5 $\pm$ 4,1
Ug 325	48	28,3 $\pm$ 12,1
Ug 325	72	8,4 $\pm$ 2,4

В следващ опит се определят MAO-активността в мозъка и MAO-B активността в тромбоцити при домашни прасета.

Опитите са извършени при женски (по-голяма бяла) домашни прасета с тегло 25 до 30 kg. Прасетата се разпределят поотделно в кафези и се хранят с еднаква храна, използвана и преди това.

Животните от първа група се третират през устата с 10 mg от (-)-Депренил в желатинови капсули. Кръвни проби се събират за определяне на MAO-активност: 0, 3, 6, 24, 48, 72 и 96 h. След взимане на кръвните проби, прасетата се умъртвяват, изваждат им се мозъците и се определя MAO-B и MAO-A активността в мозъчната тъкан.

Втората група се третира с Ug-11 трансдермален препарат, съдържащ 10 mg (-)-Депренил, времената на взимане на кръвна проба са: 0, 3, 6, 24 и 48 h. Трансдермалните препарати се отстраняват на 24 h. За определяне на остатъчното (-)-Депренил съдържание на препаратите се използват пластирите и тяхната найлонова покривка. Кожата се из-

мива с напоен в етанол памук, който също се използва за определяне на HPLC. Прасетата се умъртвяват на 48 h и се определя MAO-A и MAO-B активността в мозъчната тъкан.

Третата група прасета се третира с UG-167, съдържащ 20 mg (-)-Депренил. Кръвни проби се взимат на: 0, 3, 6, 24, 48 и 72 h. Пластирите се отстраняват на 48 h и се извършва цялата процедура, описана при група 2.

Кръв се получава от предната празна вена с пластмасова спринцовка, съдържаща 1,5 ml 7,6 %-ен разтвор на натриев цитрат. Обемът получавана кръв е 18,5 ml във всяко време на вземане на проба.

MAO-активността се измерва радиометрично според методите, описани в /11/ при малки модификации (виж /12/).

За получаване на тромбоцити се следва метода, описан в /13/.

Резултатите от инхибирането на MAO-B-активността на тромбоцитите след прилагане през устата и трансдермално са посочени в таблица 3.

Таблица 3

Влияние на (-)-Депренил върху инхибирането на MAO-B-активността на тромбоцити (%) в сравнение с контролите. Измерванията са извършени с <sup>14</sup>d C-PEA субстрат. ± станд. отклонение (n = 3)

Начин на прилагане	Време, h				
	3	6	24	48	72
През устата (10 mg)	97,77	86,04	100,00	82,67	72,32
	92,52	96,51	100,00	70,48	65,63
	0,0	95,63	100,00	69,93	50,17
	95,15	92,73±3,35	100±0,0	74,36±4,16	52,71±6,56
UG-111 транс- дермално (10 mg, 24 h)	0,0	36,27	52,68	60,70	-
	54,80	86,47	86,02	92,03	-
	95,66	95,47	93,76	98,63	-
	75,23	72,74 ± 18,42	77,49 ± 12,6	83,79 ± 11,7	
UG-167 транс- дермално (20 mg, 48 h)	23,29	55,77	90,94	88,56	100,00
	72,11	95,90	98,54	91,44	89,34
	65,81	65,05	0,0	90,57	75,02
	53,74 ± 15,33	72,24 ± 12,13	94,74	90,19 ± 0,85	12,7 ± 7,24

Резултатите от определянето на MAO- активността в мозък са посочени в таблица 4.

Таблица 4

Влияние на (-)-Депренил върху инхибирането на MAO-активността (%) в сравнение с контролата. Измерванията са извършени в свободни от ядра хомогенати от мозък на домашно прасе, с  $^{14}\text{C}$ -PEA;  $^{14}\text{C}$ -5-HT субстрат.  $\pm$  станд. отклон. (n=3)

Начин на прилагане	Мозък	
	$^{14}\text{C}$ -PEA	$^{14}\text{C}$ -5-HT
През устата (96 часа)	73,22 $\pm$ 8,13	20,14 $\pm$ 6,0
UG-111 (48 часа)		
трансдермално (24 часа)	56,31 $\pm$ 10,03	16,39 $\pm$ 8,77
UG-167 (72 часа)		
трансдермално (48 часа)	86,76 $\pm$ 6,67	18,50 $\pm$ 3,8

В таблица 5 е посочено трансдермалното абсорбиране

Таблица 5

Трансдермално абсорбиране на Депренил при домашни прасета в сравнение с контролата.

Препарат	Времетраене на опита, h	Остатъчен депренил (% станд.отклон.)
UG 111	24	14,2 $\pm$ 5,5
UG 167	24	36,5 $\pm$ 5,1
UG 167	48	6,1 $\pm$ 5,1

Съставът, големината на частиците, процентът на течното кристалинно състояние на препаратите е както следва:

UG 85 включва следните компоненти в g: полиоксиетилен-гликол (PEG)-60, PEG 200-100, пропиленгликол 30, депренил 3, и PEG 400 до 300. Средната големина на частиците е 9  $\mu$ ; течното кристалинно състояние-28 %.

UG-111 включва следните компоненти в g: PEG 4000 16; PEG 400 60; пропилен гликол 8; кремфор EL 2; депренил 5, и PEG 400 до 100. Средната големина на частиците е 72,7  $\mu$ ; течното кристалинно състояние е 20 %.

UG-118 включва следните компоненти в g: PEG 4000 16; PEG 400 60; пропиленгликол 8; кремфор EL 2; депренил 5; миритол 318 3 и PEG 400 до 100. Средната големина на частици-

те е 36,4  $\mu$ ; течното кристалинно състояние е 50 %.

UG-110 включва следните компоненти в g: PEG 4000 15; PEG 400 60; пропиленгликол 10; депренил 5; кремфор EL 5, и PEG 400 5.

UG -167 включва следните компоненти в g: PEG 4000 19; PEG 400 55; пропиленгликол 8; ксантанова гума 10; депренил 5; PEG 400 до 100.

Средната големина на частиците е 91 до 109  $\mu$ ; течното кристалинно състояние е от 70 до 80 %.

UG-325 включва следните компоненти в g: PEG 35.000 1; PEG 4000 15; PEG 400 53,5; пропиленгликол 4,5; ксантанова гума 15; депренил 5; кремфор EL 6. Течното криста-

линно състояние е 100 %.

Състав на помощните агенти:

Кремофор EL: глицерин-полиетиленгли-  
кол-рицинолеат

Миритол 318: триглицерид

Ксантанова гума: полизахарид.

#### Патентни претенции

1. Състав за трансдермално приложение, съдържащ селегилин в 20 до 100 % лиотропно течнокристалинно подреждане, включващ от 5 до 15 тегл.% оптически активен или рацемичен N-метил-N-(1-фенил-2-пропил)-2-пропиламин или N-метил-N-[1-(4-флуорофенил)-2-пропил]-2-пропиламин или техни терапевтично приемливи соли;

от 40 до 70 тегл.% течен полиетилен-

гликол,

от 10 до 20 тегл.% полиетиленоксид,

от 2 до 30 тегл.% нейногенно повърх-  
ностноактивно средство

5 от 2 до 20 тегл.% пропиленгликол, и евентуално едно или повече допълнителни спомагателни средства като емулгатори.

2. Метод за получаване на състав съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че активното или активните вещества се прибавят към смес, съдържаща течния полиоксиетиленгликол, твърдия полиоксиетиленгликол, нейногенното повърхностно активно средство и пропиленгликола, за да се получи лиотропен състав с течна кристалинна структура, към който евентуално може да се прибавят едно или повече от другите спомагателни средства.

---

Издание на Патентното ведомство на Република България  
1113 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: Б. Божков

Редактор: Е. Синкова

Пор. № 38898

Тираж: 40 MB