

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

B

(11)

197206

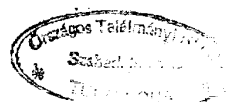
Bejelentés napja: (22) 1986.12. 03 (21) (5008/86)

Elsőbbsége: (32) 1985.12.04.
(31) (P 35 42 794. 9)
(33) DE

Közzététel napja: (41) (42) 1987.12.28.

Megjelent: (45) 1990.01.10.

Nemzetközi
osztályozás:
(51) NSZO₄
A 61 K 31/44
A 61 K 31/50



Feltalálók: (72)

dr. Garthoff Bernhard, Hilden,
dr. Kazda Stanislav, Wuppertal,
dr. Knorr Andreas, Erkrath, DE,
dr. Gerold Marcel, Binningen,
dr. Hefti Fridolin, Asschwil, CH

Szabadalmas: (71)

Bayer AG., Leverkusen, DE,
F. Hoffmann-La Roche and Co.,
Bázel, CH

(54) ELJÁRÁS VÉRNYOMÁSCSÖKKENTŐ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY ELŐÁLLÍTÁSÁRA

1

(57) KIVONAT

Eljárás dihidropiridint és piridazo-diazepint tartalmazó vérnyomáscsökkentő szinergikus hatású gyógyszerkészítmény előállítására, melynek jellemzője, hogy egy (I) általános képletű dihidropiridint - ahol

X jelentése nitrocsoport,

R¹ és R² azonos vagy különböző 1-4 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben metoxiszubsztituált és

R³ jelentése metilcsoport,

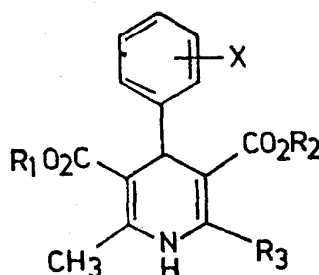
egy (II) általános képletű piridazodiazepint - ahol

R⁴ fenil-1-4 szénatomos alkilcsoport,

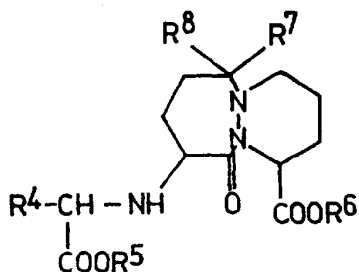
R⁵ 1-4 szénatomos alkilcsoport és

R⁶, R⁷ és R⁸ hidrogénatom

szabad bázis formájában hidratáljuk vagy gyógyászatilag elfogadható sóik formájában 6:1 - 1:4 arányban összekevernek és gyógyászatilag elfogadható segédanyaggal gyógyszerkészítménnyé alakítanak.



(I)



(II)

197206

A találmány tárgya eljárás dihidropiridineket és piridazo-diazepineket tartalmazó gyógyszerkombinációs készítmény előállítására.

A gyógyszerkombinációs készítmény vérnyomáscsökkentő hatású. Az említett dihidropiridinek ismert kalcium antagonisták. Többek között kifejezett vérnyomáscsökkentő hatást mutatnak és valamennyi súlyossági fokú magas vérnyomás kezelésére alkalmazhatók (lásd 2 117 571. számú NSZK-beli közrebecsátási iratot).

Ezek a piridazodiazepinek ismert ACE-inhibitorok és aszerint magas vérnyomás kezelésére alkalmasak anélkül mutatnak vérnyomáscsökkentő hatást, hogy növelnék a szívfrekvenciát (lásd 3 317 290. számú NSZK-beli közrebecsátási iratot).

Ismeretes a 2,6-dimetil-4-(3-nitro-fenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dikarbonsav-3-metil-észter-5-etil-észter (a következőkben nitrendipin) és a vérnyomáscsökkentő dihidropiridin, valamint az ACE-gátló captopril egyidejű alkalmazása magas vérnyomás ellen (Journal of Cardiovascular Pharmacology, 7, 88-91. oldalak /1985/). Az ott leírt kísérletek azt mutatják, hogy a nitrendipinnel és captoprillel kezelt betegek mindkét hatóanyag egyidejű alkalmazására jobban reagáltak mint hogy ha nitrendipint illetve captoprilt egyedül alkalmaztak volna és ezeknek a kísérleteknek a során mindkét komponenst külön-külön a monoterápiában szükséges dózisban alkalmazták. Fennáll az igény arra, hogy egy olyan gyógyszerkombinációt állítsunk elő, melynek alkalmazásával a vérnyomás csökkentését érhetjük el anélkül, hogy egyidejűleg a szívfrekvenciát növelnénk és amelyekben az egyes komponensek dózisát lényegesen csökkenthetjük, és így a monoterápiában alkalmazott dózissal okozott mellékhatásokat is megszüntethetjük. A jelen találmány szerint megállapítottuk, hogy a találmány szerinti kombináció segítségével, azaz egy dihidropiridin és egy piridodiazepin egyidejű alkalmazásával a két komponens vérnyomáscsökkentő tulajdonságait nemcsak össze lehet adni, hanem meglepő módon potenciálni lehet, ezáltal a két komponens hatásos dózisát így lényegesen csökkenteni lehet. Ez nem volt várható továbbá az sem volt előre látható, hogy egyidejűleg a hatás időtartamát is meg lehet hosszabbítani. A találmány szerint előállított vérnyomáscsökkentő kombináció a következő előnyökkel rendelkezik:

a) lényegesen csökkenthető az alkalmazott hatóanyag mennyiség,

b) a mellékhatásokat eliminálni lehet, illetve erősen csökkenteni lehet,

c) a szívfrekvenciát nem befolyásoljuk, illetve kis mértékű csökkenő hatás tapasztalható,

d) a hatásidőtartamot meg lehet hosszabbítani,

e) egy egyenletes hatást lehet elérni.

A találmány szerint tehát olyan új gyógyszerkombinációkat állítunk elő, melyek magas vérnyomás kezelésére alkalmasak és amelyek egy (I) általános képletű dihidropiridint tartalmaznak, ahol

X jelentése nitrocsoport,
R¹ és R² jelentése azonos vagy különböző 1-4 szénatomos alkilcsoport, mely adott esetben metoxycsoporttal lehet szubsztituálva,

R³ metilcsoport -
egy (II) általános képletű piridazodiazepin mellett - ahol

R⁴ fenil-1-4-szénatomos alkilcsoport,
R⁵ jelentése 1-4 szénatomos alkil-, és R⁶, R⁷ és R⁸ hidrogénatom

és a hatóanyagok vagy szabad bázis formában vagy hidrátjaik vagy gyógyszerilag elfogadható sóik formájában fordulnak elő.

A találmány szerint a komponensek aránya 1-6 tömegrész dihidropiridin és 1-4 tömegrész piridazodiazepin. Előnyösen a napi dózis a kombinációból 5-20 mg dihidropiridin és 1-5 mg piridazodiazepin. Általában a naponta adagolandó össz mennyiség a dihidropiridinből és a piridazodiazepinből maximum 25 mg. Ha gyógyszerilag elfogadható só vagy hidrátot alkalmazunk, akkor a fenti értékek megfelelően módosulnak. A találmány szerint tehát dihidropiridinből és piridazodiazepinből álló gyógyszerkombinációt állítunk elő, még pedig úgy, hogy egy dihidropiridinből és egy piridazodiazepinből álló galénikus adagolási formává alakítsunk és a kombinációt illetve a gyógyszerkombinációt betegségek kezelésére illetve megelőzésre használjuk mégpedig vérkeringési megbetegedések, különösen a magas vérnyomás megelőzésére és kezelésére valamint ezen betegségek következményeinek kezelésére és megelőzésére használjuk anélkül, hogy a szívfrekvenciát növelnénk.

A legmegfelelőbb képviselője a piridazodiazepineknek a 9(S)-[1-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil-amino]-oktahidro-10-oxo-6H-piridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1-(S)-karbonsav (ezután cilazapril).

Célszerűen a nitrendipin szabad bázis formájában fordul elő, míg a cilazapril gyógyszerilag elfogadható sója vagy hidrátja formájában alkalmazható. Rendszerint a cilazapril a megfelelő hidrátja illetve hidrobromidja formájában fordul elő a kombinációban.

A találmány szerinti kombináció révén csekély hatóanyag dózissal szabályos és hosszantartó vérnyomáscsökkentő hatást lehet elérni a szívfrekvencia növelése nélkül, miközben a gyógyszer jól viselhető és alacsony toxicitású.

Az előnyös vérnyomáscsökkentő hatása a kombinációnak, amely az additív hatáson túlmutató többelhatást mutat, az egyes komponensekhez képest a következő kísérletek révén mutatható be.

Egy első kísérleti elrendezés szerint a

vérnyomáscsökkentő hatást éber spontán hipertóniás himnemű 280-320 g testtömegű patkányokon végezzük, a szisztolés vérnyomást és a szívfrekvenciát az egyes tesztalanyoknál kétszer mérjük. A mérést ismételt napi egyszeri dózissal végezzük 4 napon keresztül. Mindkét paramétert 1, 3, 6 és 24

órával az alkalmazás után mérjük. A szisztolés vérnyomást közvetlenül a patkányfarok artériáján mérjük Gerold és társai módszere szerint (Arzneimittelforschung 18, 1285-1287, 1969). A következő táblázatban foglaljuk össze a kapott eredményeket öt kísérlet középértékeként kiszámítva.

A készítmény	Kezelés mg/kg p.o. 1 x/nap	időtartam napok száma	Paraméter	Kontroll	Kezelés ¹⁾	Kísérleti állatok száma
Nitrendipin	10	4	SAP HR	217.6±1.1 443.0±8.6	222.0±7.2 382.0±11.6*	5
Cilazapril	3	4	SAP HR	208.2±3.1 447.0±10.8	196.0±4.8 426.0±17.4	5
Nitredipin +Cilazapril	10 +3	4	SAP HR	200.6±1.7 467.0±12.5	169.0±2.9 358.0±15.3	5

¹⁾ Mérés 24 órával az utolsó kísérlet után
* Szignifikánsan különböző érték a kontroll esetében (p 0,05)

SAP = szisztolés artériás vérnyomás Hgmm
HR = szívfrekvencia (pulzus/perc)

Az 1-3. ábra a találmány szerinti készítmény szinergetikus hatását mutatja. Az 1. és 2. ábrában a nitrendipin illetve cilazapril külön-külön orálisan történő alkalmazása után a magas vérnyomású patkányokon mutatott vérnyomáscsökkentő hatást mutatja. A cilazapril 3 mg/kg dózis gyakorlatilag hatástalan és a nitrendipin 3 mg/kg dózisa csak egy igen csekély és viszonylag rövid időtartamú vérnyomáscsökkentő hatást mutat. Ezzel szemben a kombináció hatása 3 mg/kg a nitrendipin és cilazapril alkalmazásánál orális adagolásnál már is erősebb, mint a cilazapril tizszer nagyobb dózisa esetén és hosszabb az időtartama mint a nitrendipin háromszoros dózisa esetén (lásd 3. ábra).

Továbbiakban a találmány szerint előállított kombináció szinergetikus hatását a következő három ábrával is szemléltetjük. A 4. és 5. ábra a cilazapril és nitrendipin monoanyagok illetve a kombináció intravénás adagolása következtében fellépő vérnyomáscsökkentő hatást mutatja, illetve az érzéstelenített kutyákon a perifériás ellenállást. Egy 0,025 mg/kg cilazapril dózis gyakorlatilag nem mutat hatást a perifériás ellenállásra és csak igen csekély vérnyomáscsökkentő hatást mutat, míg a 0,1 mg/kg nitrendipin dózis csak rövid időtartamra csökkenti a nyomást. Ezzel szemben a 0,025 mg/kg cilazaprilból és a 0,01 mg/kg nitrendipinből álló kombináció intravénás adagolás esetén a monoanyagok összegének hatását felülmúlja és a hatásidőtartam nitrendipinhez képest lényegesen meghosszabbodik. Analóg eredményeket kapunk éber kutyán is (lásd a 6. ábrát), amely

30 2,5 mg/kg cilazapril, 10 mg/kg nitrendipin illetve 12,5 mg/kg cilazapril és nitrendipin 1:4 arányú kombinációjának orális adagolása utáni vérnyomáscsökkentő hatást mutatja.

35 Az eredmények mutatják a találmány szerinti kombináció nem várt tulajdonságait. A technika állásának ismeretében nem volt várható, hogy éppen a dihidropiridinek, különösen a nitrendipin kombinációja piridazodiazepinekkal különösen a cilazaprilrel ilyen optimális vérnyomáscsökkentő hatást mutat. A dihidropiridinek más ACE-inhibitorokkal képezett ismert kombinációi egy vagy több tulajdonság szempontjából, például a szívfrekvencia-változás, a hatás-időtartam vagy a szükséges dózis szempontjából lényeges hátrányokat mutatnak a találmány szerinti kombinációval szemben. A találmány szerint előállított kombinációkat általában orálisan, például tablettá, lakktablettá, draszté, keményvagy lágyszelatinkapszula, oldat, emulzió vagy szuszpenzió formájában adagoljuk. Az adagolást rektálisan is végezhetjük például kúpok formájában vagy parenterálisan, például injekciós oldatok formájában. A tablettá lakktablettá, draszté és keményszelatinkapszula előállításához a találmány szerinti kombinációt gyógyszerileg inert szerves vagy szerves segédanyagokkal kell feldolgozni. Segédanyagokként például tablettá, draszté vagy keményszelatinkapszula esetében alkalmazható laktóz, kukoricakeményítő vagy ezek származékai, talkum, sztearinsav vagy ezek sói, stb.

55 A lágyszelatinkapszulák előállításához segédanyagként például növényi olajokat,

viaszokat, zsírokat, félig szilárd és folyékony poliolokat használhatunk és a hatóanyag adottságai szerint a lágyzselatinkapszuláknál nem is mindig szükséges segédanyag alkalmazása.

Az oldatok és szirupok előállításához segédanyagként használtunk vizet, poliolokat, szacharózt, inverzcukrot, glükózt, stb.

Az injekciós oldatokban segédanyagként használtunk vizet, alkoholokat, poliolokat, glicerint, növényi olajokat, stb.

A kúpok előállításához segédanyagként szóba jönnek például a természetes vagy keményített olajok, viaszok, zsírok, félfolyékony vagy folyékony poliolok, stb.

A gyógyászati készítmények emellett tartalmazhatnak még konzerválószerkeket, oldásközvetítőket, stabilizálókat, nedvesítőszereket, emulgeálószerkeket, édesítőszereket, színezékeket, aromatizáló szereket, az ozmózisnyomást megváltoztató sókat, puffereket, bevonóanyagokat vagy antioxidánsokat, valamint további más gyógyászatiilag értékes anyagokat.

A további példák a találmány részleteit világítják meg.

1. példa

A keményzselatinkapszula előállításához a következő összetételt használjuk:

cilazapril	2.5 mg	
finomra őrölt nitrendipin	20.0 mg	
tejcukor por	17.5 mg	
tejcukor kristály	70.0 mg	
kukoricakeményítő fehér	20.0 mg	
talkum	9.0 mg	
magnéziumsztearát	1.0 mg	
Összesen	140.0 mg	

Előállítási eljárás

A hatóanyagokat tejcukorral intenzíven elkeverjük, az elegyet tejcukorral, kukoricakeményítővel (fehér), talkummal és magnéziumsztearáttal elkeverjük. A port 4-es nagyságú kapszulákba töltjük.

2. példa

Tabletták előállítása

Összetétel:		
cilazapril	10.0 mg	
finomra őrölt nitrendipin	2.5 mg	
tejcukor por	100.0 mg	
kukoricakeményítő (fehér)	63.5 mg	
polivinil-pirrolidon	4.0 mg	
kukoricakeményítő (fehér)	15.0 mg	
talkum	3.0 mg	
magnéziumsztearát	2.0 mg	
Összesen	200.0 mg	65

Előállítási eljárás

A hatóanyagokat tejcukor porral és fehér kukoricakeményítővel elkeverjük. Az elegyet polivinil-pirrolidon vizes oldatával megnedvesítjük és összegyűrjük, a kapott masszát granuláljuk, szárítjuk és szitáljuk. A granulátumot fehér kukoricakeményítővel, talkummal és magnéziumsztearáttal elkeverjük és megfelelő nagyságú tablettákká préseljük.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

- Eljárás dihidropiridint és piridazo-diazepint tartalmazó vérnyomáscsökkentő szinergikus hatású gyógyszerkészítmény előállítására, azzal jellemezve, hogy egy (I) általános képletű dihidropiridint - ahol X jelentése nitrocsoport, R¹ és R² azonos vagy különböző 1-4 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben metoxiszubsztituált és R³ jelentése metilcsoport, egy (II) általános képletű piridazodiazepint - ahol R⁴ fenil-1-4 szénatomos alkilcsoport, R⁵ 1-4 szénatomos alkilcsoport és R⁶, R⁷ és R⁸ hidrogénatom szabad bázis formájában hidratáljuk vagy gyógyászatiilag elfogadható sóik formájában 6:1 - 1:4 arányban összekeverünk és gyógyászatiilag elfogadható segédanyaggal gyógyszerkészítménnyé alakítunk.
- Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a 6:1 - 1:4 aránynak megfelelően dózisegységenként 5-20 mg dihidropiridint, 1-5 mg piridazodiazepinnel vagy ekvivalens mennyiségű hidrátjával vagy gyógyászatiilag elfogadható sójával keverjük össze.
- Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy dihidropiridint és a piridazoazepint a fenti arányoknak megfelelően 25 mg-os dózissá alakítjuk a szabad bázisra illetve bázisokra vonatkoztatva.
- Az 1. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy (I) általános képletű dihidropiridintként 2,6-dimetil-4-(3-nitro-fenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dikarbonsav-3-metil-észter-5-etil-észtert használunk.
- Az 1. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy (II) általános képletű piridazoazepinként 9(S)-[1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil-amino]-oktahidro-10-oxo-6H-piridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1(S)-karbonsavat alkalmazunk.
- Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a 9(S)-[1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil-amino]-oktahidro-10-oxo-6H-piridazo[1,2-a][1,2]diazopin-1(S)-karbonsavat sója vagy hidrátja formájában használjuk.
- Az 1. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a 9(S)-[1(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil-amino]-oktahidro-10-oxo-6H-piridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1(S)-karbonsavat

hidrobromidja vagy hidrátja formájában alkalmazzuk.

8. Az 1. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a 2,6-dimetil-4-(3-nitrofe-

ril)-1,4-dihidropiridin-3,5-dikarbonsav-3-metil-észter-5-etil-észtert szabad bázis formájában alkalmazzuk.

5 rajz

A kiadásért felel a Közgazdasági és Jogi Könyvkiadó igazgatója

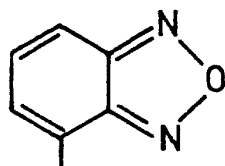
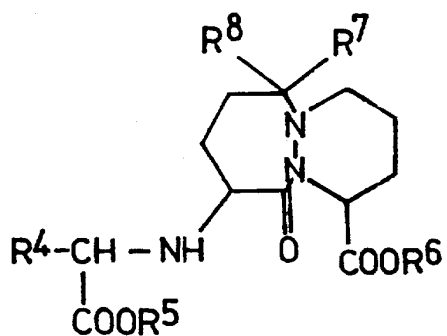
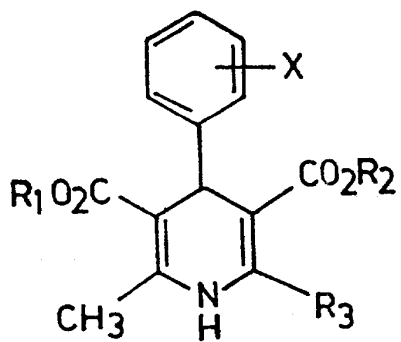
90.2029.66-4 Alföldi Nyomda Debrecen - Felelős vezető: Benkő István vezérigazgató

197206

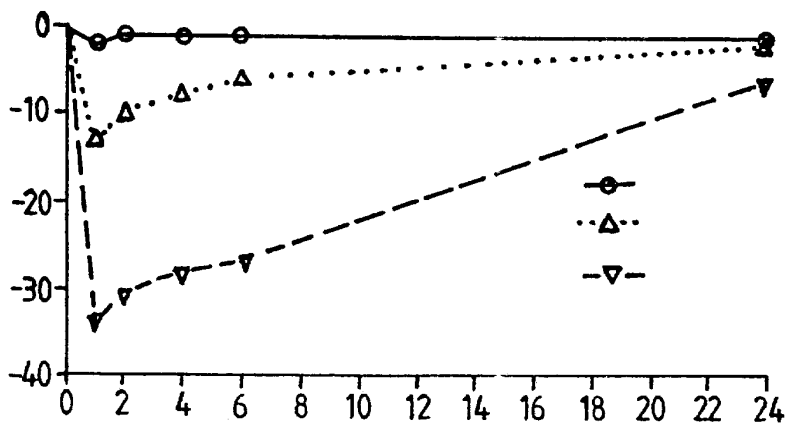
Nemzetközi osztályozás:

A 61 K 31/44

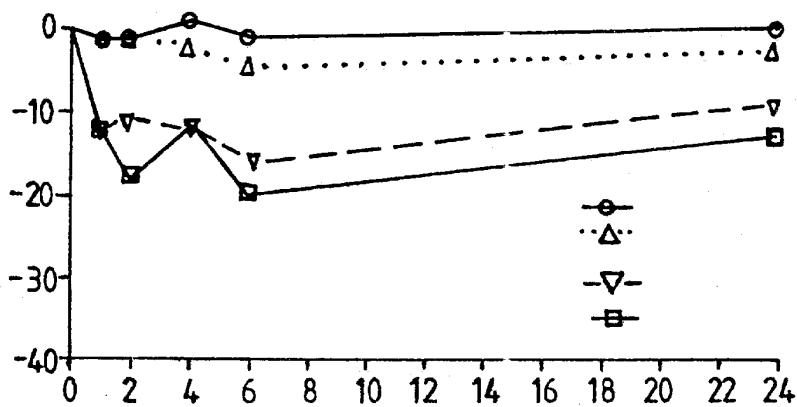
A 61 K 31/50



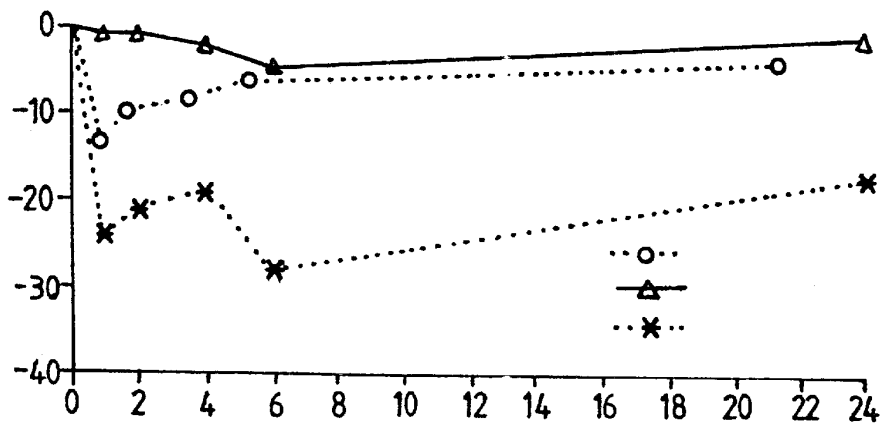
197206
 Nemzetközi osztályozás:
 A 61 K 31/44
 A 61 K 31/50



1. ábra



2. ábra

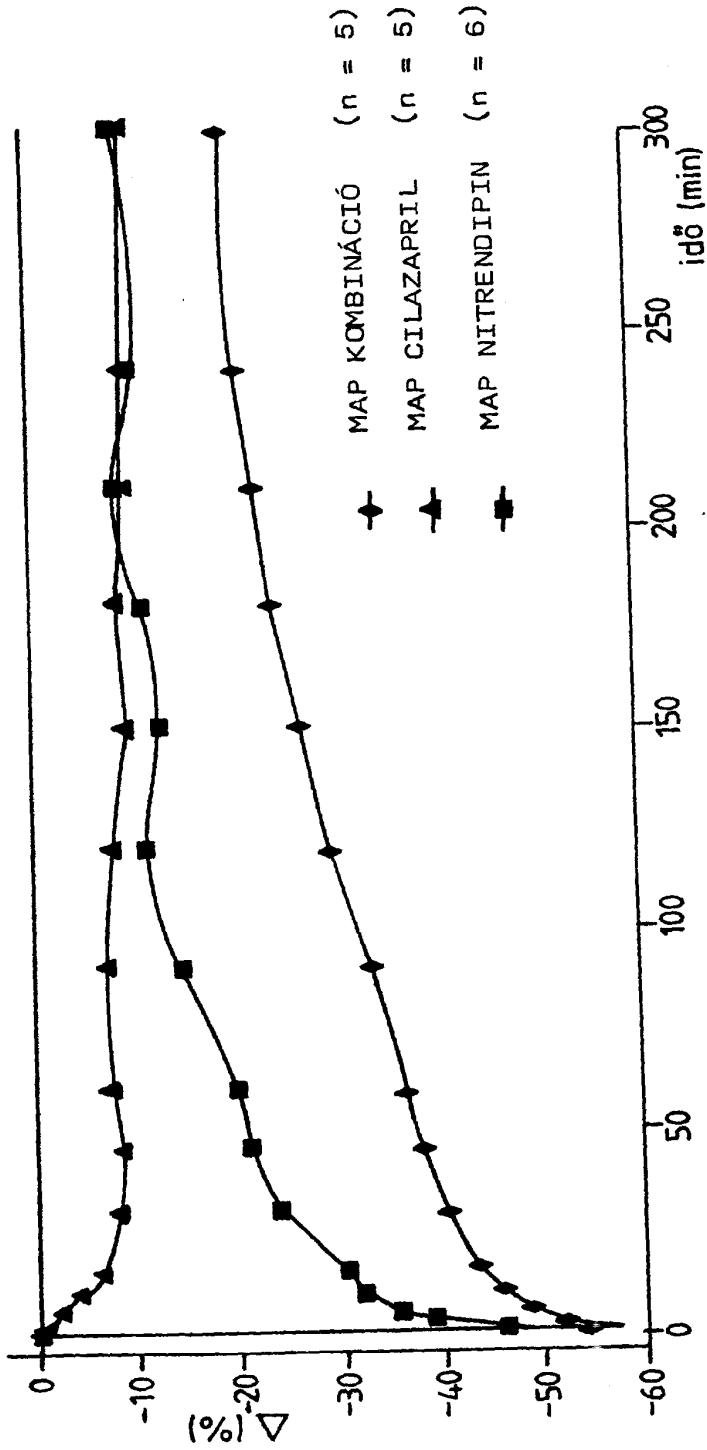


3. ábra

Nemzetközi osztályozás:

A 61 K 31/44

A 61 K 31/50



4. ábra

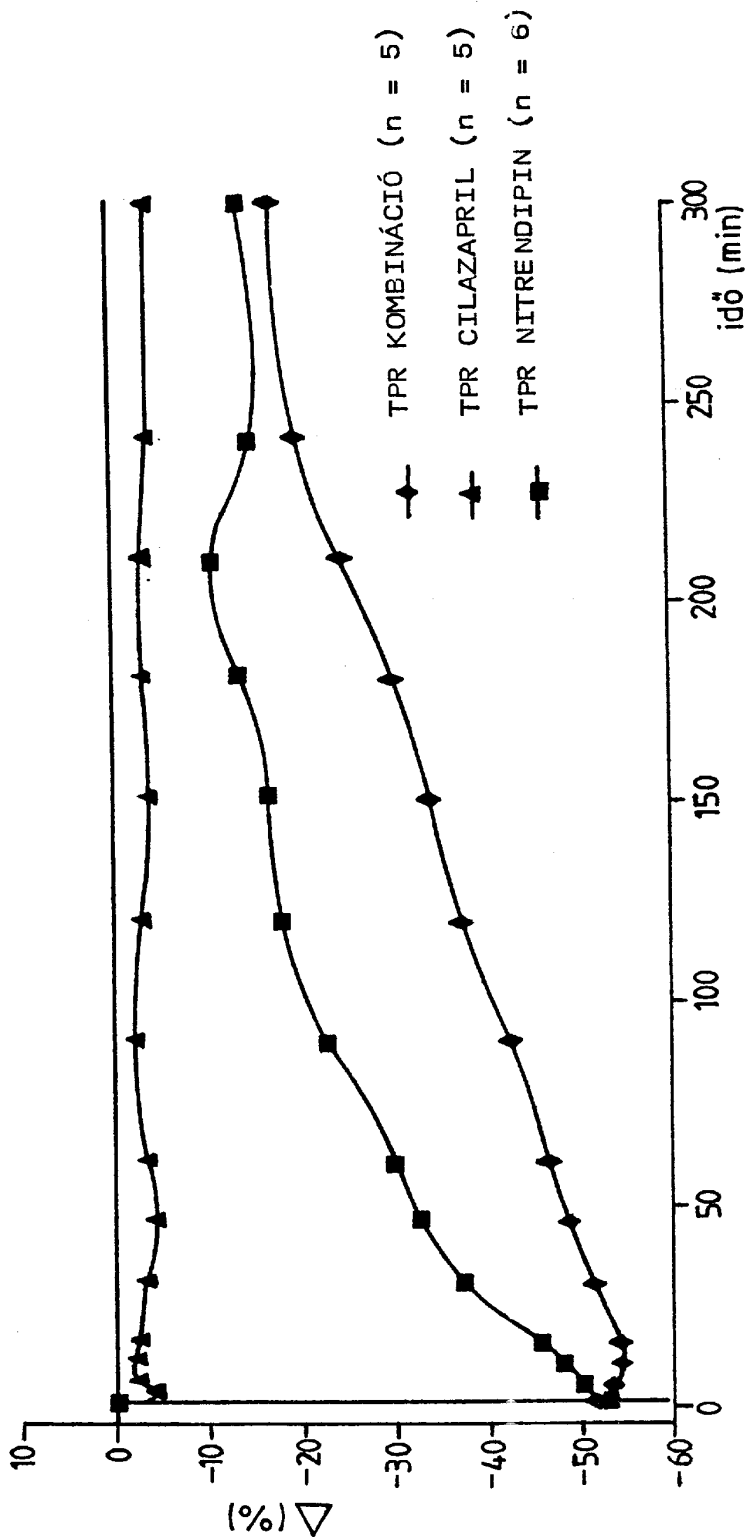
Nitrendipin (0,1 mg/kg i.v.), Cilazapril (0,025 mg/kg i.v.) és a két hatóanyag kombinációjának hatása az elkábított kutya közepes arteriális vérnyomására az alkalmazás utáni idő függvényében

197206

Nemzetközi osztályozás:

A 61 K 31/44

A 61 K 31/50



5. ábra

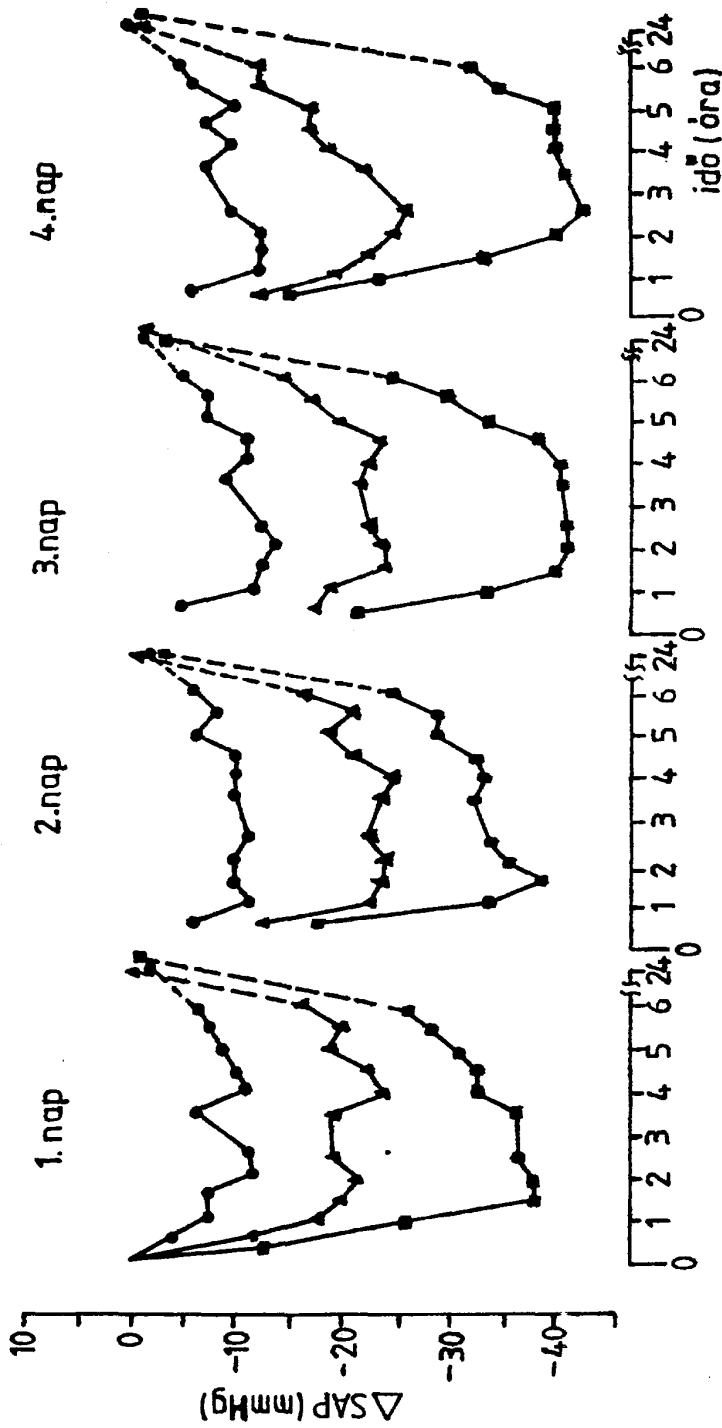
Nitrendipin (0,1 mg/kg i.v.), Cilazapril (0,025 mg/kg i.v.) és a kombináció hatása narkotizált kutyá perifériás összehúzóerejére (nyitott mellkasnál mérve) az alkalmazás utáni idő függvényében

197206

Nemzetközi osztályozás:

A 61 K 31/44

A 61 K 31/50



6. ábra

Nitrendipin (10 mg/kg p.o.), Cilazapril (2,5 mg/kg p.o.) és az 1:4 kombináció hatása éber kutyák eszietolés arteriális vérnyomására az alkalmazás utáni idő függvényében