



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(21) Broj prijave:



HR P20000496A A2

HR P20000496A A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. Cl.⁷: A 61 K 31/44
A 61 K 47/36
A 61 K 47/26

(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 21.07.2000.

(43) Datum objave prijave patenta u HR: 31.12.2000.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP99/00105

Datum podnošenja međunarodne prijave 11.01.1999.

(87) Broj međunarodne objave: WO 99/37300

Datum međunarodne objave 29.07.1999.

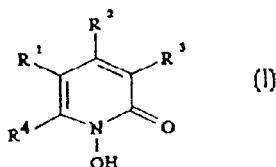
(31) Broj prve prijave: 198 02 708.7;

(32) Datum podnošenja prve prijave: 24.01.1998.; (33) Država ili organizacija podnošenja pr

(71) Podnositelj prijave: Aventis Pharma Deutschland GmbH, Brueningstrasse 50, 65929 Frankfurt am Main, DE
(72) Izumitelj: Manfred Bohn, Schweriner Weg 10, 65719 Hofheim, DE
Karl Theodor Kraemer, Im Buchenhain 37, 63225 Langen, DE
(74) Punomoćnik: CPZ - CENTAR ZA PATENTE d.d., ZAGREB, HR

(54) Naziv izuma: UPOTREBA PRAŠKASTIH PRIPRAVAKA KOJI SADRŽE HIDROKSIPIRIDON ZA LIJEČENJE ČIREVA NA GOLJENICI I DEKUBITUSA

(57) Sažetak: Praškasti pripravci koji sadrže najmanje jedan spoj formule (I)



prikladni su za liječenje čireva na goljenici i dekubitusa.

HR P20000496A A2

Predloženi izum odnosi se na upotrebu praškastih pripravaka koji sadrže hidroksipiridon za liječenje čireva na goljenici (Ulcus cruris) i dekubitusa.

Dijagnoza čireva na goljenici (Ulcus cruris) je skupni pojam koji obuhvaća čireve različite geneze (Phlebologie (1996); 25: 254-258).

U Njemačkoj je oko 1,6 milijuna ljudi pogođeno čirevima goljenice koji se loše liječe. Pretpostavka za učinkovito liječenje rana od čira na goljenici je da se prepoznaju mogući uzroci pojave defekta. Globalno se može reći da postoji poremećena prokrvljenost žila goljenice. Iz toga proizlazi nedovoljno snabdijevanje tkiva s kisikom, što ima za posljedicu lezije, gubitak tkiva i konačno nekrotizaciju i širenje defekta. Infekcije s bakterijama i gljivicama, koje se naseljavaju na napadnutom području kože, pored povećanja rane također doprinose nastanku prekomjerne sekrecije.

Dvostruka strategija terapije čira na goljenici sastoji se u lokalnoj obradi rane, te u uklanjanju uzroka ulceracije. Tu spada terapija kompresijom kod čira nastalog zbog kronične venske hipertoničnosti, kao i saniranje puta arterijske struje kod arterijskog čira goljenice.

Načelno, kod lokalne terapije čira treba uzeti u obzir da se u primjeni sredstva po mogućnosti izbjegne polipragmaziju, jer nakon dugogodišnje terapije, koja se na njima primjenjuje lokalno, pacijenti sa čirom često imaju dijelom višestruke dodime alergije, posebno na sadržaje sredstva. Stoga sredstva za lokalnu terapiju svojim sastavom moraju biti što je moguće jednostavnija i broj upotrijebljenih tvari mora se držati što je moguće manjim.

U lokalnoj terapiji čira danas su prihvaćene dvije terapije liječenja, naime jedna je fazno prilagođena, a druga terapija liječenja rane zahvaća kroz pojedinačne faze liječenja rane. Taj koncept terapije odnosi se na tri faze liječenja rane, koje se odvijaju kako slijedi:

- faza eksudacije (često izražena superinfekcijom čira)
- faza granulacije
- faza epitelizacije

Fazno prilagođeno liječenje rane odgovara konvencionalnoj, staroj uobičajenoj terapiji, i ono se mora stalno mijenjati, skupo je, ali ipak dragocjeno. Terapija koja se odvija kroz pojedinačne faze i u kojoj se koriste suvremeni oblozi za rane, s kojima se na isti način može liječiti tijekom svih triju faza, bitno je jednostavnija za rukovanje, ali je također bitno skuplja. Oba terapijska postupka su slična što se tiče terapijskog učinka.

Fazno prilagođeno liječenje rane zahvaća u 3 faze liječenja rane kako slijedi:

- čišćenje
- pospješivanje granulacije
- pospješivanje epitelizacije sušenjem

Cilj čišćenja je stvaranje čiste osnove rane. U tu svrhu najprije se moraju odstraniti ostaci masti i kore i skinuti eventualno prisutne nekroze. Potonje se najbolje vrši s oštrom žlicom i s pincetom i škarama. Dodatno se mogu upotrijebiti enzimske masti, koje ponajprije razgrađuju denaturirani protein. One sadrže tvari kao što je tripsin, kimotripsin, kolagenaza, fibrolizin, streptokinaza itd. Pri tome, okolinu čira uvijek se mora zaštititi nanošenjem tvrde cinkove kreme. Istovremeno s tim, vrši se i redovitu dezinfekciju, npr. u kupeljima kalijevog permanganata ili Rivanola®.

Lokalnu primjenu antibiotika treba izbjegavati, jer s jedne strane ona dovodi do razvoja rezistencije, a s druge strane visok je dio senzibilizacije.

Granulaciju se potiče mehaničkim podražajem. Zbog toga je danas još vrlo uspješno sredstvo kiretaža s oštrom žlicom. Na malo blaži način osnovu rane može se podražiti s morskim pijeskom, kristalnim šećerom ili dekstranskim puderom. Granulaciju također potiču i hipertonične otopine groždanog šećera i natrijevog klorida. Ranije uobičajeno liječenje s kremama, bojama i proizvodima rafinacije mineralnog ulja, danas se više ne preporuča, jer ta sredstva nerijetko kod dulje primjene mogu dovesti do dodirnih alergija.

U fazi epitelizacije osjetljivo novonastalo tkivo treba zaštititi i pospješivati epitelizaciju. Do epitelizacije dolazi kad tkivo granulacije dosegne gornju razinu kože. Kao sredstva koja pospješuju epitelizaciju na ranu se može staviti niz prikladnih pripravaka, kao, npr. hidrogeli, hidrokoloidi, spužvasti oblozi i mrežica od gaze. Može se također izvršiti i transplantaciju komada kože.

Kod liječenja rane koje zahvaća u više faza koriste se tzv. suhi oblozi rane i gelovi (ksero oblozi i kserogel), kao i koloidni oblozi rane (hidrokoloidni oblozi). Oni djeluju u svakoj fazi i mogu se upotrijebiti kao monoterapija za

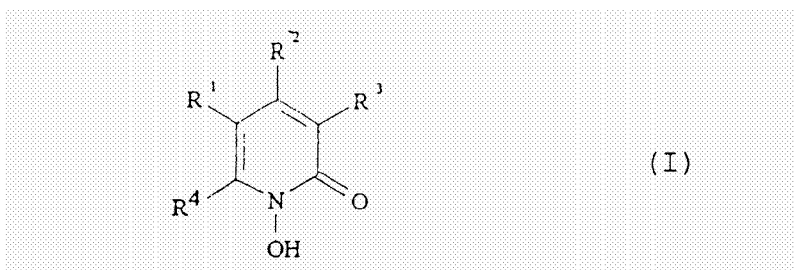
liječenje čira goljenice. Među njihova svojstva spada zadržavanje eksudata, čišćenje čira kao i pospješivanje granulacije i epitelizacije.

Prema publikacijama iz Engleske, Danske, Kanade, Švedske, Južne Afrike i USA, 1 do 11% starijih pacijenata u bolnicama ima dekubitus: uzrok tome je produljen životni vijek, porast ugroženih pacijenata, kao i činjenica da preživljava sve više teško bolesnih i teško ozlijeđenih pacijenata. Uz to dolazi do sve većeg nedostatka njegovatelja i njihovog stalnog preopterećenja.

Dulje vrijeme neprekidnog pritiska na kožu s poremećajem mikrocirkulacije rastući je faktor koji dovodi do dekubitusa (Nationl Pressure Ulcer Advisory Panel (1989)). Važnu ulogu imaju također i smične sile koje djeluju na kožu i na tkivo koje se nalazi ispod nje, kao i trljanje i vlaga. Što je pacijent nepokretniji, to je koža dulje opterećena na istom mjestu. Na leđima je to prije svega područje kože iznad križne kosti. Stoga su dekubitusu posebno izloženi stariji imobilizirani pacijenti, čija cirkulacija je poremećena ili koji pate od neuroloških poremećaja. Pored tlačnog rasterećenja pogođenog područja kože, lokalno liječenje čira dekubitusa provodi se načelno na isti način kao i kod čireva goljenice.

Sada je nađeno da su praškasti pripravci derivata hidroksipiridona najbolji za jednostavnu i cijenom povoljnu lokalnu terapiju čira goljenice i dekubitusa, koje terapija zahvaća više faza liječenja. To otkriće je iznenađujuće utoliko što su se pripravci koji sadrže hidroksipiridon sve do nedavno upotrebljavali kao antimikrobna sredstva.

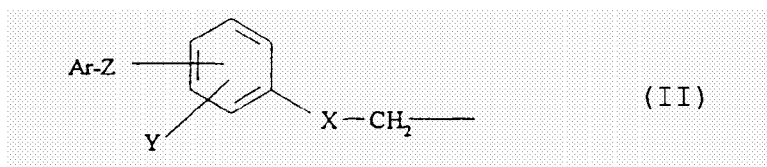
Izum se stoga odnosi na upotrebu praha i najmanje jednog spoja formule 1



u kojoj

R^1 , R^2 i R^3 su jednaki ili različiti, i predstavljaju atom vodika ili alkil koji ima 1-4 ugljikova atoma, i

R^4 je zasićen ugljikovodični ostatak koji ima od 6 do 9 ugljikovih atoma ili ostatak formule II



u kojoj

X predstavlja S ili O,

Y je vodikov atom ili do dva halogena atoma, kao klor i/ili brom,

Z je jednostruka veza ili dvovalentni ostatak O, S, $-CR_2-$, u kojem R predstavlja vodikov atom ili C_1-C_4 -alkil, ili drugačiji dvovalentni ostatak koji je povezan preko ugljikovog atoma lanca koji ima 2-10 C atoma i prema potrebi kisikovih i/ili sumpornih atoma, pri čemu ako ostaci sadrže 2 ili više O i/ili S atoma, potonji moraju biti međusobno rastavljeni s najmanje 2 ugljikova atoma i pri čemu 2 susjedna ugljikova atoma mogu biti međusobno povezana s dvostrukom vezom, i slobodne valencije C atoma su zasićene s vodikom i/ili C_1-C_4 -alkilnim skupinama,

Ar je aromatski prstenasti sistem koji ima do dva prstena, i koji može biti supstituiran sa do tri ostatka iz skupine koju čine fluor, klor, brom, metoksi, C_1-C_4 -alkil, trifluorometil i trifluorometoksi, za proizvodnju lijeka za liječenje čireva goljenice i/ili dekubitusa.

Pojam "zasićen ugljikovodični ostatak" znači da ostatak može imati ravan lanac, može biti razgranat ili ciklički i da ne sadrži nikakve alifatske višestruke veze. Primjeri za takav ostatak R^4 jesu heksil, heptil, oktil, cikloheksil ili cikloheptil.

U spojevima formule (I) ugljikovodični ostatak R^4 predstavlja ponajprije (C_6-C_8)-alkil ili cikloheksil, koji je preko metilenske ili etilenske skupine povezan na piridonski prsten ili može sadržavati endo metilensku skupinu. R^4 također može biti aromatski ostatak, koji je, međutim, prednostno preko najmanje jednog alifatskog ugljikovog atoma povezan

na piridonski ostatak.

U ostacima "Z" su članovi ugljikovog lanca, ponajprije CH_2 -skupine. Ako su CH_2 -skupine supstituirane sa ($\text{C}_1\text{-C}_4$) -alkilnim skupinama, prednosni supstituenti su CH_3 i C_2H_5 .

Primjeri ostatka "Z" jesu:

-O-, -S-, $-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_m-$ ($m = 2-10$), $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$,
 $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{SCH}_2-$, $-\text{SCH}(\text{C}_2\text{H}_5)-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{O}-$,
 $-\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-$,
 $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{S}-$, ili
 $-\text{SCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{S}-$.

Ostatak "S" predstavlja sumporni atom, ostatak "O" je kisikov atom. Pojam "Ar" znači fenil i kondenzirane sisteme kao što su naftil, tetrahidronaftil i indenil, te izolirane sisteme kao takove koji se odvođe od bifenila, difenilalkana, difenil etera i difenil tioetera.

Pojam "alkil" koji ima 1 do 4 ugljikova atoma znači ostatke kao metil, etil, n-propil, izopropil, n-butil, izobutil ili tercijarni butil.

Važni predstavnici razreda spojeva koje karakterizira formula (I) jesu:

6-[4-(4-klorfenoksi)fenoksimetil]-1-hidroksi-4-metil-2-piridon;
 6-[4-(2, 4-diklorfenoksi) fenoksimetil]-1-hidroksi-4-metil-2-piridon;
 6- (bifenilil-4-oksimetil)-1-hidroksi-4-metil-2-piridon;
 6- (4-benzil-fenoksimetil)-1-hidroksi-4-metil-2-piridon;
 6-[4- (2, 4-diklorbenziloksi) fenoksimetil]-1-hidroksi-4-metil-2-piridon;
 6-[4-(4-klorfenoksi)fenoksimetil]-1-hidroksi-3,4-dimetil-2-piridon;
 6-[4-(2, 4-diklorbenzil) fenoksimetil]-1-hidroksi-3, 4-dimetil-2-piridon;
 6-[4-(cinamiloksi)fenoksimetil]-1-hidroksi-4-metil-2-piridon;
 1-hidroksi-4-metil-6-[4- (4-trifluormetilfenoksi) -fenoksimetil]-2-piridon;
 1-hidroksi-4-metil-6-cikloheksil-2-piridon;
 1-hidroksi-4-metil-6-(2,4,4-trimetilpentil)-2-piridon;
 1-hidroksi-4-metil-6-n-heksil-, -6-izoheksil-, -6-n-heptil- ili -6-izoheptil-2-piridon;
 1-hidroksi-4-metil-6-oktil- ili -6-izooktil-2-piridin, posebno
 1-hidroksi-4-metil-cikloheksilmetil- ili -6-cikloheksiletil-2-piridon, pri čemu cikloheksil u svakom slučaju može
 također nositi i jedan metilni ostatak,
 1-hidroksi-4-metil-6-(2-biciklo[2, 2, 1]heptil) -2-piridon,
 1-hidroksi-3,4-dimetil-6-benzil- ili -6-dimetil-benzil-2-piridon, ili
 1-hidroksi-4-metil-6-(P-feniletil-2-piridon.

Gore navedeni spojevi formule I mogu se upotrijebiti u slobodnom obliku, kao također i u obliku soli, pri čemu se prednost daje upotrebi u slobodnom obliku.

Aktivna tvar upotrijebljena u pripravcima, spoj formule I, može se proizvesti, na primjer, postupcima opisanim u US 2 540 218 ili US 4 797 409.

Za upotrebu prema izumu navedenih spojeva u obzir dolaze naročito praškasti preparati.

U pripravcima prema izumu aktivnu tvar se pomiješa količinom koja je uobičajeno između 0,05 i približno 5%, ponajprije između 0,1 i 1%.

S lijekovima prema izumu može se postići potpuno izlječenje kod lokalne obrade čireva na goljenici i dekubitusa.

Kao podloge za puder u obzir dolaze prirodne tvari kao saharoza, laktoza, želatina, pektin, karagen, agar, tragant i alginati, polusintetičke podloge za pudere kao celulozni eter, derivati škroba, dekstrana i pektina, te potpuno sintetičke tvari kao polivinilpirolidon. Posebno povoljni su modificirani tipovi škroba. Oni se upotrebljavaju količinom od 95,0 do 99,4 masenih dijelova na 100 masenih dijelova krajnjeg proizvoda.

Kao daljnje pomoćno sredstvo za farmaceutske pripravke prema izumu prikladan je visoko disperzni silicijev dioksid za poboljšanje sipkosti i raspršivanja.

Proizvodnja pripravaka vrši se na poznat način miješanjem pojedinačnih komponenata i - ako je potrebno -daljnjom

preradom koja je prilagođena dotičnom pripravku. Predloženi izum pobliže će se objasniti pomoću sljedećih primjera, međutim on se ne ograničava na njih. Ako nije navedeno drugačije, količinski podaci se odnose na težinu.

Primjer 1

Pripravak prema izumu ima sljedeći sastav:

6-cikloheksil-1-hidroksi-4-metil-2(1H)-piridon, 2-aminoetanolna sol	1,00 g
visoko disperzni silicijev dioksid	0,01 g
modificirani kukuruzni škrob, fosfatiran	99,99 g

Primjer 2

Pripravak prema izumu ima sljedeći sastav:

6-cikloheksil-1-hidroksi-4-metil-2(1H)-piridon	0,50 g
saharoza	99,50 g

Primjer 3

Pripravak prema izumu ima sljedeći sastav:

6-[4- (4-klorfenoksi) fenoksimetil]-1-hidroksi-4-metil-2-piridon	0,25 g
laktoza	99,75 g

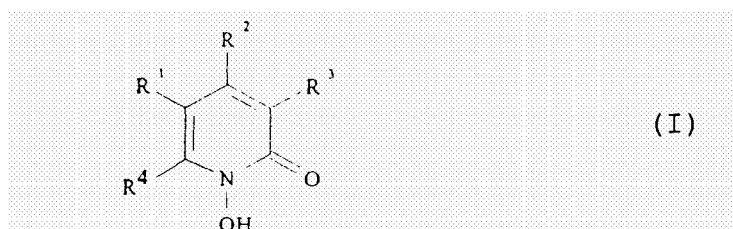
Primjer 4

Ispitivanje učinkovitosti

U kliničkoj studiji, na pacijentima sa slabim izlječenjem čireva goljenice moglo se je pokazati, da se nakon liječenja tijekom 6 tjedana s pripravkom prema izumu iz primjera 1 površina čira smanji za 80%. U usporedbi s tim, veličina rane nakon standardne terapije (vodikov peroksid, kalijev permanganat, otopina natrijevog klorida) smanjila se je samo za 30%.

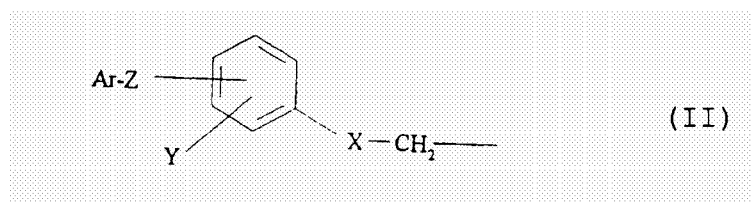
PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Upotreba pudera i najmanje jednog 1-hidroksi-2-piridona formule I



naznačena time, da u gornjoj formuli

R^1 , R^2 i R^3 su jednaki ili različiti, i predstavljaju atom vodika ili alkil koji ima 1-4 ugljikova atoma, i R^4 je zasićen ugljikovodični ostatak koji ima od 6 do 9 ugljikovih atoma ili ostatak formule II



u kojoj

X predstavlja S ili O,

Y je vodikov atom ili do dva halogena atoma, kao klor i/ili brom,

Z je jednostruka veza ili divalentni ostatak O, S, $-CR_2-$, u kojem R predstavlja vodikov atom ili (C_1-C_4) -alkil, ili drugačiji divalentni ostatak koji je povezan preko ugljikovog atoma lanca koji ima 2-10 C atoma i prema potrebi kisikovih i/ili sumpornih atoma, pri čemu ako ostaci sadrže 2 ili više O i/ili S atoma, potonji moraju biti međusobno rastavljeni s najmanje 2 ugljikova atoma i pri čemu 2 susjedna ugljikova atoma mogu biti međusobno povezana s

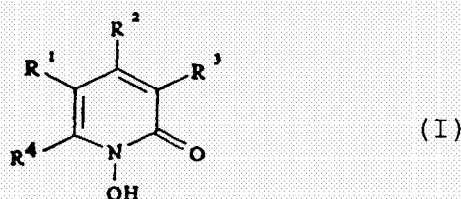
dvostrukom vezom, i slobodne valencije C atoma su zasićene s vodikom i/ili (C₁-C₄)-alkilnim skupinama,

Ar je aromatski prstenasti sistem koji ima do dva prstena, i koji može biti supstituiran sa do tri ostatka iz skupine koju čine fluor, klor, brom, metoksi, (C₁-C₄)-alkil, trifluormetil i trifluormetoksi, za proizvodnju lijeka za liječenje čira goljenice i/ili dekubitusa.

2. Upotreba prema zahtjevu 1, **naznačena time**, da se upotrebljava spoj formule I u kojoj Ar predstavlja biciklički sistem, koji se odvodi od bifenila, difenilalkana ili difeniletera.
3. Upotreba prema zahtjevu 1 ili 2, **naznačena time**, da spoj formule I u položaju R⁴ ima cikloheksilni ostatak.
4. Upotreba prema jednom ili više zahtjeva od 1 do 3, **naznačena time**, da spoj formule I u položaju R⁴ ima oktilni ostatak formule -CH₂-CH (CH₃)-CH₂C (CH₃)₃.
5. Upotreba prema zahtjevu 1, **naznačena time**, da se upotrebljava
1-hidroksi-4-metil-6-[4- (4-klorfenoksi) fenoksimetil]-2- (1H)-piridon;
1-hidroksi-4-metil-6-cikloheksil-2-(1H)-piridon ili
1-hidroksi-4-metil-6-(2,4,4-trimetilpentil)-2-(1H)-piridon.
6. Upotreba prema jednom ili više zahtjeva od 1 do 5, **naznačena time**, da se kao podloga za izradu pudera upotrebljava modificirani kukuruzni škrob, saharoza, laktoza ili njihova mješavina.
7. Upotreba prema jednom ili više zahtjeva od 1 do 6, **naznačena time**, da se dodatno upotrebljava visoko disperzni silicijev dioksid.
8. Upotreba prema jednom ili više zahtjeva od 1 do 7, **naznačena time**, da se 1-hidroksi-2-piridon formule I upotrebljava količinom od 0,05% do približno 5%, prednosno od 0,1% do 1%.

SAŽETAK

Praškasti pripravci koji sadrže najmanje jedan spoj formule (I)



prikladni su za liječenje čireva na goljenici i dekubitusa.