

P 0 7 0 0 8 2 8

KÖZZETÉTELI PÉLDÁNY

Kivonat

A találmány tárgya tolperizon vagy tolperizon és nem-szteroid gyulladáscsökkentő hatóanyag alkalmazása musculosceletális traumák (sportsérülések, zúzódások, ficamok), derékfájás, hátfájás, reumatoid arthritis, osteoarthritis, spondylitis ankylopoetica kezelésére szolgáló transzdermális gyógyászati készítmény előállítására. Tárgya továbbá a találmánynak a gyógyászati készítmény, amely a hatóanyagokon kívül gélképző makromolekulát, oldószert valamint kívánt esetben további segédanyagként konzisztencia módosító anyagot, penetráció fokozót és kémhatást befolyásoló anyagot vagy ezek keverékét tartalmazza. Tárgya továbbá a találmánynak a gyógyászati készítmény előállítására szolgáló eljárás, továbbá a készítmények adagolására szolgáló, kívánt esetben osztott térfogatú tartály.

Általános címre vonatkozóan

Általános címre vonatkozóan

P 0 7 0 0 8 2 8

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

TOLPERIZONT ÖNMAGÁBAN ÉS KOMBINÁCIÓBAN TARTALMAZÓ TRANSZDERMÁLIS GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK

Bejelentő: Richter Gedeon Nyrt.

ELEKES Otilia	35 %,
TIHANYI Károly	25 %,
HORNOK Katalin	15 %,
KIS VARGA Istvánné	15 %.
VIRÁGH Mária	10 %

Bejelentés napja: 2007. december 20.

A találmány tárgya tolperizon vagy tolperizon és nem-szteroid gyulladáscsökkentő hatóanyag alkalmazása musculosceletális traumák (sportsérülések, zúzódások, ficamok), derékfájás, hátfájás, reumatoid arthritis, osteoarthritis, spondylitis ankylopoetica kezelésére szolgáló transzdermális gyógyászati készítmény előállítására. Tárgya továbbá a találmánynak a gyógyászati készítmény, amely a hatóanyagokon kívül gélképző makromolekulát, oldószert valamint kívánt esetben további segédanyagként konzisztencia módosító anyagot, penetráció fokozót és kémhatást befolyásoló anyagot vagy ezek keverékét tartalmazza. Tárgya továbbá a találmánynak a gyógyászati készítmény előállítására szolgáló eljárás, továbbá a készítmények adagolására szolgáló, kívánt esetben osztott térfogatú tartály.

A mozgásszervi gyulladásos megbetegedések jellemző tüneteinek (gyulladás, ödéma, fájdalom) kialakulásában jelentős szerepe van többek között a megnövekedett prosztaglandin szintézisnek és Na-csatorna expresszióknak is. A klinikai gyakorlatban a tünetek enyhítésére elsődleges választásként a prosztaglandin-szintézist gátló nem-szteroid gyulladáscsökkentőket (NSAID) alkalmaznak lokális terápiában. Az NSAID terápia legnagyobb veszélye a gasztrointesztinális (GI) mellékhatásokban rejlik, melyek incidenciája és mértéke egyenesen arányos a hatóanyag plazmakoncentrációjával. Ezért a lokális NSAID adagolás, mint terápiás megközelítés igen nagy jelentőséggel bír a fokozott rizikót képviselő betegcsoportoknál (idősek, GI kórelőzménnyel rendelkezők). Azonban NSAID-k helyi alkalmazását korlátozza a viszonylag későn jelentkező és rövid ideig tartó fájdalomcsillapító hatás.

A nátriumcsatorna blokkolók fájdalomcsillapító hatása jól ismert, széles körben alkalmazzák gyors hatású lokális anesztetikumként (lidokain, mexiletin, tocainamid). Az 5%-os lidokain gél a neuropátiás fájdalom tüneti kezelésében is hatékonynak bizonyult.

A tolperizon, kémiai nevén 2-metil-1-(4-metilfenil)-3-(1-piperidinil)-1-propanon, központi támadáspontú izomrelaxáns, amelyet több mint 40 éve használnak a klinikai gyakorlatban. Izomrelaxáns tulajdonsága mellett kísérletes és humán adatok bizonyítják a tolperizon fájdalomcsillapító hatását is.

Membránstabilizáló (nátriumcsatorna blokkoló), hatásával a tolperizon gátolja a primer afferens rostok ingerületvezetését, ezáltal a gerincvelői mono-, és polysinaptikus reflexeket. Gátolja továbbá a sinaptikus Ca^{2+} beáramlást, így másodlagos mechanizmusként valószínűleg a transzmitter kiáramlást is. A farmakon magas terápiás hatékonyságát azonban jelentősen rontja az alacsony biohasznosíthatóság, a CYP2D6 és a ketoreduktázoknak tulajdonítható erős „first-pass” metabolizmus.

A tolperizont kedvező mellékhatásprofilja (nem rendelkezik a központi izomrelaxánsokra jellemző szedáló hatással), és biztonságos adagolhatósága (900 mg mennyiség sem okoz jelentős mellékhatásokat) igen vonzóvá teszi a humán terápiában. Annak ellenére, hogy nagyon sok tolperizon tartalmú gyógyszerkészítmény van világszerte forgalomban, transzdermális tolperizon készítményről nincs tudomásunk.

Ennek fő oka a molekula kémiai instabilitása, amely megnehezíti a tolperizon transzdermális készítmények megvalósítását. A tolperizon, mint Mannich-kezon, vizes közegben hidrolitikus bomlást szenvedve piperidinné és vinil-kezonná alakul. Ezt a folyamatot a hőmérséklet, a fény és a hidroxid ionok katalizálják.

A modern klinikai gyakorlatban egyre nagyobb teret hódít a számos előnnyel járó transzdermális gyógyszerbevitel, amely sikerrel alkalmazható a first-pass metabolizmussal rendelkező farmakonok, a szűk terápiás indexű hatóanyagok, valamint a rövid biológiai felezési idejű hatóanyagok adagolására. A szisztémás expozíciót megcélzó transzdermális gyógyszerbevitel esetén a hatóanyagok egyenletesen és folyamatosan jutnak a keringésbe, a gyógyszerhatás a készítmény eltávolításával egyszerűen megszüntethető. Transzdermális gyógyszerbevitellel lehetőség nyílik non-invazív lokális kezelésre is. A transzdermális terápia esetén a célszövetben magas hatóanyag koncentráció érhető el anélkül, hogy a szervezetet hatóanyaggal terhelnék és előidéznék a szisztémás mellékhatásokat. Ez az adagolási mód egyaránt kényelmes a betegnek és az ápoló személynek.

A transzdermális gyógyszerformák között nagy jelentőséggel bíró hagyományos gélrendszerek jelentős mennyiségű vizes oldószert képesek inkorporálni, és ellentétben a szénhidrogén- vagy lipogél-rendszerekkel, nem gátolják a fiziológias bőrfunkciókat és nem zárják el a bőr pórusait. Ezáltal lehetővé teszik a farmakonok bőrön át való hatékony felszívódását. Konzisztenciájuk lágyabb és könnyen kenhetőek. Állományuk és külső megjelenésük tetszetősebb, mint a lipogél-rendszereké. A gélszerkezet kialakulása gyakran lúgos kémhatás mellett, vagy magas hőmérsékleten megy végbe. Az elterjedten használt szintetikus makromolekulák pl. a poliakrilátok, polimetilakrilátok (Carbopol gélek) lúggal való semlegesítést követően gélesednek, amely lehetetlenné teszi a lúgos közegben instabil molekulák formulálását. A félszintetikus makromolekulák (cellulóz származékok) nedvesítését 60-90°C-on vízzel vagy vizes oldószerezrel végzik. Sok esetben az oldószer mellett lágyítószert is alkalmaznak, amely gyakran jelentős mennyiségű vizet tartalmazó egy- vagy többértékű alkohol. A jelentős víztartalom miatt és az előállítási körülményeikből adódóan nem alkalmasak a hidrolitikus bomlásra hajlamos valamint a termodinamikailag instabil molekulák formulálására.

Ilyen géleket ismertet, többek között, a WO 02/089849 számú nemzetközi szabadalmi bejelentés is. A készítményt, amely hatóanyagként helyi érzéstelenítőt, segédanyagként pedig egy olyan nem liposzómás tulajdonságú hordozót, amely egyértékű alkoholt, felszívódást elősegítő anyagot és egy hidrofil vagy hidrofób polimert tartalmaz. Ezek a gélek minden esetben tartalmaznak hozzáadott vizet, így ebben a rendszerben formulált tolperizon egy része gyorsan és biztosan elbomlik.

Az irodalomból ismert olyan készítmény-összetétel is, amelynek fejlesztése során törekedtek ugyan a teljes vízmentesség elérésére, az alkalmazott segédanyagok reziduális víztartalma miatt azonban ez nem valósult meg és ennek hatását figyelmen kívül hagyják. Ilyen készítményt ismertet az US 5,446,070 számú egyesült államokbeli szabadalmi leírás, amelyben a magas hatóanyag tartalom (1-70%) volt a cél. A transzdermális készítmény segédanyagait, egy lágyítót tartalmazó oldószer (amely a leírás példáinak tanulsága szerint többértékű alkohol, a lágyító pedig minden esetben glicerín) és egy magas százalékból (20-34%) jelenlevő bioadhezív poliszacharid származék alkotja. A készítmény formulálása ugyan víz hozzáadása nélkül történik, azonban a találmány szerinti eljárás mégsem alkalmas a tolperizon formulálására, mert nem számol sem a segédanyagok által bevitt reziduális víz, sem pedig a készítés alatt esetlegesen abszorbeált víz hatásával, sőt a készítési eljárás magas hőmérsékletet (50°C -130°C) igényel. Továbbá a vízmentes megnevezés ellenére az egyik példa oldószerként 85% vizet tartalmaz.

Az US 5,719,197 számú egyesült államokbeli szabadalmi leírás szintén víz hozzáadása nélkül, magas hőmérsékleten (100 °C) előállított hordozót véd. A leírás abban különbözik az előzőtől, hogy a készítmény ásványi anyagot is tartalmaz (agyag, bentonit, cinkoxid stb.). Az előbbieken említett okokból kifolyólag ez a rendszer sem alkalmas a tolperizon formulálására.

A gyakorlatban felhasznált segédanyagok reziduális víztartalmának (0,02% alatt), visszaszorítására szerves savakat/vagy bázisokat alkalmaznak. Szerves oldószerekben ezek a savak illetve bázisok nem disszociált formában találhatóak, viszont a megjelenő víz mennyiségével arányosan disszociálnak, biztosítva a környezet savas vagy lúgos karakterét és ebből adódóan a hatóanyag stabilitását. Az alkalmazott α -hidroxisavak (AHA savak például aszkorbinsav, citromsav, tejsav, glikolsav, almasav, borkősav stb.) fokozzák továbbá a szaruréteg hidratációját és a farmakonok penetrációját is.

A 2000/143510 számú japán szabadalmi bejelentés külsőleg alkalmazható kombinációs tolperizon készítményt ír le. A leírás szerint a kombinációban a tolperizonnak penetrációfokozó szerepe van, önálló tolperizon terápiás hatást nem említ. A bejelentésben

szereplő valamennyi gyógyszerforma 40%-ban hozzáadott vizet tartalmaz, ezért a tolperizon fizikai-kémiai tulajdonságait figyelembe véve a készítményeknek nincs gyakorlati relevanciája.

A transzdermális készítmények előállításánál számolnunk kell továbbá a hatóanyag és a segédanyagok között, illetve kombinációs készítmények esetében a hatóanyagok között fellépő inkompatibilitással. Ezek kivédésére a készítményeket osztott tartályokban illetve tubusokban formulálhatók.

Mindezek alapján találmányunk célja egyrészt a tolperizont önmagában illetve NSAID gyulladáscsökkentővel kombinációban tartalmazó készítmények gyulladáscsökkentő és fájdalomcsillapító hatásának vizsgálata, másrészt olyan transzdermális gélrendszer kifejlesztése volt, amelyben a gélváz létrejötte nem igényel hozzáadott vizet, illetve pH- és hőmérséklet- független, így alkalmas a különösen bomlékony tolperizon hatóanyag formulálására.

Kísérleteik során vízmentes gél rendszerekkel foglalkoztunk, amelyek a hagyományos rendszerektől eltérően, hidrofil közegként magas százalékban szerves oldószert tartalmaznak, előállításuk kém- és hőhatástól független. Oldószerként a gyógyszer és kozmetikai iparban elterjedten alkalmazott szerves oldószereket, mint például dimetil-szulfoxid (DMSO), propilénlikol, dietilénlikol-monoetiléter (transcutol), propilénkarbonát, 200-900 Da közötti molekulatömegű polietilénlikol és keverékeiket használtuk. A vízmentes makromolekulás gélrendszer kialakításához félszintetikus és szintetikus makromolekulákat alkalmaztunk, mint például cellulóz származékok (Metolose®, Metocel®, Pharmacoat®) és poliakrilsav származékok (Carbopol®, Pemulen®, Noveon®).

Meglepő módon azt tapasztaltuk, hogy az alkalmazott oldószerek és keverékeik duzzasztó (lágylító) szerként is működtek, főlegessé téve a szokásos lágylítószerek alkalmazását valamint a hordozórendszerek gélszerkezetének kialakulása hőmérséklet és pH változtatás nélkül jött létre.

Vizsgálataink során, meglepő módon azt találtuk, hogy a találmány tárgyát képező gélrendszerekben a tolperizon hőterheléses körülmények között is megfelelő stabilitást mutat. In vivo kísérleteink során azt tapasztaltuk, hogy a tolperizon lokálisan alkalmazva erős fájdalom és gyulladáscsökkentőnek bizonyult a mozgásszervi gyulladásos megbetegedéseket modellező állatkísérleteinkben.

További vizsgálatainkban meglepő módon azt tapasztaltuk, hogy a Na-csatorna blokkoló tolperizon és prosztaglandin szintézis gátló együttes alkalmazása igen hatékonyan, szupra-additív módon csökkentette mind a gyulladást mind pedig a fájdalmat.

Kísérleteink során a lokálisan adagolt tolperizon tartalmú készítmények állatkísérletekben koncentrációfüggő fájdalom és gyulladáscsökkentő hatást mutattak. A 10% tolperizon tartalmú készítmény a forgalomban levő transzdermális propionsav származékokat tartalmazó NSAID készítményekkel, mint 2,5% ketoprofen vagy 5% ibuprofen, bizonyult egyenértékűnek. Azonban a tolperizon mellékhatás profilja egyértelműen kedvezőbb a NSAID molekuláknál.

A tolperizont és NSAID-ot tartalmazó transzdermális készítmények gyors és hosszan fennmaradó intenzív hatást mutattak.

Mindezek alapján találmányunk tárgya tolperizon vagy tolperizon és NSAID gyulladáscsökkentő hatóanyag alkalmazása musculosceletális traumák (sportsérülések, zúzódások, ficamok), derékfájás, hátfájás, reumatoid arthritis, osteoarthritis, spondylitis ankylopoetica kezelésére szolgáló transzdermális gyógyászati készítmény előállítására.

Tárgya továbbá a találmánynak a tolperizont vagy tolperizont és NSAID gyulladáscsökkentő hatóanyagot tartalmazó gyógyászati készítmény, amely a hatóanyagon/hatóanyagokon kívül gélképző makromolekulát, oldószert valamint kívánt esetben további segédanyagként konzisztencia módosító anyagot, penetráció fokozót és kémhatást befolyásoló anyagot vagy ezek keverékét tartalmazza.

A találmány egy előnyös megvalósítási formájában a tolperizon tartalom 2,5 m/m% és 20 m/m%, a NSAID tartalom 2,5 m/m% és 20 m/m% közötti tartományban helyezkedik el.

A találmány egy további előnyös megvalósítási formájában a NSAID gyulladáscsökkentő hatóanyag diclofenac, aceclofenac, naproxen, ibuprofen, indomethacin, piroxicam, flurbiprofen, ketoprofen, acetilszalicilsav, sulindac, niflumin sav, metamizol, benzidamin vagy paracetamol illetve gyógyászatiilag megfelelő sóik.

A találmány egy további előnyös megvalósítási formájában a gélképző makromolekula kolloid szilícium dioxid, cellulóz származék, polioxi-alkilén és származéka, akrilsav polimer vagy ezek keveréke.

A találmány egy további előnyös megvalósítási formájában az oldószer dimetilszulfoxid, dietilén-glikol-monoetiléter, propilénkarbonát, polietilén-glikol, pirrolidon vagy származéka, N-szubsztituált alkil-azacikloalkil-2-on származék, dimetilformamid, acetamid, dipropilén-glikol vagy ezek keveréke.

A találmány egy további előnyös megvalósítási formájában a konzisztencia módosító anyag egy- és többértékű alkohol, 80 és 20 000 Da közötti molekulatömegű polietilén-glikol, polipropilén-glikol vagy ezek keveréke.

A találmány egy további előnyös megvalósítási formájában a penetrációfokozó segédanyag zsírsav, zsírsavészter, polioxiglicerid, N-szubsztituált alkil-azacikloalkil-2-on származék, mentol, terpén, illóolaj, foszfolipid, szulfoxid, aminosav és aminosavszármazék, enzim vagy ezek keveréke.

A találmány egy további előnyös megvalósítási formájában kémhatást befolyásoló anyag α -hidroxisav, dikarbonsav, aromás sav, polihidroxikarbonsav vagy ezek keveréke.

Tárgya továbbá a találmánynak eljárás a gyógyászati készítmény előállítására, amely szerint a hatóanyagot vagy hatóanyagokat és az igény szerint alkalmazott kémhatás módosító anyagot nitrogén áram alatt az oldószerben feloldjuk, a gélképző makromolekulát és a többi igény szerint alkalmazott segédanyagot a hatóanyagot tartalmazó oldószerben diszpergáljuk

Tárgya továbbá a találmánynak a gyógyászati készítmény adagolására alkalmas tartály, amely igény szerint osztott térfogatú.

A találmány tárgyát képező készítmények előnye, hogy stabil gyógyszerkészítmény állíthatók elő a hidrolízisre hajlamos tolperizon hatóanyaggal és gyógyászati szempontból elfogadható sóival. A vízmentes hordozórendszerek lehetővé teszik az eltérő fiziko-kémiai tulajdonságokkal rendelkező tolperizon és NSAID -ok molekulák együttes formulálását. A vízmentes hordozó rendszerben a tolperizon önmagában és kombinációban is stabil marad. A készítmények további előnye, hogy mikrobiológiai tartósításuk egyszerűbb a víztartalmú készítményekénél, hiszen a magas szerves oldószer tartalom nem kedvez a mikrobák növekedésének. Ez azért fontos, mert a vizes rendszereknél alkalmazott tartósítószeres allergizálhatnak, valamint nagyobb koncentrációban akár toxikusak is lehetnek. Mindezekben felül a találmány szerinti gyógyszerkészítmények esztétikusak és vízzel lemoshatóak.

Kísérleteink során az alábbi vizsgálati módszereket alkalmaztuk:

A kémiai stabilitás vizsgálatánál kétféle meghatározást végeztünk:

a.) az 1. kiviteli példa szerint formulált készítmény bomlékonyságát vizsgáltuk és hasonlítottuk össze az azonos tolperizon tartalmú, azonban DMSO helyett vizet tartalmazó készítménnyel szobahőmérsékleten (25 °C) és 40 °C-on 70% relatív páratartalom (RH) alatt tárolt készítmények esetében. A gélek kémiai stabilitását a tolperizon piperidin bomlástermékének fotometriás meghatározásával jellemeztük. A hatóanyag extrakcióját kloroformmal végeztük, a piperidin optikai denzitását 1,2 naftokinon-4-szulfonsavval való reagáltatás után 465nm hullámhosszon Hitachi U-3300 spektrofotométerrel mértük. A módszer 10µg és 200µg piperidin mennyiség között lineáris ($R=0,9943$). A bomlástermék mennyiségét a kiindulási tolperizon tartalom százalékában fejeztük ki.

A szobahőmérsékleten (25 °C) egy hónapig tárolt tolperizon vízmentes gélben 0,6%, míg a vizes gélben 1,2% bomlástermék mérhető. A 40 °C és 70% RH-on egy hónapig tárolt vízmentes tolperizon gélben 0,94% toplerison bomlott el, míg vizes gélben közel tízszerese, 8,9%. (1. táblázat)

1. táblázat

Összetétel		Piperidin (tolperizon %) szobahőmérséklet	Piperidin (tolperizon %) 40 °C/70% RH
		1 hónap	1 hónap
Tolperizon HCl	5%	0.6	0.94
Metolose 60SH -4000	1,3 %		
Citromsav	3%		
<u>DMSO</u>	70,7%		
Propilenglikol	20 %	1.2	8.9
Tolperizon HCl	5%		
Metolose 60SH -4000	1,3 %		
Citromsav	3%		
<u>Desztillált víz</u>	70,7%		
Propilenglikol	20 %		

b.) a tolperizon bomlékonyságát a vinil-ke-ton bomlástermék folyadék kromatográfiás meghatározásával is vizsgáltuk 50 °C-on 70% relatív páratartalom (RH) alatt tárolt készítmények esetében. Az 2,5%, 5% illetve 15% tolperizon tartalmú gélek (20., 21., 22. kiviteli példák) kémiai stabilitását jellemeztük az alábbi mérési paraméterek alkalmazásával.:

Oszlop: Symmetry C8 3,5um, 4,6x75mm

Eluens: "A" Puffer 25mM KH₂PO₄ pH=3,0

"B" MeOH

Gradiens: 0 perc 60% "A", 20perc 10% "A", 21perc 60% "A", 25perc 60% "A"

Oldószer: puffer: AcN=70:30

Áramlás: 1ml/perc

Detektálás: 220nm és 260nm UV

Oszlophőmérséklet: 35 °C

Mintatér: 4°C

A bomlástermék (vinil-ke-ton) mennyiségét a kiindulási tolperizon tartalom százalékában fejeztük ki. A vizsgált gélrendszereket polietilén/alumínium/polietilén laminált tubusokban terheltük 50 °C-on majd vizsgáltuk a vinil-ke-ton mennyiségének időbeli változását (0 idő, 2 nap, 5 nap, 7 nap).

Az eredmények alapján meglepő, hogy a vizsgált összetételekben a hőérzékeny tolperizon bomlása magas hőmérsékleten sem haladta meg a 0,5%-ot, annak ellenére, hogy a hatóanyag a kémiai reakciók szempontjából kritikusabb, oldott formában van jelen a gélkészítményekben. (2. táblázat)

2. táblázat

Tárolási idő (nap) 50°C-on	Vinil-ke-ton (%)			
	0 idő	2 nap	5 nap	7 nap
20. példa	0	0	0,197	0,220
21. példa	0	0	0,182	0,239
22. példa	0	0,153	0,346	0,464

A találmány szerint előállított gyógyszerhordozó rendszerek részletes leírása előtt megjegyezzük, hogy találmányunkat, hacsak ettől eltérően nem jelezzük, nem korlátozzuk az alábbiakban felsoroltakra.

A találmány szerint előállított készítmények egy vagy több hatóanyagot tartalmazhatnak.

A készítmények tartalmazhatnak tolperizont, eperizont, silperizont és ezek sóit. A kombinációs készítmények ezen felül tartalmazhatnak még egy vagy több fenil-ecetsav, antranilsav, indol-propionsav, pirazon-, benzotiazin-, szulfonamid vagy más szerkezeti csoportba tartozó NSAID molekulát. A teljesség igénye nélkül az NSAID molekula lehet acetilszalicilsav, benzidamin, diclofenac, aceclofenac, naproxen, ibuprofen, indomethacin, piroxicam, flurbiprofen, ketoprofen, acetilszalicilsav, sulindac, niflumin sav, metamizol, paracetamol.

Gélképzőként mikrokristályos cellulóz, metil-cellulóz, karboxi-metil-cellulóz, cellulóz-éter, karboxi-metil-cellulóz-nátrium, hidroxipropil-metil-cellulóz-éter (Pharmacoat[®], Hypromellose[®], Metolose[®]), hidroxietil-cellulóz, nátrium-karboxi-metil-cellulóz, egy trimetil-ammónium-csoporttal szubsztituált epoxiddal reagáltatott hidroxietil-cellulóz polimer kvaterner ammóniumsója, koloid szilícium dioxid, karboxi-vinil-polimer: akrilsav polimer (Carbopol[®], Pemulen[®], Noveon[®]), alkalmazhatók.

Oldószerként DMSO, transcitol, propilénkarbonát, különböző molekulatömegű polietilén-glikol (PEG), propilén-glikol, 2-pirrolidon, N-(2-hidroxietil)-pirrolidon, N-metil-

pirrolidon, 1-dodecil-aza-cikloheptán-2-on és más N-szubsztituált alkil-azacikloalkil-2-on származék (azonok), dimetilformamid, acetamid, dipropilén-glikol illetve ezek keveréke alkalmazható.

Egyéb adjuvánsként, mint konzisztencia módosító, oldódás- és penetrációfokozó, használhatunk egyértékű alkoholt, így 2–22 szénatomos alkoholt, például etanolt, propanolt, izopropanolt, butanolt, hexanolt, cetilalkoholt, sztearilalkoholt, két- vagy többértékű, 2–22 szénatomos alkoholt, így propilén-glikolt, glicerint, hexán-triolt, például 1,2,6-hexán-triolt, szorbitot, 1,3-bután-diolt, 2,3-bután-diolt, polietilén-glikolt és polipropilén-glikolt, amelyeknek a molekulatömege 100 és 20 000 DA közötti.

Penetrációfokozóként etanol, benzilalkohol, izopropil-alkohol, propilén-glikol, glicerint, 2-pyrrolidon, N-(2-hidroxi-etil)-pirrolidon, N-metil-pirrolidon, 1-dodecil-aza-cikloheptán-2-on és más N-szubsztituált alkil-azacikloalkil-2-on származékok, dimetilformamid, acetamid, dipropilén-glikol, mentol, transcitol, DMSO, oleinsav, Tween® 20, Vitamin E TPGS 1000, propilén-glikol-monolaurát (Lauroglycol™ 90), propilén-glikol-monokaprilát (Capryol™ 90), polioxigliceridek (Labrasol®), Chremophor® RH40 és ezek keveréke alkalmazható.

Kémhatást befolyásoló anyagokként felhasználható bármilyen folyékony vagy szilárd, fiziológiásan elfogadható szerves sav és annak megfelelő sója például az adipinsav, almasav, aszkorbinsav, benzoésav, borkősav, borostyánkősav, citromsav, fumársav, ftálsav, glikolsav, maleinsav, oxálsav, propionsav, szebacinsav, szalicilsav, tejsav, polihidroxi-karbonsav.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények segédanyagaiból, vagy az alkalmazott készülékek felületéről származó fémszennyezéseinek komplexálására általában etilén-diamin-tetraecetsavat (EDTA) vagy annak valamely sóját adják. Kívánt esetben, 0,01–0,1 tömeg%-ban, ezt is hozzáadhatjuk a találmány szerinti készítményhez.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények tartósítására bármilyen szokásos tartósítószerrel használhatunk körülbelül 0,01-0,5 tömegszázalékban. Így a p-hidroxi-benzoésav metil-, etil-, propil- és butilészterét, propil-gallátot, szorbinsavat vagy annak nátrium- és káliumsóját, propionsavat vagy annak kalcium- vagy nátriumsóját, bronopolt (2-bróm-2-nitro-propán-1,3-diolt) és szalicil-anilidet, így dibrómszalicil-anilidet, tribrómszalicil-anilidet (Cinaryl-t), 1-(3-klór-allil)-3,5,7-triaza-1-azanid-adamantán-klorid cisz izomerje (Dowicil), hexaklór-fenolt, nátrium-benzoátot, citromsavat, EDTA alkálifém- és alkáliföldfém-sóját, butil-hidroxi-anizolt, butil-hidroxi-toluolt, fenolos vegyületet, így klór- vagy bróm-krezolt, klór és bróm-oxilenolt, kvaterner ammónium-vegyületet, így benzalkónium-kloridot, aromás alkoholt, így fenil-etil-alkoholt, benzilalkoholt, klór-butanolt, kinolinszármazékot, így jódklór-hidroxi-kinolint.

A találmány szerinti készítmények tartalmazhatnak levegőt vagy valamilyen más, gyógyászati/kozmetikailag elfogadható gázt, amely az ilyen készítmény folyékony fázisában van emulgeálva, habképzés céljából.

A találmány szerinti transzdermálisan adagolható, a kívánt lokális vagy szisztémás terápiás hatás biztosítására alkalmas készítmények bármilyen megfelelő alakban elkészíthetők, így oldatok, szuszpenziók, emulziók, átlátszó vagy opak gélek, transzdermális terápiás rendszerek (TTS), félszilárd rendszerek, beleértve a kenőcsöket, pasztákat, krémeket, félszilárd, szilárd belső fázisú emulziókat, félszilárd, folyékony belső fázisú emulziókat, géleket és kemény habokat.

A találmány szerinti készítmények alkalmazásakor bármilyen alkalmas adagolási egység használható. Azonban a szerves oldószer tartalomra tekintettel, kerülendő a készítmények fémtartályokkal való közvetlen érintkezése. A készítmények megfelelő minőségű üveg, műanyag vagy műanyaggal borított fém tartályba tölthetők, igény szerint osztott tartályok illetve tubusok is alkalmazhatók.

A találmányt az alábbi példákon mutatjuk be, anélkül hogy erre korlátoznánk.

A találmány szerinti készítmények előállításához 500 fordulat/perc sebességen Velp Arex típusú mágneses keverőn szobahőmérsékleten, nitrogén áram alatt a tolperizont vagy a tolperizont és az NSAID hatóanyagokat, valamint a szerves savat teljes feloldódásig keverjük az oldószerben. A gélképző makromolekulát IKA RW 20 DZM típusú négyszárnyú lapátoskeverővel 60 fordulat/perc sebességgel a hatóanyagot tartalmazó oldószer felében diszpergáljuk, majd duzzadni hagyjuk. Több mint 12 óra elteltével a duzzadást teljesnek tekinthetjük. Pár perces homogenizálás után a hatóanyagot/anyagokat tartalmazó oldószer maradékát állandó keverés mellett több egyenlő részben a megduzzadt gélhez adagoljuk. A további segédanyagokat (tartósítószer, illatanyagok, stb.) az oldószer másik felében oldjuk fel. A teljes homogenizáláshoz a keverést még további 30 percig 100 fordulat/perc fordulatszámon folytatjuk. A fentiekben felsorolt alkotórészek hozzáadásának sorrendje nem cserélhető fel. Az előállított gél áttetsző, jól kenhető, nem hagy foltot és vízzel könnyedén eltávolítható.

A közölt példákban m/m %-ban találhatók az összetételek.

1. példa

Tolperizon HCl	5%
Metolose 60SH -4000	1,3 %
Citromsav	3%
DMSO	70,7%
Propilénlikol	20 %

2. példa

Tolperizon HCl	2,5 %
Metolose 60SH -4000	1,3 %
Citromsav	3%
DMSO	73,2%
Propilénlikol	20 %

3. Példa

Tolperizon HCl	10%
Metolose 60SH -4000	1,3 %
Borkősav	3%
DMSO	65,7%
Propilénlikol	20%

4. példa

Tolperizon HCl	5%
Ibuprofen	5%
Metolose 60SH -4000	1,3 %
Citromsav	3%
DMSO	65,7%
Propilénlikol	20 %

5. példa

Tolperizon HCl	10%
Pharmacoat 606	9%
Citromsav	3%
Transcutol:DMSO 1:3,4	78%

6. példa

Tolperizon HCl	2,5%
Ibuprofen	2,5%
Pharmacoat 606	7,5%
Aszkorbinsav	2%
Transcutol:DMSO 1:3,4	65,5%
Propilénlikol	20%

7. példa

Tolperizon HCl	5 %
Carbopol 980	1,65 %
Aszkorbinsav	2%
Chremofoor RH40	20 %
Propilénlikol	71,35 %

8. példa

Tolperizon HCl	10%
Metolose 60SH -4000	1,5%
DMSO	63,5%
Borkósav	5%
Propilénlikol	20%

9. példa

Tolperizon HCl	5%
Carbopol 980	2,1%
TPGS	20 %
Borkósav	5%
Propilénlikol	67,9%

10. példa

Tolperizon HCl	5%
Carbopol 980	2%
Ibuprofen	5%
Borkósav	3%
DMSO	63,95%
Propilénlikol	21,05%

11. példa

Tolperizon HCl	5%
Ketoprofen	5%
Metolose 60SH -4000	2%
Aszkorbinsav	5%
DMSO	63%
Propilénlikol	20%

12. példa

Tolperizon HCl	5%
Benzidamin	5%
Metolose 90SH -100	8 %
Borkósav	2%
DMSO	60 %
Propilénlikol	20 %

13. példa

Tolperizon HCl	10%
Carbopol 980	2 %
Aszkorbinsav	3%
DMSO :Transectol 1:3,4	30 %
Propilénlikol	55%

14. példa	
Tolperizon HCl	5%
Metamizol	5%
Carbopol 980	2 %
Aszkorbinsav	1%
DMSO	47%
Propilénglikol	40%

15. példa	
Tolperizon HCl	2,5%
Diclofenac Na	1%
Carbopol 980	2,3%
Citromsav	2%
DMSO :Transcutol 1:3,4	72,2%
Propilénglikol	20%

16. példa	
Tolperizon HCl	2,5%
Nifluminsav	2,5%
Carbopol 980	3%
Citromsav	1%
DMSO:Transcutol 1:3,4	73%
Propilénglikol	18%

17. példa	
Tolperizon HCl	5%
Paracetamol	2,5%
Carbopol 980	3%
Aszkorbinsav	0,5%
Transcutol:DMSO 1:3,4	89%

18. példa	
Tolperizon HCl	17,25%
Carbopol 980	2%
Aszkorbinsav	3%
Propilénglikol	77,75%

19. példa	
Tolperizon	2,5%
Aceclofenac	2,5%
Carbopol 980	2%
DMSO	58%
Propilénglikol	35%

20. példa	
Tolperizon	2,5%
Borkősav	3%
Carbopol 980	2%
Propilénglikol	92,5%

21. példa	
Tolperizon	5%
Borkősav	3%
Carbopol 980	2%
Propilénlikol	90%

22. példa	
Tolperizon	15%
Borkősav	3%
Carbopol 980	2%
Propilénlikol	80%

23. példa	
Tolperizon	7,5 %
Flurbiprofen	7,5%
Borkősav	3%
Carbopol 980	2%
Propilénlikol	80 %

24. példa	
Tolperizon	7,5%
Acetilszalícilsav	7,5%
Aszkorbinsav	3%
Carbopol 980	2%
Propilénlikol	80%

A tolperizont illetve tolperizont és NSAID gyulladáscsökkentő hatóanyagot tartalmazó készítmények farmakodinámiás hatását az alábbiakban leírt farmakológiai módszerekkel vizsgáltuk. A vizsgálatok során 28-33 g-os NMRI hím egereket és 220-250 g-os hím Vistar patkányokat használtunk. A vizsgálatba bevont állatok száma a vizsgálatához tartozó ábráról olvasható le.

1. Gyulladáscsökkentő (ödémagátló) hatás vizsgálata szub-akut egér fájdalom modellen (1. ábrák)

A gyulladást 24 órával a kezelés előtt a talpba injektált elölt Mycobaktériummal (CFA) váltottuk ki. A vizsgált készítményeket az ödémás lábfejre kentük. A lábfej ödéma csökkenése, amely a lábfej térfogatának mérésével követtünk, mutatta a gyulladás csökkentésének mértékét. A 2,5 - 10% tolperizont tartalmazó mono-gélek (1. 2. és 3. kiviteli példa) jelentős lokális gyulladáscsökkentő (1. A ábra) hatással rendelkeznek. Az 5% tolperizon gél gyulladáscsökkentő hatását a 3%-ban hozzáadott AHA-savak potenciózták (1. B ábra).

2. Gyulladásos fájdalom csökkenésének és a gyulladt ízület funkcionális kapacitása javulásának vizsgálata a humán monoarthritis megbetegedés tüneteit jól modellező szub-krónikus gyulladásos patkány modellen. (2. ábra)

A gyulladást kiváltó ágenst (CFA) 72 órával a mérés előtt injektáltunk az állatok térdízületébe. A CFA térdízület ödémát és erős fájdalmat okoz, minek következtében az állat nem nehezedik rá a kezelt lábra. A gyulladásos fájdalom mértékének a csökkenését és egyben gyulladt ízület funkcionális kapacitásának javulását az állat gyulladt lábra való ránehezedésének növekedése, vagyis a funkció kiesés mértékének csökkenése mutatja. A 2,5-10% tolperizont tartalmazó mono-gélek (1., 2. és 3. kiviteli példa) fájdalomcsillapító hatását a 2. ábra szemlélteti.

3. Tolperizon és ibuprofen tartalmú kombinációs gélek hatásvizsgálata szub-akut egér fájdalom (3. A és 4. A ábrák) valamint szub-krónikus gyulladásos patkány modellen (3. B és 4. B ábrák)

Kombinációban a tolperizont 2,5%, 5%-ban, az ibuprofent 2,5%, 5%, 10%-ban vizsgáltuk. A hatóanyagarányok 1:1; 1:2; 2:1 voltak. Mindkét modellben az 5% tolperizont + 5% ibuprofent és 3% citromsavat tartalmazó kombináció (4. kiviteli példa) bizonyult a leghatékonyabbnak (4. ábra). A korán megnyilvánuló ödémagátló hatás három órán át tartott. A kombináció gyorsan, 15 perccel a kezelés után jelentkező, és tartós, 5 órás fájdalomcsillapító hatást biztosított. A kezelés után fél órával a fájdalom teljesen megszűnt, a gyulladt láb funkciója 100%-ban visszaállt. A kombináció erőteljes gyulladáscsökkentő és fájdalomcsillapító hatása a hatóanyagok hatáspotenciározódásának eredménye (4. ábra).

4. A forgalomban lévő fájdalomcsillapító készítményekkel való összehasonlító vizsgálatok szub-akut egér fájdalom (5 A. és 6. A ábrák) valamint szub-krónikus gyulladásos patkány modellen (5. B és 6. B ábrák)

A készítmények hatását összehasonlítottuk a forgalomban levő lokális NSAID tartalmú készítményekkel, mint Fastum gél (2,5% ketoprofen; Berlin-Chemie/Menarini group) és Voltaren Emulgel (1% diclofenac; Novartis/Consumer Health).

A 5. A ábrán jól látszik, hogy az 5% tolperizon, 5% ibuprofen, 3% citromsav tartalmú készítmény (4. kiviteli példa) gyulladáscsökkentő hatása hasonló erősségű, de elnyújtottabb, mint a Fastum (2,5% ketoprofen) vagy Voltaren emulgél (1% diclofenac) hatása. Azonban

fájdalomcsillapító hatása sokkal erősebb, és a hatástartamot tekintve is előnyösebb, mint a vizsgált forgalomban levő készítményeké (5. B ábra).

Az 5% tolperison, 5% ibuprofen, 3% citromsav kombinációs gél gyorsan beálló és hosszan fenntartott fájdalomcsillapító hatást biztosított. Már 15 perccel a kezelést követően és öt órán át hatékonyan csillapította a fájdalmat. A készítmény a kezelés után fél órával teljesen megszüntette a fájdalmat.

A Fastum gél fájdalomcsillapító hatása csak három órával a kezelés után jelentkezett és kb. három órát tartott. A nem túl erős maximális hatás (48%) négy óra múlva volt mérhető. A Voltaren emulgél esetében a hatás 30 percnél jelentkezett és három órán át tartott. A 68%-os maximális hatás egy óra elteltével volt mérhető.

A 10%-os tolperizon gél gyulladáscsökkentő és fájdalomcsillapító hatása hasonló a Fastum géléhez, azonban a fájdalomcsillapító hatás gyorsabban beállt és tartósabbnak bizonyult (6. ábra).

Szabadalmi igénypontok

1. Tolperizon vagy tolperizon és nem szteroid gyulladáscsökkentő hatóanyag alkalmazása musculosceletális traumák (sportsérülések, zúzódások, ficamok), derékfájás, hátfájás, reumatoid arthritis, osteoarthritis, spondylitis ankylopoetica kezelésére szolgáló transzdermális gyógyászati készítmény előállítására.
2. Tolperizont vagy tolperizont és nem szteroid gyulladáscsökkentő tartalmazó gyógyászati készítmény, amely a hatóanyagon/hatóanyagokon kívül gélképző makromolekulát, oldószert valamint kívánt esetben további segédanyagként konzisztencia módosító anyagot, penetráció fokozót és kémhatást befolyásoló anyagot vagy ezek keverékét tartalmazza.
3. A 2. igénypont szerinti gyógyászati készítmény azzal jellemezve, hogy a tolperizon tartalom 2,5 m/m% és 20 m/m% közötti tartományban helyezkedik el.
4. Az 3. igénypont szerinti gyógyászati készítmény azzal jellemezve, hogy a nem szteroid tartalom 2,5 m/m% és 20 m/m% közötti tartományban helyezkedik el.
5. A 2. igénypont szerinti gyógyászati készítmény azzal jellemezve, hogy a nem szteroid gyulladáscsökkentő hatóanyag diclofenac, aceclofenac, naproxen, ibuprofen, indomethacin, piroxicam, flurbiprofen, ketoprofen, acetilszalicilsav, sulindac, nifluminsav, metamizol, benzidamin vagy paracetamol illetve gyógyászatilag megfelelő sóik.
6. Az 5. igénypont szerinti gyógyászati készítmény azzal jellemezve, hogy a nem szteroid gyulladáscsökkentő ibuprofen, ketoprofen, metamizol, diclofenac, nifluminsav, paracetamol, benzidamin, flurbiprofen, acetilszalicilsav vagy aceclofenac illetve gyógyászatilag megfelelő sóik.
7. A 2. igénypont szerinti gyógyászati készítmény azzal jellemezve, hogy a gélképző makromolekula kolloid szilícium dioxid, cellulóz származék, polioxi-alkilén és származéka, akrilsav polimer vagy ezek keveréke.
8. A 7. igénypont szerinti gyógyászati készítmény azzal jellemezve, hogy a gélképző makromolekula hidroxil-propil-metil-cellulóz-éter illetve poliakrilsav származék.
9. A 2. igénypont szerinti gyógyászati készítmény azzal jellemezve, hogy az oldószer dimetilszulfoxid, dietilén-glikol-monoetiléter, propilén-karbonát, polietilén-glikol, pirrolidon vagy származéka, N-szubsztituált alkil-azacikloalkil-2-on származék, dimetilformamid, acetamid, dipropilén-glikol vagy ezek keveréke.

10. A 9. igénypont szerinti gyógyászati készítmény azzal jellemezve, hogy az alkalmazott oldószer dimetil-szulfoxid, propilén-glikol, dietilén-glikol-monoetiléter vagy ezek keveréke.
11. A 2. igénypont szerinti gyógyászati készítmény azzal jellemezve, hogy a konzisztencia módosító anyag egy- és többértékű alkohol, 80 és 20 000 Da közötti molekulatömegű polietilén-glikol, polipropilén-glikol vagy ezek keveréke.
12. A 11. igénypont szerinti gyógyászati készítmény azzal jellemezve, hogy a konzisztencia módosító anyag propilén-glikol vagy polietilén-glikol.
13. A 2. igénypont szerinti gyógyászati készítmény azzal jellemezve, hogy a penetrációfokozó segédanyag zsírsav, zsírsavészter, polioxiglicerid, N-szubsztituált alkil-azacikloalkil-2-on származék, mentol, terpén, illóolaj, foszfolipid, szulfoxid, aminosav és aminosavszármazék, enzim vagy ezek keveréke.
14. A 13. igénypont bármelyike szerinti gyógyászati készítmény azzal jellemezve, hogy a penetráció fokozó polietilén-glikol-zsíralkohol-étert.
15. A 2. igénypont szerinti gyógyászati készítmény azzal jellemezve, hogy a kémhatást befolyásoló anyag α -hidroxisav, dikarbonsav, aromás sav, polihidroxikarbonsav vagy ezek keveréke.
16. A 16. igénypont szerinti gyógyászati készítmény azzal jellemezve, hogy a kémhatást befolyásoló anyag aszkorbinsav, citromsav, vagy borkősav.
17. Eljárás a 2. igénypont szerinti gyógyászati készítmény előállítására, azzal jellemezve, hogy a hatóanyagot vagy hatóanyagokat és az igény szerint alkalmazott kémhatás módosító anyagot nitrogén áram alatt az oldószerben feloldjuk, a gélképző makromolekulát és a többi igény szerint alkalmazott segédanyagot a hatóanyagot tartalmazó oldószerben diszpergáljuk
18. A 2. igénypont szerinti készítmény adagolására alkalmas tartály, amely igény szerint osztott térfogatú.

+ 2 l c₂h₅ r c₂h₅ z

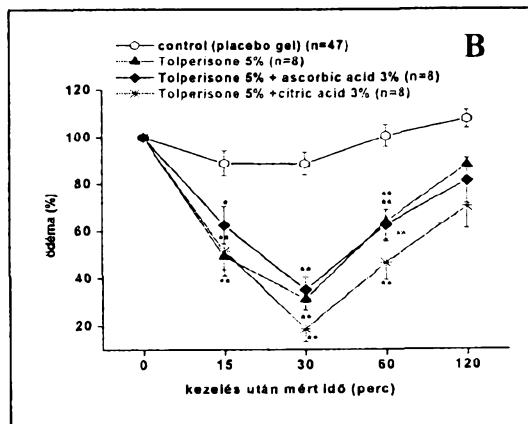
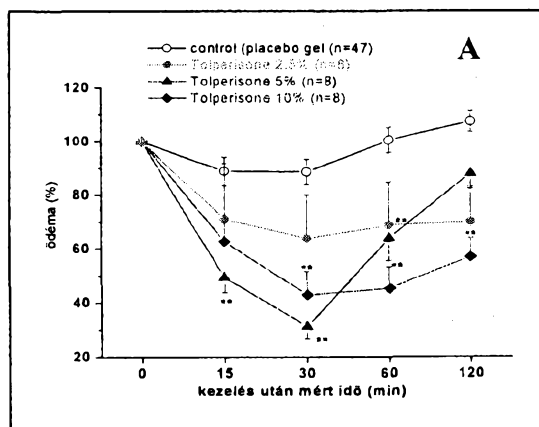
J

P0700828

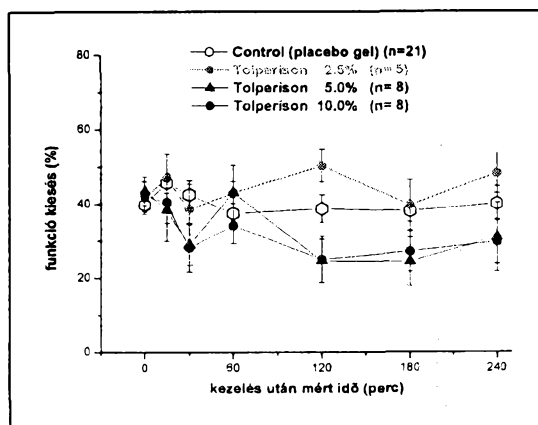
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

2/1

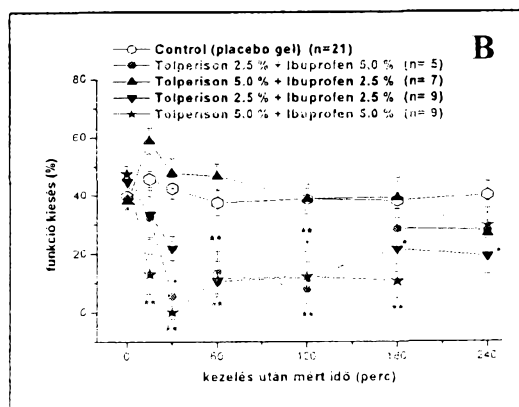
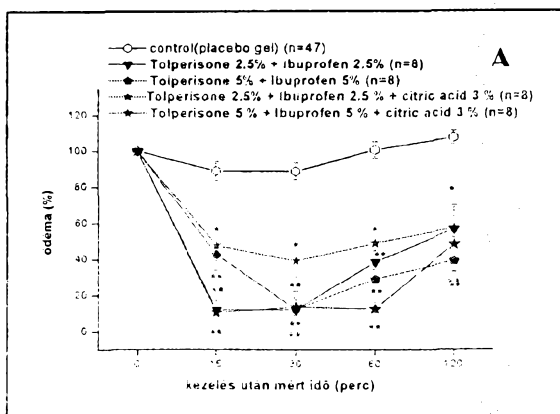
1. ábra



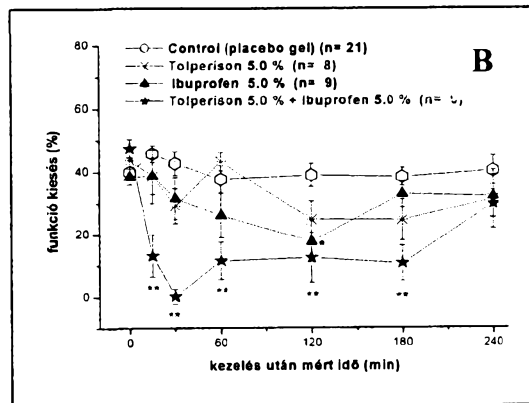
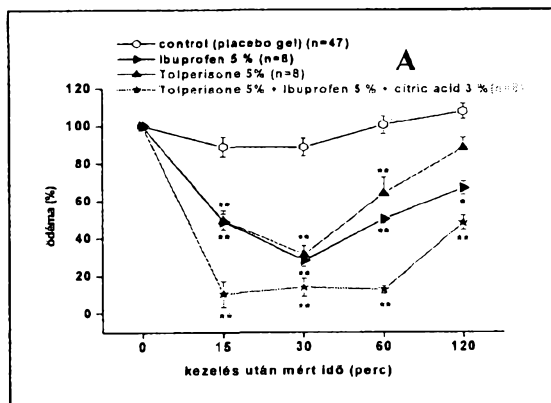
2. ábra



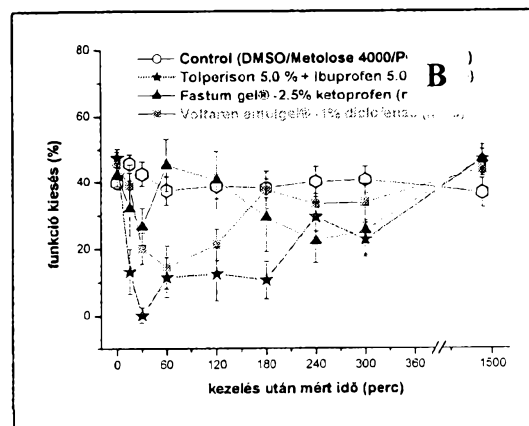
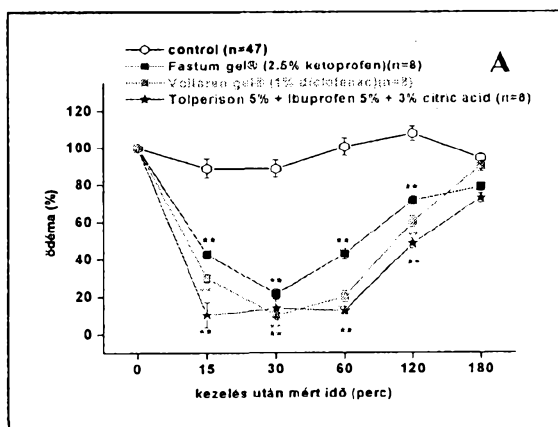
3. ábra



4. ábra



5. ábra



6 ábra

