

471/96

KÖZZÉTÉTEL  
PELDANY

000000

7-32

Migrénellenes gyógyászati készítmény és berendezés  
iontoforézissel végzett kezeléshez

KIVONAT

A találmány tárgyát iontophorezissel végzett gyógyszer-kezeléshez alkalmas berendezés képezi.

A találmány szerinti berendezés hatóanyagként valamely (I) általános képletű vegyületet, gyógyászatilag megfelelő savaddíciós sóját vagy sztereoizomerjét tartalmazza, ahol a képletben

R<sup>1</sup> jelentése hidrogénatom vagy 1 - 6 szénatomos alkilcsoport;

R<sup>2</sup> jelentése hidrogénatom, 1 - 6 szénatomos alkil-, 3 - 6 szénatomos alkenil- vagy 3 - 6 szénatomos alkinilcsoport;

R<sup>3</sup> jelentése hidrogénatom vagy 1 - 6 szénatomos alkilcsoport; vagy

R<sup>2</sup> és R<sup>3</sup> együttes jelentése egy -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- általános képletű kétértékű csoport, amelyben m értéke 4 vagy 5, vagy

R<sup>1</sup> és R<sup>2</sup> együttes jelentése egy -CH=CH- vagy -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- képletű csoport, ahol a képletben n értéke 2, 3 vagy 4, vagy

R<sup>3</sup> jelentése egy vegyértékkötés, amikor R<sup>1</sup> és R<sup>2</sup> együttes jelentése -CH=CH-CH= képletű kétértékű csoport;

R<sup>4</sup> és R<sup>5</sup> jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1 - 6 szénatomos alkilcsoport;

Alk<sup>1</sup> jelentése 1 - 3 szénatomos kétértékű alkándiil-csoport;

Alk<sup>2</sup> jelentése 2 - 15 szénatomos kétértékű alkándiil-csoport;

és

$R^6$  és  $R^7$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, 1 - 6 szénatomos alkil-, 3 - 6 szénatomos alkenil-, 3 - 6 szénatomos alkinil-, hidroxil-, 1 - 6 szénatomos alkoxi- vagy cianocsoport.

A találmány tárgyát képezi ezen kívül az iontoforézissel végzett kezeléshez alkalmazható gyógyászati készítmény is, amely mintegy 1 mg/ml - 50 mg/ml koncentrációban valamely (I) általános képletű vegyületet tartalmaz.

3.4.2. (I)

§-5



Képviselő:

Danubia Szabadalmi és

Védjegy Iroda Kft.

Budapest

**Migrénellenes gyógyászati készítmény és berendezés  
iontoforézissel végzett kezeléshez**

**JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., Beerse, BE**

Feltalálók:

MESENS Jean Louis,

Wechelderzande,

VAN REET Gustaaf,

Kasterlee,

DE BEUKELAAR, Frank Maria Jozef,

Beerse,

Belgium

A nemzetközi bejelentés napja: 1994. 08. 19.

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP94/02764

Elsőbbsége: 1993. 08. 27. (93202523.2) EP

A nemzetközi közzététel száma: WO 95/05815

Aktaszám: 83120-3689-TF/KmO

A találmány tárgyát iontoforézissel végzett gyógyszerkezeléshez alkalmas berendezés képezi, amelynek segítségével a kezelt beteget, leggyakrabban migrénes betegeket, valamely (I) általános képletű vegyülettel, gyógyászatilag megfelelő sóival vagy sztereoizomerjeivel kezeljük. A találmány tárgyához tartoznak az (I) általános képletű vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények is, amelyeket az iontoforézishez alkalmazott berendezésben használunk fel.

Általában az elfogadott vélemény az, hogy a gyógyszerek beadásának legkényelmesebb útja az orális út, azonban az orális kezelés migrénellenes gyógyszerek esetében problémákat okozhat, amennyiben migrénes rohamban szenvedő beteget kívánunk ily módon kezelni. A migrénes betegek gyakran hányingert éreznek, amit nem egyszer heves hányás követ, ami akadályozza a migrénellenes gyógyszer orális beadását. A migrénellenes gyógyszerek orális beadását akadályozhatja az is, hogy ezek a gyógyszerek a gyomor savas közegével, valamint a gasztrointesztinális traktus számos enzimének az emésztést elősegítő tevékenységével szemben érzékenységet mutatnak. Az orális beadás további hátránya, hogy ezen gyógyszerek kedvezőtlen felszívódást mutatnak a gasztroparesis és a vegyületnek a májban történő kiválasztása következtében (elsőként a májon történő áthaladás miatt), amikor a vegyület a májban olyan metabolittá alakul át, amely könnyen kiválasztódik. A hagyományos kezelési módok mellett a migrénrohamok hatásos kezelése érdekében lényeges, hogy a gyógyszer a beadást követően azonnal vagy leg-

alábbis igen hamar fejtsse ki hatását, és ez a hatás elég hosszantartó legyen. Így a migrénellenes gyógyszer beadásának célszerű útja lehet a gyógyszernek a véráramba történő közvetlen bejuttatása. Kézenfekvő megoldás a gyógyszer oldatát injekció formájában, intravénásan vagy szubkután beadni. Azonban az ezt követő fájdalom, a fertőzés veszélye, az önkezelés komplex művelete és a paciensek rossz tűrőképessége a parenterális beadást nemkívánatossá teszi.

A transzdermális beadás egy kedvező alternatívát nyújt, minthogy: (a) ily módon a gasztrointesztinális lebomlás és a májon elsőként történő áthaladás következményei elkerülhetők; (b) lehetővé teszi a szabályozott és/vagy késleltetett gyógyszer leadást; (c) lehetővé teszi, hogy a paciens önmagát kezelje, kedvezően hat a tűrőképességre, minthogy egy transzdermális készítményt könnyű felvinni vagy eltávolítani.

A hagyományos transzdermális gyógyszer beadási módszerek azon alapulnak, hogy diffúzió révén a gyógyszerek a bőrbe hatolnak a legkülső epidermis rétegen, így a stratum corneum-on keresztül. Azonban ezen stratum corneum kiváló gátló tulajdonságai következtében csekély azon hatóanyagok száma, amelyek ily módon beadhatók. Ezért valamilyen segédeszköz igénybevétele nélkül nehezen érhető el egy gyógyászatilag hatásos koncentráció szint. Egyik megoldás szerint a gyógyszerleadás megkönnyíthető elektrokinetikai beavatkozással, közelebbről, iontoforézist alkalmazva. Az iontoforézis módszerének elve az, hogy ionizált (vagy poláros) gyógyszer molekulák bejuttathatók a bőrbe, amennyiben

a bőrön megfelelő elektromos potenciált alkalmazunk. Az iontoforézis kizárólag az elektromigrációval áll összefüggésben, vagyis az ionizált gyógyszer molekulák az elektromos erőterén keresztül elmozdulnak, vagy pedig együttesen elektromigráció és elektrooszmózis kombinált hatása lép fel. Az elektrooszmózis egy gyógyszer tartalmú folyékony oldatnak transzdermális áramlását jelenti, amely elektromos erőter hatására lép fel.

A feladat megoldásához olyan vegyületeket és készítményeket kell kidolgozni, amelyek migrénellenes hatással rendelkeznek és iontoforézis segítségével történő beadásra alkalmazhatók.

Azt találtuk, hogy az (I) általános képletű vegyületek 5HT<sub>1</sub>-szerű agonista hatást mutatnak, közelebbről migrénellenes hatással rendelkeznek. Nemvárt módon azt találtuk, hogy az (I) általános képletű vegyületek iontoforézis segítségével történő kezelésre alkalmazhatók. Az (I) általános képletű dihidrobenzopirán-alkil-amino-alkil-csoporttal szubsztituált guanidin-származékok, gyógyászatilag megfelelő savaddíciós sóik és sztereoisomerjeik migrénellenes hatást mutatnak; az (I) általános képletben

R<sup>1</sup> jelentése hidrogénatom vagy 1 - 6 szénatomos alkilcsoport;

R<sup>2</sup> jelentése hidrogénatom, 1 - 6 szénatomos alkil-, 3 - 6 szénatomos alkenil- vagy 3 - 6 szénatomos alkinilcsoport;

R<sup>3</sup> jelentése hidrogénatom vagy 1 - 6 szénatomos alkilcsoport; vagy

$R^2$  és  $R^3$  együttes jelentése egy  $-(CH_2)_m-$  általános képletű kétértékű csoport, amelyben  $m$  értéke 4 vagy 5, vagy

$R^1$  és  $R^2$  együttes jelentése egy  $-CH=CH-$  vagy  $-(CH_2)_n-$  képletű csoport, ahol a képletben  $n$  értéke 2, 3 vagy 4, vagy

$R^3$  jelentése egy vegyértékkötés, amikor  $R^1$  és  $R^2$  együttes jelentése  $-CH=CH-CH=$  képletű kétértékű csoport;

$R^4$  és  $R^5$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1 - 6 szénatomos alkilcsoport;

$Alk^1$  jelentése 1 - 3 szénatomos kétértékű alkáandiil-csoport;

$Alk^2$  jelentése 2 - 15 szénatomos kétértékű alkáandiil-csoport;

és

$R^6$  és  $R^7$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, 1 - 6 szénatomos alkil-, 3 - 6 szénatomos alkenil-, 3 - 6 szénatomos alkinil-, hidroxil-, 1 - 6 szénatomos alkoxi- vagy cianocsoport.

A fentiekben alkalmazott "halogén" kifejezésen fluoratomot, klóratomot, brómatomot és jódatomot értünk; az 1 - 6 szénatomos alkilcsoport megjelölés egyenes vagy elágazó láncú telített 1 - 6 szénatomos szénhidrogén csoportokra vonatkozik, példaként említjük meg a metil-, etil-, propil-, butil-, pentil-, hexil-, és hasonló csoportokat; a "3 - 6 szénatomos alkenilcsoport" kifejezés egy kettőskötést tartalmazó, 3 - 6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú szénhidrogéncsoportokra vonatkozik, ezek közül példaként említjük meg a 2-propenil-, 3-butenil-, 2-butenil-, 2-pentenil-, 3-pentenil-, 3-metil-2-butenil-csoportot és hasonlókat; a fent említett 3 - 6 szénatomos alkenilcsoportokban azon szénatom, amely egy nitrogénatomhoz kapcsolódik, célszerűen telített; a "3-6

szénatomos alkinilcsoport" megjelölés egy hármaskötést tartalmazó 3 - 6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú szénhidrogéncsoportokra vonatkozik, példaként említjük meg a 2-propinil-, 3-butinil-, 2-butinil-, 2-pentinil-, 3-pentinil-, 3-hexinil-csoportot és a hasonlókat; a 3 - 6 szénatomos alkinilcsoportokban azon szénatom, amely egy nitrogénatomhoz kapcsolódik, célszerűen telített; az "1 - 3 szénatomos alkáandiil" megjelölés olyan egyenes vagy elágazó láncú, telített 1 - 3 szénatomos szénhidrogéncsoportokra vonatkozik, mint metilén-, etáandiil-, propáandiil-csoport és hasonlóak; a 2 - 15 szénatomos alkáandiil" megjelölés olyan telített, egyenes vagy elágazó láncú 2 - 15 szénatomos szénhidrogéncsoportokra vonatkozik, mint etáandiil-, propáandiil-, butáandiil-, pentáandiil-, hexáandiil-, heptáandiil-, oktáandiil-, nonáandiil-, dekáandiil-, undekáandiil-, dodekáandiil-, tridekáandiil-, tetradekáandiil-, pentadekán-diil-, valamint ezek elágazó láncú izomerjei.

A fentiekben említett gyógyászatilag megfelelő addíciós sók az (I) általános képletű vegyületekkel képezhető, gyógyászatilag hatásos, nemtoxikus savaddíciós sókra vonatkoznak. Ezen sókhoz oly módon juthatunk hozzá, hogy az (I) általános képletű vegyületek bázikus alakjait megfelelő savakkal, így szerves savakkal, mint például hidrogén-halogenid savakkal, így sósavval, hidrogén-bromiddal és hasonló savakkal, továbbá kénsavval, salétromsavval, foszforsavval és hasonlókkal kezeljük; savaddíciós sók képezhetők szerves savakkal is, mint például ecetsavval, propánsavval, hidroxiecetsavval,

2-hidroxi-propánsavval, 2-oxo-propánsavval, etándisavval, propándisavval, butándisavval, (Z)-2-buténdisavval, (E)-2-buténdisavval, 2-hidroxi-butándisavval, 2,3-dihidroxi-butándisavval, 2-hidroxi-1,2,3-propántrisavval, metánszulfonsavval, etánszulfonsavval, benzolszulfonsavval, 4-metil-benzolszulfonsavval, ciklohexán-szulfaminsavval, 2-hidroxi-benzooesavval, 4-amino-2-hidroxi-benzooesavval és így tovább. Megfordított módon, a sókat lúggal kezelve azokat szabad bázissá alakíthatjuk át.

A fentiekben alkalmazott "sztereoizomer alakok" kifejezés az (I) általános képletű vegyületek lehetséges izomer alakjaira vonatkozik. Hacsak másképp nincs feltüntetve, a vegyületek kémiai megjelölése az összes lehetséges sztereoizomer alakra is vonatkozik és magába foglalja az alap molekulaszerkezet összes diasztereomerjének és enantiomerjének elegyét. Közelebbről, a sztereoközpontok R- vagy S-konfigurációjúak lehetnek. A találmány tárgyához tartoznak az egyes sztereoizomer alakok, valamint ezek elegyei.

Abban az esetben, ha az enantiomerek elegye képződik, ezeket hagyományos rezolválási módszerekkel egymástól elkülöníthetjük, így például az enantiomerekből megfelelő királis savval savaddíciós sókat képezünk, majd ezeket frakcionált kristályosításnak vetjük alá, vagy pedig az enantiomereket egy királis fázison keresztül kromatografálva különítjük el.

Ezen túlmenően némely (I) általános képletű vegyület tautomer alakokat is képezhet. Noha az (I) általános képletű

vegyületek ezen alakjait a fentiekben nem részleteztük, ezek is a találmány oltalmi köréhez tartoznak.

R<sup>1</sup> előnyös jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport;

R<sup>2</sup> előnyös jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport;

R<sup>3</sup> előnyös jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport;

előnyösen R<sup>1</sup> és R<sup>2</sup> együttes jelentése egy -CH=CH-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- vagy -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- kétértékű csoport; vagy abban az esetben, ha R<sup>3</sup> jelentése egy szabad vegyértékkötés, az esetben R<sup>1</sup> és R<sup>2</sup> együtt egy -CH=CH-CH= kétértékű csoportot képez;

R<sup>4</sup> előnyös jelentése metilcsoport vagy hidrogénatom, célszerűen hidrogénatom;

R<sup>5</sup> előnyös jelentése metilcsoport vagy hidrogénatom, célszerűen hidrogénatom;

R<sup>6</sup> és R<sup>7</sup> előnyösen hidrogénatomot, halogénatomot vagy 1 - 6 szénatomos alkilcsoportot, célszerűen hidrogénatomot, fluoratomot, metil- vagy etilcsoportot jelent.

Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében Alk<sup>1</sup> jelentése 1 - 2 szénatomos alkándiil-csoport, célszerűen metilén-csoport .

További kedvező hatású (I) általános képletű vegyületek azok, amelyek képletében Alk<sup>2</sup> jelentése 2 - 6 szénatomos alkándiil-, így célszerűen etándiil-, propándiil-, butándiil-, pentándiil-, hexándiil-csoport, előnyösen 1,3-propándiil-csoport.

A legelőnyösebb vegyületekhez tartoznak az N-[(3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-2-il)-metil]-N'-(1,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)-1,3-propándiamin, e vegyület sztereoizomerjei, különösen az R-izomer, valamint e vegyületek gyógyászatilag megfelelő savaddíciós sói.

Az (I) általános képletű vegyületek előállítására a technika állásából ismert módszerek segítségével történhet.

Az iontoforézissel történő gyógyszeres kezelést oly módon végezzük, hogy a hatóanyag-tartalmú készítményt ép bőrfelületre helyezünk. Ez a készítmény lehet például egy oldat (amit porózus szerkezetű anyaggal, így például egy darab szűrőpapírral vagy hidrofil-poliuretánnal abszorbeáltatunk) vagy gél. A készítményt ezután egy elektróddal takarjuk le. A bőr egy másik helyére ezután egy második elektródot helyezünk el, majd az elektródok közé egy egyenáramú forrást kapcsolunk oly módon, hogy a gyógyszeres oldattal kapcsolatban álló elektróda ugyanolyan töltést kapjon, mint az ionizált gyógyszer. Az elektromos erőter hatására a gyógyszer molekulák a bőrön át migrálnak. Az elektródák között elektromos áram halad át, ennek egy részét a gyógyszer molekula hordozza.

Az iontoforézishez (ionizációs kezelés) alkalmas berendezések a technika állásából ismertek, így például az alábbi közrebocsátási iratokból és szabadalmi leírásokból: WO-A 9116946, WO-A 9116944, WO-A 9116943, WO-A 9115261, WO-A 9115260 WO-A 9115259, WO-A 9115258, WO-A 9115257, WO-A 9115250, WO-A 9109645, WO-A 9108795,

WO-A 9004433, WO-A 9004432, WO-A 9003825, EP-A 254965, US 4717378, EP-A 252732 és GB-A 2239803.

A találmány első megoldásához tartozik egy olyan ionizációs kezeléshez alkalmas berendezés, amelyet az (I) általános képletű vegyülettel történő kezeléshez használhatunk. Lényegében véve, az iontoforézissel történő gyógyszer kezelési rendszer, amit elektrotranszdermális gyógyszer leadási rendszernek (ETS) is neveznek, egy négy komponensből álló berendezés; a komponensek: áramforrás, így például elemek (akkumulátorok); kontroll áramkör; elektródák; valamint tartályok. Maga a berendezés egy vagy két részből álló eszköz lehet; ez utóbbi esetben az első rész tartalmazza a kontroll áramkört és az ezzel kapcsolatos áramforrást, a második rész tartalmazza az elektróda egységet, valamint a fent említett hatóanyagot. A berendezés, illetőleg az eszköz részei elektromosságot nem vezető anyaggal vannak körülvéve vagy ilyen anyaggal megformálva. Nemvezető anyagként figyelembe jöhetnek hidrofób nemvezető polimer anyagok, így például polietilén vagy polipropilén. A kialakított forma a bőrrel érintkező, alsó nyílása célszerűen egy mikropórusos membránnal van befedve, amely a kialakított forma alsó részéhez van illesztve; a mikropórusos membrán célszerűen elektromosságot nem vezető anyagból, így például nyújtott polietilén vagy polipropilén filmből készül. A membránt szükség esetén bevonhatjuk felületaktív anyaggal, így a membrán nedvesedő képessége biztosítható. A mikropórusos membrán lehetővé teszi az ionoknak az elektromos áram hatására történő migrálását,

de megakadályozza a folyadék kiáramlását. A mikropórusos membrán készítéséhez alkalmazott anyagot a berendezésben lévő hatóanyag jellegétől függően választjuk meg.

Az elektróda rendszer egy anódból, katódból és két tartályból áll. Az egyik tartály tartalmazza a gyógyszer ionokat, a másik például egy biokompatibilis só, így nátrium-kloridot, szerves savak alkálifém-sóit, így például kloridokat, szulfátokat, nitrátokat, karbonátokat, foszfátokat, vagy szerves savak alkálisóit, így például aszkorbátokat, citrátokat vagy acetátokat. Pozitív töltésű gyógyszer sókkal történő kezelés esetében a gyógyszer sókat az anód tartályban helyezzük el, negatív töltésű gyógyszerekkel történő kezelés esetében a gyógyszer sóját a katód tartályban helyezzük el. Ugyanannak a gyógyszernek a leadása történhet mindkét tartályból is váltakozva, amennyiben az elektródák polaritását periodikusan változtatjuk.

Az elektródák készülhetnek fémlemezről, fémporral töltött polimer mátrixból, por alakú grafitból, szén szálakból vagy egyéb, az elektromosság vezetésére alkalmas anyagból. Az elektródákhoz alkalmas fémek közül említjük meg például a platinát, ezüstöt, alumíniumot, rezet, ólmot, vasat, ónt, krómot és cinket. Ezenkívül alkalmazhatunk fém/oldhatatlan só elektródákat, mint például ezüst/ezüst-halogenid elektródákat, célszerűen ezüst/ezüst-klorid elektródákat. Előnyös a platina elektródák használata is. Célszerűen ezüst/ezüst-klorid elektródákat használunk.

Az elektródák elrendezése lehet igen egyszerű, vagy különféle módon, egymástól a térben elválasztott vagy elkülönített elektródákat alkalmazhatunk azon a felületen, amelyet a bőrrel érintkeztetünk. Az elektródák elrendezése lehet sorba kötött, így például egymás mellett vagy koncentrikusan elhelyezve. Az elektródák koncentrikus elrendezése lehet körkörös, elliptikus, derékszögben vagy egyéb geometriai alakban elhelyezve. A több elektródnak ilyen formájú elrendezése elősegítheti a hatóanyag leadását, csökkentve a hatóanyag leadáshoz szükséges áramszükségletet, valamint a berendezés alkalmazásával esetleg együttjáró bőr irritációt.

Az elektródákkal érintkező össz bőrfelület területe változhat  $1 \text{ cm}^2$ -től  $200 \text{ cm}^2$ -nél nagyobb területig. Az átlagos berendezés esetében ez a felület mintegy  $5 \text{ cm}^2$  és mintegy  $50 \text{ cm}^2$  között van.

Áramforrásként szolgálhatnak elemek, akkumulátorok vagy galvánpárok. Áramforrásként előnyösen elemeket használunk; a gyógyszer leadási rendszerhez használt elemek általában a szokásos miniatűr vagy úgynevezett "könnyű súlyú" elemek. Így például használhatunk szokásos lemezes elemeket és mikroelemeket. Célszerűen lúgos elemeket és lítium elemeket használunk, mint például az órákhoz és a hallókészülékekhez használt típusok.

Az iontoforézis rendszer tartalmaz továbbá egy elektronikus kontroll egységet, amelyhez tartozik egy ki- és bekapcsolásra szolgáló kapcsoló. Az iontoforézis rendszer kontroll áramköre állhat egy ellenállásból, ami a felhasznált áramot

egy maximális értékre csökkenti, vagy egy integrált áramkörből, amely lehetővé teszi a változtatható és szabályozott gyógyszerleadást. Ily módon az ionizációs kezelésnél csökkenthető annak a lehetősége, hogy a gyógyszert alul- vagy túladagoljuk, annak következtében, hogy a gyógyszerleadást a kezelés által megkívánt mértékre előre beprogramozhatjuk. Egy migrénellenes gyógyszer beadása esetében egy előnyös előprogramozott gyógyszerleadási séma lehet az alábbi: először az (I) általános képletű vegyületet nagy pilula formájában adjuk be, ily módon azonnal csökkenthető a fájdalom, majd ezt követően egy bizonyos idő eltelte után a találmány szerinti vegyületet kisebb mennyiségben adjuk hosszantartó adagolás formájában, ily módon elkerülhetjük az elhatalmasodó fejfájásokat.

A berendezés tartalmazhat ezenkívül egy elektromos áramkört, aminek segítségével jelezhető, hogy a hatóanyagot éppen a bőrbe juttatjuk. Ez a kijelzés igen hasznos például abból a szempontból, hogy a kezelt beteget az megnyugtatja, hogy kapja a kívánt gyógykezelést.

A találmány tárgyát képezik az (I) általános képletű vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények is, amelyek alkalmasak az iontoforézis készülékben történő alkalmazásra. Ezen készítményeket például folyékony formában készítjük el, és olyan tartályba visszük, amelyen a hatóanyagra nézve átteresztő membrán található.

Másik lehetőségként a hatóanyagot szilárd, félszilárd vagy nyákos anyagból készült mátrixban diszpergáljuk, ahol a

mátrix a hatóanyagra nézve permeábilis membránnal van összekapcsolva. A mátrix anyagaként szerepelhet egy hidrogél, poliuretán, szilikon vagy egyéb ismert anyag, amely alkalmas arra, hogy a gyógyszert stabil állapotban tárolja, mielőtt azt a bőrre fölvennénk. A gyógyszert tárolhatjuk olyan tartályban is, amelyben egy ioncserélő gyanta van, vagy a gyógyszert tároló mátrixhoz hasonló, ligandum kötést biztosító közeg.

A találmány szerinti berendezésben az elektródához felhasználható mátrix anyagok közül megemlítjük például a növényi kivonatokat, a növényi olajokat, gumikat, szintetikus vagy természetes poliszacharidokat, polipeptideket, alginátokat, szénhidrátokat, szintetikus polimereket, ásványi és szilikon vegyületeket, valamint ezek elegyét. Ezen anyagok gélképzőszerkezetek, vagy megszilárdulást elősegítő szerek, amelyeket a hatóanyaggal és adott esetben egy vagy több segédanyaggal oldószerben vagy oldószer elegyben elegyítve és/vagy hőkezelve a fenti anyagok a hatóanyaggal és a segédanyagokkal mátrixot képeznek, ahol a hatóanyag és segédanyagok a mátrixképző anyagban diszpergálva találhatók.

A fentiekben alkalmazott, a "megszilárdulást elősegítő szer" kifejezés magában foglalja a sűrítőszereket, keményítőszereket, szuszpendálószerkezeteket és érlelőszereket.

Az alkalmazható növényi kivonatok közül említjük meg az agar-agar, ispaghula-t, psylliumot, cydoniát és ceratoniát, valamint ezek elegyét. Megfelelő növényi olajként használhatunk hidrogénezett ricinusolajat. Az alkalmazható gumik közé tartozik a guár gumi, akácia gumi, ghatti gumi, karaya gumi

és a tragakant gumi, valamint ezek elegye. A célszerűen használható szintetikus és természetes poliszacharidok közé tartoznak az alkil-cellulózok, hidroxil-alkil-cellulózok, a cellulóz-éterek, cellulóz-észterek, a nitro-cellulózok, dextrin, karrageenan, pektin, furcellaran, valamint keményítő és ennek származékai. A célszerűen alkalmazható keményítő-származékokra példaként említjük meg a nátrium-keményítő-glikolátot. A szintetikus polimerek közül említjük meg a poli(vinil-alkohol)-t, poli(akril-amid)-ot, poliakrilsavat, poli(vinil-pirrolidon)-t, hidroxil-etil-metakrilátot, poli(etilén-oxid)-okat, polietilént, polipropilént, poliizopréneket, poliizobutilént, poli(vinil-acetát)-ot. A megfelelő polipeptidekhez tartozik a zein (kukorica-prolomin), zselatin, kollagén és poligél, valamint ezek elegye. A megfelelő alginátokhoz tartozik az alginsav, propilén-glikol-alginát, valamint a nátrium-alginát és ezek elegye.

Az előnyösen alkalmazható szénhidrátokhoz tartoznak a lágy paraffinok és kemény paraffinok. Különösen célszerűen alkalmazható a fehér petrolátum.

Különösen kedvező hatású szintetikus polimer a karbovinil-polimer vagy a poliuretán.

Az alkalmazható szervetlen anyagok közül megemlítjük a bentonitot, hektoritot, alumínium-magnézium-szilikátot, valamint a magnézium-szilikátot, továbbá ezek elegyét.

A megfelelő szilikontartalmú vegyületek közül megemlítjük a kolloidális szilícium-dioxidot, szilikonokat, polisziloxánokat és a szilikagéleket, valamint ezek elegyét.

A hidrogélek esetében oldószerként előnyösen vizet használunk. Oldószerként szerepelhet egy alkohol, mint etanol vagy sztearil-alkohol, glicerin, propilénglikol, polietilén-glikol vagy szilikon, továbbá ezek elegye, ideértve a vízzel készült elegyeket is.

Ezen kívül alkalmazhatunk penetrációt elősegítő szereket is. A penetrációt elősegítő szerek célszerűen nemtoxikusak, nem irritálóak és nem idéznek elő allergiát. A megfelelő, penetrációt elősegítő anyagok közül említjük meg például az etanolt és a magasabb alkoholokat, az N-decil-metil-szulfoxidot, a polietilén-glikol-monolaurátot, a dilaurátot és a hasonló észtereket, a glicerin monolaurátot és a hasonló mono-, di- és trifunkciós glicerideket, dietil-toluamidot, N,N-dimetil-lauramidot, N,N-dimetil-lauramin-oxidot, nátrium-lauril-szulfátot, nátrium-dodecil-szarkozinátot, koleszterin-hemiszukcinátot, nátrium-cetil-szulfátot, nátrium-dodecil-benzol-szulfonátot, nátrium-dioktil-szulfoszukcinátot, valamint a kvaterner ammónium vegyületeket, mint például a cetil-trimetil-ammónium-kloridot és a hasonló vegyületeket.

A megfelelő segédanyagokhoz tartoznak az alábbiak is: az antimikrobiás szerek, konzerválóanyagok, antioxidánsok, megemlítjük továbbá a lágyítószereket, a ragadósságot elősegítő szereket, felületaktív anyagokat, nedvesítőszereket, a reológiai tulajdonságokat befolyásoló szereket, helyi érzéstelenítő szereket, kelátképző szereket továbbá a bőrizgató szereket.

A hatóanyagot tartalmazó oldat pH-ja mintegy 3 és 12 között lehet. Előnyös, ha a pH-tartomány mintegy 4 és 11 között van. Még előnyösebb, ha a hatóanyagot tartalmazó oldat pH-ja mintegy 8 és 10 között van. A legelőnyösebb pH értéke mintegy 8,5 - 9,5. Bármely olyan pufferrendszer alkalmazható, amely a fentiekben említett pH-értéket képes fenntartani. Az eredményesen alkalmazható pufferek közül megemlítjük a foszforsavat, bórsavat, citromsavat, etanol-amint, trisz(hidroxil-metil)-amino-metánt, nátrium-hidrogén-karbonátot és hasonló vegyületeket, valamint ezek elegyét tartalmazó pufferoldatokat. Ezen pufferoldatokat ismert módon állíthatjuk elő. A pufferoldat komponenseinek kiválasztása függ az alkalmazott elektródáktól, a választott (I) általános képletű vegyülettől, valamint a készítményben lévő egyéb komponensektől. Abban az esetben például, ha elektródként ezüst/ezüst-klorid elektródát használunk, a pufferoldat célszerűen klorid-ionokat tartalmaz.

Az oldat ionkoncentrációja mintegy 0,001 mol/liter és mintegy 1 mol/liter között van, ez az értékhatár előnyösen mintegy 0,01 - 0,5 mol/liter, még előnyösebben mintegy 0,05 - 0,1 mol/liter.

Az oldatban lévő ionizált hatóanyag mennyisége mintegy 0,1 és mintegy 100 mg/ml között van, előnyösen ez az érték mintegy 1 mg/ml - 50 mg/ml, még előnyösebben ez az érték mintegy 2 - 8 mg/ml.

Az ellen-elektroddal kapcsolatban lévő tartályban egy biokompatibilis sókat tartalmazó oldat van. A megfelelő sók kö-

zül említjük meg a nátrium-kloridot vagy egyéb alkálifémsókat és alkáliföldfémsókat, így kloridokat, szulfátokat, nitrátokat, karbonátokat, foszfátokat, továbbá szerves sókat, mint aszkorbátokat, citrátokat, acetátokat és ezek elegyét.

Az alkalmazott áramsűrűség  $0,01 - 10 \text{ mA/cm}^2$ . A berendezést általában mintegy  $0,1 - 0,7 \text{ mA/cm}^2$  áramsűrűséggel működtetjük, ez az érték előnyösen mintegy  $0,2 - 0,4 \text{ mA/cm}^2$ . Az elektromos áram lehet konstans, változó vagy pulzáló, attól függően, hogy a hatóanyag leadást milyen módon programozzuk. Célszerű, ha az alkalmazott áram konstans erősségű.

A találmány szerinti berendezés és készítmények alkalmasak arra, hogy iontoforézis segítségével valamely (I) általános képletű vegyületet a betegeknek beadjunk, ami azt jelenti, hogy ezen berendezést a kezelt betegeken alkalmazzuk. A gyakorlatban egy migrénes rohamban szenvedő beteg az ionizációs kezelő-berendezést valahol a testére helyezi, így például karjára vagy mellkasára, majd a berendezést bekapcsolja. Ismétlődő fejfájás esetén a paciens, ha ennek ismét szükségét látja, a berendezést ismét bekapcsolhatja, amikor is a migrénelleses gyógyszerből további dózist kap.

Az ionizációs kezelést megszakítás nélkül fenntarthatjuk egy adott időtartam alatt. Célszerű lehet, hogy az aktív ionizációs kezelés szakaszait (vagyis azt a periódust, amikor az iontoforézis készülék be van kapcsolva) egy árammentes szünettel szakítsuk meg. A megszakítás nélküli kezelési-periódus időtartama általában mintegy 5 perc és 120 perc között változhat, előnyös, ha ez az időszak mintegy 10 és 60 perc kö-

zött van, még előnyösebb, ha ez az időtartam mintegy 15 - 40 perc. Az árammentes szünetek időtartama mintegy 5 perc és 3 óra között változhat, előnyös, ha ez az érték mintegy 15 perc és mintegy 2 óra között van, különösen előnyös, ha a szünet időtartama mintegy 30 perc - 1 óra.

### **Kísérletes rész**

#### **In vitro kísérletek**

Az alább következő példákban két rekeszből álló polikarbonát cellát használunk. A két rekeszt egymástól horizontálisan rögzített  $3 \text{ cm}^2$  felületű frissen kimetszett teljes vastagságú bőrdarabbal választjuk el, ahol a bőr mintát szörtelenített patkányok hasi részéről vesszük le. A donor rekeszben 1,4 ml, vizsgálati vegyületet tartalmazó oldat van, vizsgálati vegyületként R-N-[(3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-2-il)-metil]-N'-(1,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)-1,3-propán-diamint használunk (a továbbiakban e vegyületet vizsgálati vegyületként nevezzük meg)  $^3\text{H}$ -val jelzett vegyülettel kiegészítve. A radioaktív jelzéssel ellátott anyagot  $1 \mu\text{Ci/ml}$  koncentrációban visszük a tartályba. A receptor részt 7,4 pH-jú, glükózzal izotonizált foszfát-puffer oldattal ( $0,024 \text{ mol/l}$ ) töltjük meg. Mindkét rekeszbe elektródákat helyezünk, amelyek össze vannak kötve egy áramforráson keresztül. A bőrön keresztül migráló vizsgálati vegyület koncentrációját adott időpontokban ellenőrizzük. A koncentráció meghatározásához mérjük a radioaktivitás mértékét, e méréshez folyékony szcintillációs számlálót használunk. A  $3 \text{ cm}^2$  felületű bőrrel

érintkező receptor rekeszben felszaporodott mennyiségek arányát az idő függvényében tüntetjük fel. Az eredmények legalább három kísérlet átlagértékét képezik. A táblázatban feltüntetjük az átlagérték standard hiba értékét (SE) is.

### **1. példa**

A vizsgálati vegyületet a donor rekeszbe visszük 5 mg/ml koncentrációjú oldat formájában, ahol az oldathoz 0,1 mol/l koncentrációjú, 9,5 pH-jú borát puffert használunk. Mindkét cellába platina elektródát rögzítünk. Az alkalmazott feltételeket az alábbiakban tüntetjük fel, az eredményeket az 1. táblázat foglalja magában.

- Nem alkalmazunk elektromos áramot (A oszlop).
- 0,2 mA/cm<sup>2</sup> egyenáramot alkalmazunk 1 óra hosszat (B oszlop).
- 0,4 mA/cm<sup>2</sup> egyenáramot alkalmazunk 1 óra hosszat (C oszlop).
- 2 kHz impulzusú, 0,4 mA/cm<sup>2</sup> átlag áramsűrűségű áramot használunk 1 óra hosszat (D oszlop).

1. táblázat

Idő óra	A	B	C	D
	$\mu\text{g}/\text{cm}^2 \pm \text{SE}$	$\mu\text{g}/\text{cm}^2 \pm \text{SE}$	$\mu\text{g}/\text{cm}^2 \pm \text{SE}$	$\mu\text{g}/\text{cm}^2 \pm \text{SE}$
0,25	$0,33 \pm 0,12$	$0,86 \pm 0,15$	$1,11 \pm 0,16$	$1,25 \pm 0$
0,50	$0,57 \pm 0,18$	$1,26 \pm 0,24$	$4,55 \pm 1,35$	$1,16 \pm 0,02$
0,75	$0,90 \pm 0,21$	$2,98 \pm 0,84$	$13,80 \pm 2,35$	$2,54 \pm 0,63$
1,00	$0,69 \pm 0,15$	$6,73 \pm 1,23$	$33,25 \pm 4,57$	$8,68 \pm 1,15$
1,25	$0,63 \pm 0,15$	$11,49 \pm 2,34$	$49,51 \pm 7,36$	$15,42 \pm 3,19$
1,50	$0,71 \pm 0,14$	$19,05 \pm 3,09$	$55,24 \pm 8,32$	$20,68 \pm 6,13$
1,75	$0,78 \pm 0,14$	$21,85 \pm 0,69$	$61,00 \pm 9,16$	$25,89 \pm 5,55$
2,00	$0,81 \pm 0,16$	$23,68 \pm 2,28$	$72,05 \pm 10,40$	$27,00 \pm 3,73$
2,25	$0,88 \pm 0,14$	$26,46 \pm 2,38$	$80,92 \pm 8,59$	$32,44 \pm 5,46$
2,50	$0,93 \pm 0,13$	$26,79 \pm 2,49$	$82,59 \pm 9,95$	$34,68 \pm 6,93$
3,00	$1,04 \pm 0,12$	$38,11 \pm 1,36$	$94,31 \pm 10,78$	$46,53 \pm 6,83$
3,50	$1,17 \pm 0,12$	$43,51 \pm 0,59$	$111,84 \pm 10,23$	$60,82 \pm 10,99$
4,00	$1,34 \pm 0,14$	$43,42 \pm 2,60$	$116,57 \pm 12,40$	$68,26 \pm 10,97$
4,50	$1,51 \pm 0,06$	$47,52 \pm 1,52$	$123,37 \pm 10,60$	$82,70 \pm 10,43$
5,00	$1,61 \pm 0,06$	$51,64 \pm 2,02$	$127,08 \pm 11,26$	$92,43 \pm 11,73$
5,50	$1,84 \pm 0,07$	$51,40 \pm 2,41$	$133,91 \pm 10,57$	$95,32 \pm 13,09$
6,00	$2,04 \pm 1,02$	$53,70 \pm 4,43$	$138,01 \pm 10,73$	$103,17 \pm 15,01$

## 2. példa

A vizsgálati vegyületet a donor cellába adjuk különféle koncentrációban és különféle puffer rendszert alkalmazva 9,5 pH-n. Mindkét cellába ezüst/ezüst-klorid elektródot rögzítünk. 0,4 mA/cm<sup>2</sup> egyenáramot vezetünk át a rendszeren 1 óra hosszat. A kísérlet körülményeit az alábbiakban soroljuk fel, az eredményeket a 2. táblázat foglalja össze.

- A vizsgálati vegyület koncentrációja 5 mg/ml 0,05 mol/l koncentrációjú borát pufferben, ahol a pufferoldat 0,007 mol/l koncentrációban NaCl-t tartalmaz (A oszlop).
- A vizsgált vegyület koncentrációja 7,5 mg/ml 0,05 mol/l koncentrációjú borát puffer oldatban, ahol a pufferoldat 0,007 mol/l NaCl-t tartalmaz (B oszlop).
- A vizsgált vegyület koncentrációja 5 mg/ml 0,05 mol/l koncentrációjú etanol-amin pufferoldatban (C oszlop).

2. táblázat

Idő	A	B	C
óra	μg/cm <sup>2</sup> ± SE	μg/cm <sup>2</sup> ± SE	μg/cm <sup>2</sup> ± SE
0,25	1,29 ± 0,30	2,98 ± 0,81	3,17 ± 1,03
0,50	8,31 ± 2,45	12,38 ± 0,70	11,10 ± 2,47
0,75	18,81 ± 5,19	51,20 ± 6,11	24,72 ± 8,88
1,00	37,05 ± 7,65	114,45 ± 18,22	60,56 ± 13,42
1,25	46,34 ± 7,34	147,37 ± 29,35	66,10 ± 12,33

Idő	A	B	C
óra	$\mu\text{g}/\text{cm}^2 \pm \text{SE}$	$\mu\text{g}/\text{cm}^2 \pm \text{SE}$	$\mu\text{g}/\text{cm}^2 \pm \text{SE}$
1,50	52,51 $\pm$ 10,05	161,45 $\pm$ 31,62	82,68 $\pm$ 17,35
1,75	62,34 $\pm$ 9,85	182,51 $\pm$ 30,67	92,20 $\pm$ 20,09
2,00	71,14 $\pm$ 12,69	208,34 $\pm$ 19,51	115,33 $\pm$ 21,78
2,25	75,08 $\pm$ 12,42	210,67 $\pm$ 15,28	134,62 $\pm$ 25,45
2,50	77,19 $\pm$ 15,06	218,98 $\pm$ 20,50	134,45 $\pm$ 22,18
3,00	92,62 $\pm$ 15,73	243,14 $\pm$ 19,18	150,19 $\pm$ 27,45
3,50	103,36 $\pm$ 10,69	265,94 $\pm$ 22,28	162,34 $\pm$ 25,82
4,00	115,79 $\pm$ 12,94	273,98 $\pm$ 15,67	174,49 $\pm$ 27,08
4,50	116,98 $\pm$ 13,00	282,86 $\pm$ 20,71	169,37 $\pm$ 26,09
5,00	133,51 $\pm$ 17,40	296,20 $\pm$ 15,74	177,54 $\pm$ 29,06
5,50	138,65 $\pm$ 18,82	306,37 $\pm$ 17,36	196,72 $\pm$ 25,43
6,00	139,13 $\pm$ 16,47	320,23 $\pm$ 19,05	200,30 $\pm$ 31,93

### 3. példa

A vizsgált vegyületet a donor cellához adjuk különféle koncentrációban különféle puffer oldatokat alkalmazva. Mindkét cellába platina elektródát rögzítünk. 0,4 mA/cm<sup>2</sup> egyenáramot használunk 1 óra hosszat. A kísérleti körülmények paramétereit az alábbiakban részletezzük, az eredményeket a 3. táblázat foglalja össze.

- A vizsgált vegyület koncentrációja 5 mg/ml 0,05 mol/l koncentrációjú citrát-puffer-oldatban, pH: 5,5 (A oszlop).
- A vizsgált vegyület koncentrációja 5 mg/ml 0,1 mol/l koncentrációjú citrát-puffer-oldatban; pH: 5,5 (B oszlop).

**3. táblázat**

<b>Idő</b>	<b>A</b>	<b>B</b>
<b>óra</b>	<b><math>\mu\text{g}/\text{cm}^2 \pm \text{SE}</math></b>	<b><math>\mu\text{g}/\text{cm}^2 \pm \text{SE}</math></b>
0,25	0 $\pm$ 0	-
0,50	1,81 $\pm$ 0,65	1,43 $\pm$ 0,33
0,75	4,76 $\pm$ 1,06	3,54 $\pm$ 0,70
1,00	13,71 $\pm$ 3,10	6,66 $\pm$ 1,72
1,25	15,18 $\pm$ 2,48	8,13 $\pm$ 2,73
1,50	19,34 $\pm$ 3,35	14,01 $\pm$ 5,35
1,75	20,01 $\pm$ 4,27	13,23 $\pm$ 3,91
2,00	20,25 $\pm$ 5,71	13,83 $\pm$ 3,53
2,25	25,65 $\pm$ 7,08	15,78 $\pm$ 3,74
2,50	26,92 $\pm$ 5,83	16,67 $\pm$ 3,54
3,00	33,15 $\pm$ 6,68	18,29 $\pm$ 3,29
3,50	40,31 $\pm$ 9,11	20,60 $\pm$ 3,06
4,00	41,97 $\pm$ 9,15	24,11 $\pm$ 5,02
4,50	48,63 $\pm$ 12,21	27,17 $\pm$ 4,09
5,00	46,54 $\pm$ 10,28	27,61 $\pm$ 4,55
5,50	52,98 $\pm$ 12,21	30,60 $\pm$ 4,03
6,00	53,28 $\pm$ 11,43	32,78 $\pm$ 5,30

## **In vivo vizsgálatok**

### **4. példa**

10 cm<sup>2</sup> méretű, hidrofil poliuretán habból készült tapaszokat (előállító: Allevyn, Smith & Nephew) a vizsgált vegyület oldatával átitatunk; vizsgálati vegyületként R-N-[(3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-2-il)-metil]-N'-(1,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)-1,3-propándiamin oldata szerepel (7,5 mg/ml koncentrációjú vizsgált vegyület 0,05 mol/l koncentrációjú etanol-amin-puffer oldattal készült oldata; pH: 9,5). A hab tapaszokba Ag/AgCl elektródákat illesztünk, és ezeket egy egyenáramú generátorhoz kapcsoljuk.

A gyógyszerrel történő kezelés napján önkéntes vállalkozóknak a vizsgált vegyületet elektro-transzdermális úton gyógyszert-leadó rendszer (ETS) segítségével adjuk, 0,2 mA/cm<sup>2</sup> egyenáramot alkalmazva két egymást követő 30 perces időtartam alatt (amely időtartamokat egy 90 percig tartó árammentes szünet választ el). A gyógyszert-leadó rendszert (hab tapasz) a paciens alkarján a ventrális oldaton helyezzük el, az áram alkalmazásának második szakasza után 90 percig a habtapaszt a helyén hagyjuk (összesen =240 perc az 1. árammal végzett kezelést követően).

Az ETS kezelés időtartama alatt többszöri alkalommal vérmintát veszünk le, továbbá vérnyomás mérést és elektrokardiogram ellenőrzést végzünk a vizsgálatot követő 6 óra alatt. A kezelt személyek az árammal történő kezelést követő 4 óra hosszat a klinika farmakológiai egységén maradnak. A gyógyszer toleranciájának megítélésére az önként vállalkozó

személyeket a gyógyszer beadását követő 1 - 7 napon ellenőrző vizsgálatnak vetjük alá.

A könyök előtti vénából 5 ml vérmintát veszünk (szemben a beadás helyével) közvetlenül az első árambevezetési periódust megelőzően, majd 30 (az első áram alkalmazási periódus végpontja), 60, 90, 120 (a második áram alkalmazási periódust megelőzően), 150 (=a második áram alkalmazási periódus vége), 180, 210, 240, 300 és 360 perccel az első árambevezetés kezdetét követően. A vérmintákat heparin tartalmú kémcsövekben gyűjtjük össze.

A vizsgálati vegyület plazma koncentrációjának meghatározását radio-immunológiai módszerrel végezzük. A kísérletekben résztvevő nyolc önkéntes jelentkezőtől levett vérmintákban meghatározzuk a plazma koncentráció átlagértékét (ng/ml), az eredményeket a 4. táblázat foglalja össze.

**4. táblázat**

<b>Idő óra</b>	<b>Plazma koncentráció átlagérté- ke (ng/ml)</b>
0	ND
0,5	4,49
1	1,02
1,5	0,61
2	0,33

<b>Idő óra</b>	<b>Plazma koncentráció átlagérté- ke (ng/ml)</b>
2,5	5,37
3	1,76
3,5	1,18
4	1,11
6	0,50
24	0,21
72	0,24

ND: az RIA módszerrel nem mutatható ki ( $\leq 0,10$  ng/ml).



## Szabadalmi igénypontok

1. Iontoforézissel végzett gyógyszerkezeléshez alkalmas berendezés, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként valamely (I) általános képletű vegyületet, gyógyászatilag megfelelő savaddíciós sóját vagy sztereoizomerjét tartalmazza, ahol a képletben

$R^1$  jelentése hidrogénatom vagy 1 - 6 szénatomos alkilcsoport;

$R^2$  jelentése hidrogénatom, 1 - 6 szénatomos alkil-, 3 - 6 szénatomos alkenil- vagy 3 - 6 szénatomos alkinilcsoport;

$R^3$  jelentése hidrogénatom vagy 1 - 6 szénatomos alkilcsoport; vagy

$R^2$  és  $R^3$  együttes jelentése egy  $-(CH_2)_m-$  általános képletű kétértékű csoport, amelyben m értéke 4 vagy 5, vagy

$R^1$  és  $R^2$  együttes jelentése egy  $-CH=CH-$  vagy  $-(CH_2)_n-$  képletű csoport, ahol a képletben n értéke 2, 3 vagy 4, vagy

$R^3$  jelentése egy vegyértékkötés, amikor  $R^1$  és  $R^2$  együttes jelentése  $-CH=CH-CH=$  képletű kétértékű csoport;

$R^4$  és  $R^5$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1 - 6 szénatomos alkilcsoport;

$Alk^1$  jelentése 1 - 3 szénatomos kétértékű alkándiil-csoport;

$Alk^2$  jelentése 2 - 15 szénatomos kétértékű alkándiil-csoport;  
és

$R^6$  és  $R^7$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, 1 - 6 szénatomos alkil-, 3 - 6 szénatomos alkenil-, 3 - 6 szénatomos alkinil-, hidroxil-, 1 - 6 szénatomos alkoxi- vagy cianocsoport.

2. Az 1. igénypont szerinti berendezés, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként N-[(3,4-dihidro-2H-1-benzopiridin-2-il)-metil]-N'-(1,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)-1,3-propándiamint, sztereoizomerjét vagy gyógyászatiilag megfelelő savaddíciós sóját tartalmaz.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti berendezés, azzal jellemezve, hogy a hatóanyagot folyadék formájában olyan tartályban tartalmazza, amelyen a hatóanyagra nézve permeábilis membrán van.

4. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti berendezés, azzal jellemezve, hogy a hatóanyag szilárd, félszilárd vagy nyákos anyag mátrixában van diszpergálva.

5. A 4. igénypont szerinti berendezés, azzal jellemezve, hogy a hatóanyag szintetikus polimerből álló mátrixban van diszpergálva.

6. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti berendezés, azzal jellemezve, hogy az elektródként legalább egy ezüst/ezüst-klorid elektródot tartalmaz.

7. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti berendezés, azzal jellemezve, hogy az ezüst elektródot és kloridion tartalmú puffert tartalmaz.

8. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti berendezés, azzal jellemezve, hogy a berendezés  $0,01 - 10 \text{ mA/cm}^2$  nagyságrendű elektromos árammal van működtetve.

9. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti berendezés, azzal jellemezve, hogy a berendezés mintegy  $0,1 - 0,7 \text{ mA/cm}^2$  értékű áramerősséggel van működtetve.

10. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti berendezés, azzal jellemezve, hogy az a hatóanyag-leadás jelzésére egy jelzőszerkezetet tartalmaz.

11. Valamely (I) általános képletű vegyületet tartalmazó készítmény, amely iontoforézissel végzett gyógyszerleadásra szolgáló berendezésben alkalmazható.

12. A 11. igénypont szerinti készítmény, amely mintegy 1 mg/ml - 50 mg/ml koncentrációban valamely (I) általános képletű vegyületet tartalmaz.

13. A 11. vagy 12. igénypont szerinti készítmény, amely pH-ja 4 - 11 között van.

14. A 11. vagy 12. igénypont szerinti készítmény, amely pH-ja mintegy 8 és 10 között van.

15. A 11. vagy 12. igénypont szerinti készítmény, amely pH-ja mintegy 8,5 és 9,5 között van.

16. A 11. vagy 12. igénypont szerinti készítmény, amely puffer anyagot is tartalmaz.

17. A 16. igénypont szerinti készítmény, amely kloridion tartalmú puffert tartalmaz.

A meghatalmazott:

*L. Lőrinc*

*JM*

**Danubia Szabadalmi és**

**Védjegy Iroda Kft.**

*Török*  
Török Ferenc

szabadalmi ügyvivő