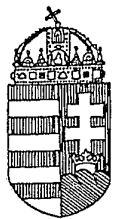


(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

204 692 B

(21) A bejelentés száma: 4470/88
(22) A bejelentés napja: 1988. 08. 26.
(30) Elsőbbségi adatok:
090 726 1987. 08. 28. US

(51) Int. Cl.⁵

A 61 K 009/08

A 61 K 31/44

A 61 K 31/50

A 61 K 31/505

(40) A közzététel napja: 1990. 09. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1992. 02. 28. SZKV 92/02

(72) Feltaláló:

Valia, Kirti Himatlal, Indianapolis, Indiana (US)

(73) Szabadalmas:

Eli Lilly and Co., Indianapolis, Indiana (US)

(54) Eljárás gyógyszerhatóanyagok percután abszorpcióját növelő készítmény előállítására

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás (+)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3-nitro-fenil)-3,5-piridin-dikarbonsav metil-1-(fenil-metil)-3-pirrolidinil-észter; 1,3-dihidro-3,3-dimetil-5-(1,4,5,6-tetrahidro-6-oxo-3-piridazinil)-2H-indol-2-on; (±)-N-ciano-N'-4-piridinil-N''-(1,2,2-trimetil-propil)-guanidin monohidrát; vagy transz-(-)-5,5A,6,7,8,9,9A,10-oktahidro-6-propil-pirimidino)-

4,5-G-kinolin-2-amin gyógyszerészeti hatóanyag percután abszorpcióját növelő készítmény előállítására.

A találmány szerinti eljárást az jellemzi, hogy 30-70 tömegrész etanol, 0,1-10 tömegrész azon, 30-80 tömegrész víz és kívánt esetben 10-30 tömegrész propilén-glikolt elegyítünk.

A találmány tárgya eljárás javított permeációs tulajdonságú farmakológiailag aktív hatóanyagot tartalmazó gyógyszerforma előállítására.

A farmakológiailag aktív hatóanyagok perkután és transzdermális adagolása az utóbbi években vált lehetővé amiatt, mert kidolgoztak olyan hordozóanyagokat, amelyek az aktív hatóanyag megnövekedett áthaladását teszik lehetővé a testfelületbe, amelyre ezeket alkalmazzák. A perkután adagolásnak vannak bizonyos előnyei, mint például az orális adagolás során fellépő különféle abszorpció és metabolizmus kiküszöbölése, az első májban áthaladás kiküszöbölése, az egyszerűbb terápiás diéta következtében fennálló jobb tűrőképesség a betegnél és így tovább. Sok esetben a hatóanyag, amely ideális lenne perkután úton történő adagolásra, olyan kis permeabilitással rendelkezik, amely lehetetlenné teszi, hogy terápiásan hatásos mennyiségben a szervezetbe jusson. Ennek a problémának a kiküszöbölésére különféle anyagokat és formálási anyagokat javasoltak mint permeabilitást javító szereket, amelyek lehetővé teszik a gyógyszerészeti hatóanyag transzdermális adagolását. Ilyen anyagok például: a dimetilszulfoxid (3 551 554 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás); különféle 1-szubsztituált-aza-cikloheptan-2-onok például az 1-dodecyl-aza-cikloheptan-2-on (a továbbiakban azon) (4 652 075 számú, 4 405 616 számú, 4 326 893 számú és 3 989 816 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírások); cukor észterek szulfoxiddal vagy foszfonooxiddal kombinálva (4 130 667 számú, 4 130 643 számú, 4 046 886 számú, 3 952 099 számú és 3 896 238 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírások); kis szénatomszámú alkilamidok (3 472 931 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás); bizonyos alifás szulfoxidok (3 903 256 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás); egy glicerinnonooleátot, etanolt és izopropil-mirisztátot tartalmazó formált alak (4 335 115 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás); 1-dodecyl-aza-heptan-2-on és egy diol vagy egy második N-szubsztituált-aza-cikloalkil-2-on keveréke (4 557 934 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás); és polietilén-glikol monolaureát (4 568 343 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás).

A találmány tárgya eljárás gyógyszerhatóanyagok perkután abszorpcióját növelő készítmény előállítására, amely fokozott permeációs tulajdonsággal rendelkezik, azzal jellemezve, hogy 30–70 tömegrész etanolt, 0,1–10 tömegrész azont, 30–80 tömegrész vízzel, és kívánt esetben 10–30 tömegrész propilén-glikollal a hatóanyag perkután abszorpcióját fokozó készítményre feldolgozzuk.

A találmány szerinti előállított készítmény (+)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3-nitro-fenil)-3,5-piridinkarbonsav metil-1-(fenil-metil)-3-pirrolidinil-észter; 1,3-dihidro-3,3-dimetil-5-(1,4,5,6-tetrahidro-6-oxo-3-piridazinil)-2H-indol-2-on.

(±)-N-ciano-N'-4-piridinil-N''-(1,2,2-trimetil-propil-guanidin-monohidrátt; vagy transz(-)-5,5A,6,7,8,9,9A,10-oktahidro-6-propil-

pirimidino-[4,5-g]-kinolin-2-amin perkután abszorpciójának növelésére alkalmas.

A találmány szerinti eljárással előállított készítmény a gyógyszerformák gyógyszerészeti aktív hatóanyagának abszorpcióját növeli és ez a növekedés nagyobb, mint abban az esetben, ha a keverékben alkalmazott bármely permeabilitást növelő komponenst önmagában alkalmaztuk volna erre a célra. Különösebb elmélet kidolgozása nélkül feltehető, hogy az etanol és a víz, valamint, amennyiben jelen van, a propilén-glikol egyenként oldószerként viselkedik a gyógyszerészeti aktív hatóanyag számára és valamennyiük permeabilitása megnövekszik az azon hatására. Ezen túlmenően az etanol és a propilén-glikol bizonyos permeabilitást növelő sajátságokkal is rendelkezik, amely hatásuk oldószer hatásukkal egyesülve biztosítja az azonnal képzett formált alak esetében a kiváló permeabilitást javító kapacitást.

A találmány szerinti eljárással előállított permeabilitásjavító tulajdonságokkal rendelkező készítmények az etanol, víz és propilén-glikol (amennyiben jelen van) hatásán kívül az ismert permeabilitásnövelő azon hatást is kihasználják. Mint fent leírtuk, az azon 1-dodecyl-aza-cikloheptan-2-on és a 4 316 893 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás szerint állítható elő, amelyet referenciaként adunk meg. A találmány szerinti eljárással előállított permeabilitásnövelő készítmény 30–70 tömegrész etanolt (előnyösen 200 szeszfokú), 0,1–10 tömegrész azont, és körülbelül 30–80 tömegrész vizet tartalmaz. Kívánt esetben a készítményhez 10–30 tömegrész propilén-glikol adható. A találmány szerinti eljárással előállított előnyös készítmény 30–50 tömegrész etanolt, 0,1–10 tömegrész azont, 30–50 tömegrész vizet és 10–30 tömegrész propilén-glikolt tartalmaz. Különösen előnyös a találmány szerinti eljárással előállított készítmény, amely 37 tömegrész etanolt, 3 tömegrész azont, 40 tömegrész vizet és 20 tömegrész propilén-glikolt tartalmaz. Előnyös találmány szerinti eljárással előállított készítmény, amely nem tartalmaz propilén-glikolt, és amely 35–70 tömegrész etanolt, 0,1–10 tömegrész azont, és 35–80 tömegrész vizet tartalmaz. Különösen előnyös találmány szerinti eljárással előállított forma, amely nem tartalmaz propilén-glikolt, amely 52 tömegrész etanolt, 3 tömegrész azont és 45 tömegrész vizet tartalmaz. A találmány szerinti eljárással előállított gyógyszerforma a szokásosan alkalmazott módszerekkel, például a komponensek alapos elkeverésével állíthatjuk elő.

A találmány szerinti készítményt az alábbi hatóanyagok esetén alkalmazhatjuk:

(+)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3-nitro-fenil)-3,5-piridin-dikarbonsav metil-1-(fenil-metil)-3-pirrolidinil-észter; 1,3-dihidro-3,3-dimetil-5-(1,4,5,6-tetrahidro-6-oxo-3-piridazinil)-2H-indol-2-on; (±)-N-ciano-N'-4-piridinil-N''-(1,2,2-trimetil-propil)-guanidin monohidrátt; vagy transz(-)-5,5A,6,7,8,9,9A,10-oktahidro-6-propil-pirimidino)-4,5-G-kinolin-2-amin.

A megnövekedett perkután abszorpció alatt a gyógyszerészeti aktív hatóanyag olyan abszorpcióját értjük, ami nagyobb, mint az ilyen találmány szerinti ágens jelenléte nélkül bekövetkező abszorpció.

Megemlítendő, hogy a perkután adagolás alatt az alábbiakban nemcsak a hatóanyag bőrön (jellemzően érintetlen bőrön) keresztüli áthatolásának elősegítését értjük, hanem a farmakológiailag aktív hatóanyag membrán szöveten, mint például nyálkahártya membránon történő áthatolásának elősegítését is. Ilyen célra számos gyógyszerészeti dózisforma áll rendelkezésre, amely a szakirodalomban jól ismert és például lehet krém, gél, kenet, kúp, spray, aeroszol és bármely transzdermális adagolási eszköz a gyógyszerészetileg aktív hatóanyag folyamatos adagolására, amelyeket például az alábbi közleményekben írtak le: 3 598 122 számú, 3 589 123 számú, 3 710 795 számú, 3 731 683 számú, 3 742 951 számú, 3 814 097 számú, 3 921 636 számú, 3 972 995 számú, 3 993 072 számú, 3 993 073 számú, 3 996 934 számú, 4 031 894 számú, 4 060 084 számú, 4 069 307 számú, 4 077 407 számú, 4 201 211 számú, 4 230 105 számú, 4 292 299 számú és 4 292 303 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás, amelyeket referenciaként adunk meg.

A szakember számára világos, hogy az alkalmazott gyógyszerforma bizonyos más, gyógyszerészetileg elfogadható hordozó és/vagy adalékanyagokat is tartalmazhat, amelyek a szakirodalomban ismertek. Ilyenek lehetnek például a gélképző szerek, a krém- és kenetképző bázisanyagok és hasonlóak.

A gyógyszerforma dóziségségében egy vagy több gyógyszerészetileg aktív hatóanyag lehet jelen hatásos mennyiségben, azaz olyan mennyiségben, amely számított alapon adott vérkoncentrációt biztosít, ami egyben biztosítja a hatóanyag előnyös terápiás hatását a kívánt időtartamon keresztül. Ez a mennyiség függ a gyógyszerészetileg hatásos hatóanyag hatásosságától, a megfelelő hatóanyag-mennyiségtől, ami a gyógyszerészeti hatás kifejtéséhez elegendő, a hatóanyag fiziológiai felezési idejétől és hasonló tényezőktől. Elegendő azt megjegyezni, hogy a szakember előtt ismert szokásos titrálási eljárások alkalmasak arra, hogy meghatározzuk a gyógyszerészetileg aktív hatóanyag adott mennyiségét bármely konkrét helyzetben.

A gyógyszerészetileg aktív hatóanyag ismert eljárásokkal adagolható, például a hatóanyag forrás (azaz gyógyszerészetileg elfogadható dózisforma) amely a hatóanyagot tartalmazza és a permeabilitást segítő szer (hordozóanyagokat is tartalmazva, amennyiben ez szükséges) testfelületre való helyezésével és ezen a felületen tartásával a hatóanyag-átvitel céljából. Más eljárás szerint a találmány szerinti eljárással előállított permeabilitást segítő, készítmény külön is alkalmazható a gyógyszerészetileg aktív hatóanyag dózisától. Pé-

dául a testfelületet, ahova a gyógyszerészetileg aktív hatóanyagot alkalmazni kívánjuk, előzetesen a permeabilitást segítő készítménnyel kezeljük, amelyet a találmány szerinti eljárással állítunk elő, az aktív hatóanyagot tartalmazó gyógyszerkészítmény alkalmazása előtt.

A találmány szerinti eljárás bemutatására különféle készítmények előállítását mutatjuk be, gyógyszerészetileg aktív hatóanyagokkal keverve. Ezeket a készítményeket tesztvizsgálatoknak vetettük alá emberi holttest bőrön keresztüli permeabilitáskapacitás meghatározásával. Calia és mtsai Drug Development and Industrial Pharmacy 10(7), 951-981 (1984) közleménye szerinti módszerével és berendezésével, amelyet referenciaként adunk meg. A berendezés egy bőrpermeabilitást mérő cella, amely két hengeres fél-cellát tartalmaz tükkörképi elhelyezésben. Mindkét fél-cella oldattartályból áll, amely egy vízhűtőköpenyrészbe van befoglalva. Mindkét fél-cella zárható mintavételi ajtóval van ellátva, valamint egy oldattartályt tartalmaz, ami a csillaghegyű forgó mágnes alapjául szolgál. A mágnes keveri az oldatot a fél-cellában és sebessége, amelyet a külső szinkron meghajtó egység biztosít, állandó 600 ford./perc. Mind a donor, mind a befogadó tartály termosztáttal konstans hőmérsékleten tartott vízköpenyben 37 °C-os víz cirkuláltatásával. Ezt egy külső cirkuláltató biztosítja. A bőmintát (emberi holttest bőre) ezután a két fél-cella tartálya közé helyezzük. A donortartályba helyezzük a készítményt, amely a gyógyszerészetileg aktív hatóanyagot is tartalmazza és a fogadó tartályba ugyanezt helyezzük, amely a gyógyszerészetileg aktív hatóanyagot nem tartalmazza. A diffúziós periódus során (általában körülbelül 0 óra – körülbelül 48 óra) mintákat veszünk időközönként a fogadó tartályból és nagy nyomású folyadékromatográfia (HPLC) analízis segítségével gyógyszerészetileg aktív hatóanyag-tartalmát meghatározzuk.

1. példa

Az I. táblázatban egy permeabilitásvizsgálat eredményeit közöljük, amelyet a fenti eljárás szerint szabad bázis dihidropiridin kalcium pumpa antagonistával végeztünk, amelyet alapos keveréssel különféle permeabilitást növelő találmány szerinti készítményekkel formáltuk. A dihidropiridin (az I. táblázatban „tesztvizsgálati vegyület”) korona- és perifériásér-tágító hatású és kémiai szerkezete (+)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3-nitro-fenil)-3,5-piridin-dikarbon-sav metil-1-(fenil-metil)-3-pirrolidinil-észter. Az I. táblázatban (és a későbbi táblázatokban) minden anyagmennyiséget tömegarányban adunk meg, hacsak másképp külön nem jelöljük.

I. táblázat
Tesztvizsgálati

Vegyület ^a	Etanol	Azon	Víz	Pg ^b	Áramlás ^c
1,0	62	3	35	–	0,648
0,5	54	1	45	–	0,417
0,5	52	3	45	–	0,897

Vegyület ^a	Etanol	Azon	Víz	Pg ^b	Áramlás ^c
1,0	37	3	40	20	22,621
1,0	40	3	37	20	11,068
1,0	52	3	45	–	2,115
1,0	52	3	45	–	1,427
1,0	52	3	45	–	4,780
0,5	37	3	40	20	8,249
0,5	37	3	40	20	8,956
0,5	37	3	40	20	8,101

^a A tesztvizsgálati vegyület kezdeti koncentrációja a donor tartályban a bőr permeabilitás cellában.

^b Propilén-glikol.

^c A stacionárius állapotban áramlás (permeáció sebesség) a tesztvizsgálati vegyületre a bőrön keresztül mikro g/m²/6 értékben.

Az I. táblázat adatai világosan mutatják a találmány szerinti készítmény permeabilitást javító hatását. Ezzel szemben, amikor a tesztvizsgálati vegyületet (1. példa szerinti) 20 tömegrészben egyedül azonnal formáltuk, csak 0,037 mcg/cm²/6 áramlást értünk el. Hasonlóan, amikor a tesztvizsgálati vegyületet (1. példa szerinti) 2,5 tömegrészben egyedül etanollal formáltuk, csak 0,118 mcg/cm²/6 áramlást értünk el. Ez az érték 0,361 mcg/cm²/6 értékre növekedett, amennyiben a tesztvizsgálati vegyület mennyiségét egyedül etanollal formáltuk, de megnövelt 4,5 tömegrész mennyiséget alkalmaztunk a készítményben. A tesztvizsgálati vegyületet

(1. példa szerinti) 8 tömegrész mennyiségben tiszta polietilén-glikol 400-ban vagy 90 tömegrész polietilén-glikol 400 és 10 tömegrész etanol elegyében formáltuk elhanyagolhatóan kicsi 0,0002 mcg/cm²/6 áramlást értünk el. Ennélfogva 4–100-szoros permeabilitásnövekedést értünk el emberi holttestből vett bőrmintát alkalmazva az 1. példa szerinti tesztvizsgálati vegyületre, amennyiben azt a találmány szerinti permeabilitást növelő készítménnyel formáltuk.

2. példa

Egy második gyógyszerészetileg aktív hatóanyag permeabilitási késztségét is megvizsgáltuk a fenti bőrpermeabilitási cellában, a fenti eljárást alkalmazva. A tesztvizsgálati vegyület pozitív inotróp és értágító hatású és kémiai szerkezete 1,3-dihidro-3,3-dimetil-5-(1,4,5,6-tetrahidro-6-oxo-3-piridazinil)-2H-indol-2-on. A vizsgálat eredményét a II. táblázatban adjuk meg.

II. táblázat
Tesztvizsgálati

Vegyület ^a	Etanol	Azon	Víz	Pg ^b	Áram ^c
0,3 ^d	37	3	40	20	13,80
0,3 ^d	52	3	45	–	6,75

^{a, b, c} mint az I. táblázatra adottak.

^d 2 tömegrész hidroxipropil-cellulóz gélképző anyaggal formálva.

3. példa

A III. táblázatban közöljük a permeációs vizsgálat

eredményét, amelyet a fenti eljárással végeztünk pinacidil (azaz) (±)-N-ciano-N'-4-piridinil-N''-(1,2,2-trimetil-propil)-guanidin monohidrát alkalmazásával. A pinacidil vérnyomáscsökkentő hatású, gyógyszerészetileg aktív hatóanyag.

III. táblázat
Tesztvizsgálati

Vegyület ^a	Etanol	Azon	Víz	Pg ^b	Áram ^c
2 ^d	37	3	40	20	21,40
2 ^d	52	3	45	–	31,780

^{a, b, c} az I. táblázatban megadott.

^d 2 tömegrész hidroxipropil-cellulóz gélképző anyaggal formált.

4. példa

Egy negyedik gyógyszerészeti hatóanyagot is bőrpermeációs cellában vizsgáltunk a fent leírt eljárással.

A tesztvizsgálati vegyület a dopamin antagonistá szabad bázis formája és kémiai szerkezete transz-(–)-5,5A,6,7,8,9,9A,10-oktahidro-6-propil-pirimidino[4,5-

g]kinolin-2-amin. A vizsgálat eredményét a IV. táblázatban közöljük.

IV. táblázat
Tesztvizsgálati

Vegyület ^a	Etanol	Azon	Víz	Pg ^b	Áram ^c
1,0	52	3	45	–	78,946
1,0	37	3	40	20	80,251

^{a, b, c} az I. táblázatra megadott.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (+)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3-nitro-fenil)-3,5-piridin-dikarbonsav metil-1-(fenil-metil)-3-pirrolidinil-észter; 1,3-dihidro-3,3-dimetil-5-(1,4,5,6-tetrahidro-6-oxo-3-piridazinil)-2H-indol-2-on; (±)-N-ciano-N'-4-piridinil-N''-(1,2,2-trimetil-propil)-guanidin monohidrát; vagy transz-(–)-5,5A,6,7,8,9,9A,10-oktahidro-6-propil-pirimidino-[4,5-g]-kinolin-2-amin gyógyszerészeti hatóanyag percután abszorpcióját növelő készítmény előállítására, *azzal jellemezve*, hogy 30–70 tömegrész etanolt, 0,1–10 tömegrész azont, 30–80 tömegrész vizet és kívánt esetben 10–30 tömegrész propilén-glikolt elegyítünk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy 30–50 tömegrész etanolt, 0,1–10 tömegrész azont, 30–50 tömegrész vizet és 10–30 tömegrész propilén-glikolt alkalmazunk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy 35–70 tömegrész etanolt, 0,1–10 tömegrész azont és 35–80 tömegrész vizet alkalmazunk.

4. A 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy 37 tömegrész etanolt, 3 tömegrész azont, 40 tömegrész vizet és 20 tömegrész propilén-glikolt alkalmazunk.

5. A 3. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy 52 tömegrész etanolt, 3 tömegrész azont és 45 tömegrész vizet alkalmazunk.