

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 164162 B

Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 3352/85

(22) Indleveringsdag: 23 jul 1985

(41) Alm. tilgængelig: 24 jan 1987

(44) Fremlagt: 18 maj 1992

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: -

(71) Ansøger: *Asta Medica S.p.A.; Via Zanella, 3; Milano, IT

(72) Opfinder: Michele Giuseppe Di *Schiava; IT

(51) Int.Cl.5

C 07 D 233/60
C 07 C 233/47

(74) Fuldmægtig: Firmaet Chas. Hude

(54) Econazoladditionsforbindelse med antimykotisk, cicatrixdannende og antiinflammatorisk virkning, fremgangsmåde til fremstilling heraf samt farmaceutiske præparater indeholdende denne

(56) Fremdragne publikationer

DE off.g.skrift nr. 2230031

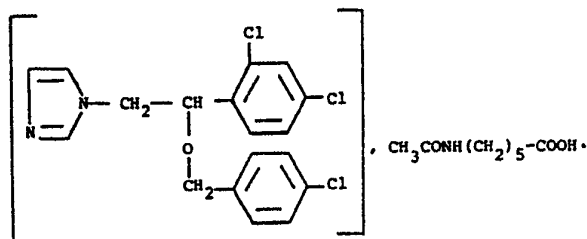
FR pat. nr. 2332 M

Andre publikationer: Chem. abs. vol. 100, 1984, 61431w

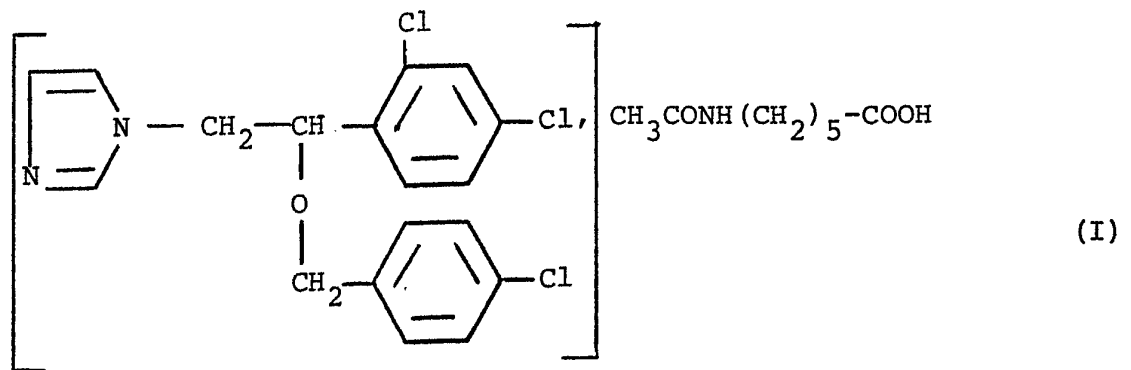
3352-85

(57) Sammendrag:

Additionsforbindelsen mellem econazol og aceksamsyre med formelen



Den foreliggende opfindelse angår en hidtil ukendt additionsforbindelse mellem econazol og acexamsyre (ϵ -acetamidocapronsyre), hvilken additionsforbindelse har formelen I



Den foreliggende opfindelse angår også en fremgangsmåde til fremstilling af forbindelse I såvel som farmaceutiske præparater, der indeholder forbindelse I som den aktive bestanddel, navnlig præparater til vaginal og uretral anvendelse.

Econazol har længe været kendt som værende et værdifuldt antimykotisk lægemiddel, navnlig anvendeligt til behandling af gynækologiske sygdomme (se f.eks. J.Med.Chem. 12 (1969) 784).

Econazol er almindeligt anvendt inden for terapien til topisk anvendelse i form af en additionsforbindelse med salpetersyre. Administration af nitratforbindelser ad den topiske vej vides at frembyde nogle farer på grund af muligheden for dannelse af nitrosaminer, der er kræftfremkaldende forbindelser.

Mekanismen til dannelse af nitrosaminer synes i virkeligheden at involvere nitroforbindelser og biologiske aminer såvel som aminer, der er til stede i farmaceutiske præparater til topisk anvendelse (såsom triethanolamin etc.).

Ifølge S. Ogu et al. (Gen. Pharmacol. 1983 14, (6) 685; C.A. 100, 61431 w, 1984) kan econazol fremkalde inflammation og ødem hos rotte.

5 Acexamsyre eller ϵ -acetamidocaprønsyre er et velkendt antiinflammatorisk og cicatrixdannende lægemiddel, der på grund af dets gunstige virkning på bindevæv og epitel anvendes inden for dermatologien til heling af sår ("Repertorio Terapeutico", 6. udgave).

10

I det franske medicinske patentskrift Fr-M 2 332 beskrives ϵ -acetamidocaprønsyre (acexamsyre), fremstilling deraf og det anføres at denne syre kan anvendes som et anti-anaphylactisk, antiallergisk og antiinflammatorisk lægemiddel.

15

Saltet af ϵ -acetamidocaprønsyre med desinfektionsmidlet chlorhexidin er beskrevet i DE offentliggørelsesskrift nr. 2 230 031.

20 Mens forbindelse I ifølge opfindelsen udviser en terapeutisk virkning, som i det væsentlige er additiv i forhold til virkningen af de enkelte komponenter, har den den særlige fordel, der ligger i en højere terapeutisk sikkerhed, idet man undgår enhver mulig produktion af sådanne kræftfremkaldende forbindelser som nitrosaminer, hvilken produktion derimod kan foregå i tilfælde af, at man anvender additionsforbindelser mellem econazol og salpetersyre.

25

30 Den hidtil ukendte forbindelse (acenazol) udviser en toksicitet og hysto-skadende virkning, der er lige så stor eller lavere end for dens enkelte komponenter.

35

Derfor er den hidtil ukendte forbindelse (acenazol) terapeutisk nyttig til behandling af de mykotiske sygdomme, der behandles med econazol, og også til behandling af mykotiske sygdomme, hvor der foreligger hudlæsioner eller slimhindelæsioner og irriterende eller flogistiske faktorer.

35

Forbindelse I er særligt nyttig til behandling af vaginal og uretral mykose.

5 Forbindelsen ifølge opfindelsen kan indgives i form af konventionelle topiske præparater, såsom pulvere, opløsninger, salver, geler, cremer, imprægnerede væv, sanitære servietter dermatologiske mælkepræparater og sæber, kollutorier, øredråber, øjendråber, præparater til behandling af mykose i hovedbunden, shampooer, lotioner og cremer, uretrale suppositorier, vaginalkapsler, cremer og geler, vaignale vaskepræparater, præparater til direkte indføring i vagina ved hjælp af kanyletilføringsindretninger med manuelt eller mekanisk tryk (sprayskum).

15 Disse præparater kan om ønsket indeholde andre forbindelser med farmakologiske egenskaber (farmaceutiske kombinationer) og farmaceutisk acceptable bærestoffer og hjælpestoffer, såsom overfladeaktive midler, emulgeringsmidler, pH-regulerende midler, konserveringsmidler, parfumer etc.

20 Opfindelsen angår således også farmaceutiske præparater til topisk administration og veterinær anvendelse, der indeholder forbindelsen med formlen I, i blanding med farmaceutisk acceptable bærestoffer eller hjælpestoffer.

25 Forbindelsen ifølge opfindelsen kan fremstilles på forskellige måder, f.eks. ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, dvs. ved at omsætte econazol med acexamsyre i vandfrie eller delvis vandholdige opløsningsmidler, såsom methanol, ethanol, isopropanol eller acetone, i ækvimolære forhold eller i et overskud på op til 5% acexamsyre ved en temperatur fra 0 til 100, fortrinsvis fra 20 til 50°C, idet opløsningsmidlet fjernes ved inddampning under vakuum og den dannede forbindelse bruges til at krystallisere.

35 Forbindelsen kan udvindes ved konventionelle metoder, såsom krystallisation, udfældning ved hjælp af ikke-opløsningsmidler, inddampning (eventuelt under vakuum) og forstøvningstørring.

Følgende eksempler belyser opfindelsen yderligere.

EKSEMPEL 1.

5 -----

38 g (0,1 mol) econazol sættes til 250 ml af en 30%'s vandig acetone til opnåelse af en klar opløsning med pH \sim 8,5 (opløsning A).

10

17,3 g (0,1 mol) acexamsyre sættes til 250 ml 30%'s vandig acetone til opnåelse af en klar opløsning med pH \sim 4.

15

De to vundne opløsninger blandedes til dannelse af en blanding med pH \sim 6. Blandingen koncentreredes under vakuum til et lille rumfang, remanensen blev optaget i 300 ml acetone. Opløsningsmidlet afdampedes, den olieagtige remanens blev udvundet, henstillet til krystallisation og tørret (luft, 30°C). Udbytte 55 g, smeltepunkt 60 - 62°C.

20

TLC-analyse og IR-analyse beviser den vundne forbindelses renhed og natur.

EKSEMPEL 2.

25

51,9 g acexamsyre suspenderedes i 250 ml acetone. En klar opløsning af 114 g econazol i 250 ml acetone tilsattes under kraftig omrøring ved 40°C. Efter nogen tid var der opnået en fuldstændig opløsning, som filtreredes. Remanensen inddampedes under vakuum ved 50°C for at fjerne opløsningsmidlet. Der vandtes en olieagtig remanens, som krystalliserede ved køling. Det vundne produkt tørredes (luft, 30°C) for at give 164 g af den ønskede forbindelse, analytisk svarende til den, der blev vundet i eksempel 1.

30

EKSEMPEL 3.

35
Creme til vaginal anvendelse (ingredienser til 100 g præparat).

Til 1,25 g af forbindelse I sættes efter behov til 100 g vaselineolie, emulgeringsmiddel, vand og konserveringsmiddel.

EKSEMPEL 4.

5

Ovuler til vaginal anvendelse (ingredienser til en ovule på 3 g).

10

Følgende hjælpestoffer sættes til 0,063 g af forbindelse I:
Vaselineolie, tyk vaseline. Belægning: Gelatine, glycerol,
zinkoxid, konserveringsmiddel.

EKSEMPEL 5.

15

Suppositorier til uretral anvendelse (ingredienser til et suppositorium på 2 g).

20

Forbindelse I, 0,200 g. Hjælpestoffer og belægningsmidler efter behov.

EKSEMPEL 6.

25

Dermatologiske puddere.

Forbindelse I, 1,5 g. Hjælpestoffer: Risstivelse, talkum, zinkoxid efter behov.

30

EKSEMPEL 7.

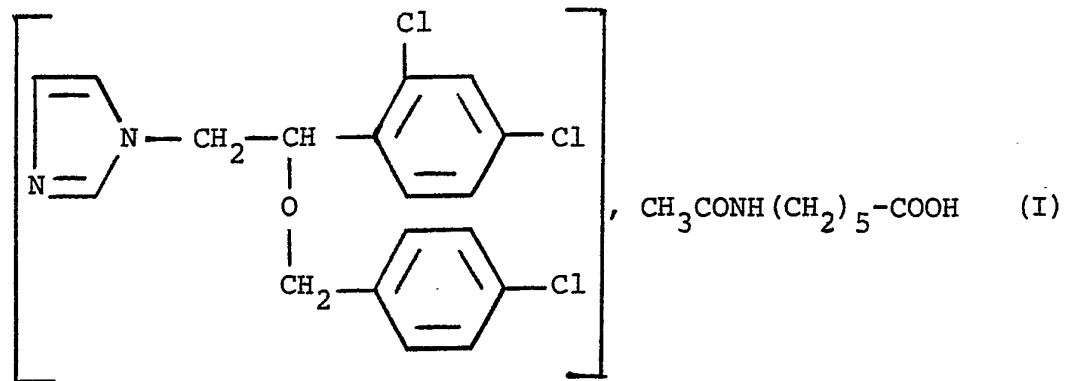
Dermatologisk creme (ingredienser til 100 g).

35

Forbindelse I, 1,25 g. Hjælpestoffer: Polyethylenglycol-1000-monocetylestere, cetylalkohol, stearylalkohol, vaseline, vaselineolie, destilleret vand efter behov.

P a t e n t k r a v .

1. Econazoladditionsforbindelse, k e n d e t e g n e t ved, at det er additionsforbindelsen mellem econazol og acexamsyre med formlen I



5 2. Fremgangsmåde til fremstilling af forbindelsen ifølge krav 1 med formlen I, k e n d e t e g n e t ved, at man omsætter econazol med acexamsyre i nærværelse af et vandfrit eller et delvis vandholdigt opløsningsmiddel i ækvimolære forhold eller med et overskud af acexamsyre på op til 5%, ved en temperatur

10 fra 0 til 100°C, fortrinsvis fra 20 til 50°C, idet opløsningsmidlet fjernes ved indampning under vakuum, og den dannede forbindelse bringes til at krystallisere.

3. Farmaceutiske præparater til topisk administration til human og veterinær anvendelse, k e n d e t e g n e t ved, at de som den aktive bestanddel indeholder forbindelsen med formlen I, i blanding med farmaceutisk acceptable bærestoffer eller hjælpestoffer.

15