



(19) Országkód

**HU**



**MAGYAR  
KÖZTÁRSASÁG**

**MAGYAR  
SZABADALMI  
HIVATAL**

## **SZABADALMI LEÍRÁS**

(11) Lajstromszám:

**215 127 B**

(21) A bejelentés ügyszáma: 7959/90

(22) A bejelentés napja: 1990. 10. 10.

(30) Elsőbbségi adatok:

P 39 36 328.7 1989. 10. 27. DE

(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/DE 90/00776

(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 91/06284

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>

**A 61 K 31/565**

A 61 K 9/127

A 61 K 31/57

(40) A közzététel napja: 1991. 12. 30.

(45) A megadás meghirdetésének a dátuma a Szabadalmi  
Közlönyben: 1998. 09. 28.

(72) Feltalálók:

Riedl, Jutta, Berlin (DE)

Rössling, Georg, Berlin (DE)

Sachse, Andreas, Berlin (DE)

(73) Szabadalmas:

Schering Ag. Berlin und Bergkamen, Berlin (DE)

(74) Képviselő:

S. B. G. & K. Budapesti Nemzetközi Szabadalmi

Iroda, Budapest

(54) **Eljárás antiandrogén hatású, helyi alkalmazásra szolgáló, liposzómákat  
tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására**

### **KIVONAT**

A találmány tárgya eljárás liposzómákat tartalmazó, különösen androgénfüggő megbetegedések helyi kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására.

A találmány szerinti eljárás során az ismert módon előállított antiandrogén hatású anyagokat adott esetben más, szinergista hatást nem mutató hatóanyagokkal együtt liposzómákba ágyazunk be.

A találmány tárgya eljárás antiandrogén hatású, helyi alkalmazásra szolgáló, liposzómákat tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

Ez a találmány olyan gyógyszerkészítmények előállítására vonatkozik, melyekre jellemző, hogy liposzómákba „kapszulázva” (beágyazottan) antiandrogén hatású anyagokat tartalmaznak. A szóbanforgó készítmények előnyösen oldat, gél vagy kenőcs formájában vannak elkészítve, és különösen androgénektől függő megbetegedések helyi kezelésére szolgálnak.

Hasonló jellegű készítményeket ismertetnek a következő dokumentumok:

- a) WO A 89/01327 számú közzétett PCT bejelentés,
- b) WO A 86/01402 számú közzétett PCT bejelentés, és a
- c) Deutsche Apotheker Zeitung, 128. kötet 41. sz. Suppl. 10, 11–15. oldalán szereplő H. F. Merk et al.: „Therapie der androgenetischen Alopecie” nyomtatványok.

Az elsőként említett nyomtatvány nem antiandrogént tartalmazó liposzómákat tárgyal, a következő új, antiandrogént tartalmazó (kenőcs alapanyagú) készítményt ismertet androgenizálási jelenségek, így krónikus betegségek kezelésére, a Deutsche Apotheker Zeitungban pedig a címben megadott terápiát tárgyalják, lokális terápia esetén.

A találmány szerinti készítmények hatóanyagként antiandrogén hatású szteroid vegyületeket, valamint ugyancsak antiandrogén hatással rendelkező nem szteroid vegyületeket egyaránt tartalmaznak. Alkalmas nem szteroid vegyületek példának okáért a cimetidin vagy a ketokonazol. Alkalmas szteroid vegyületek – egyebek mellett – a spirolakton, a klormadinon-acetát vagy az  $5\alpha$ -reduktáz-gátlók, így az 1-dietil-4-metil-3-oxo-4-aza- $5\alpha$ -androsztán-17 $\beta$ -karboxamid, az ( $5\alpha,20R$ )-4-diaza-21-hidroxi-20-metil-pregnán-3-on vagy a (4R)-5,10-szeko-19-nor-pregna-4,5-dién-3,10,20-trion. Különösen alkalmas antiandrogén hatású szteroidokat ismertetnek a 3 234 093, a 4 344 941, a 4 456 620, a 4 558 041, a 4 565 600 és a 4 673 673 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokban. A jelen találmány keretein belül eddig olyan gyógyszerkészítményeket állítottunk elő és vizsgáltunk meg, melyek hatóanyagként ciproteron-acetátot (=21-acetoxi-6-klór-1,2 $\alpha$ -metilén-4,6-pregnadién-3,20-dion), illetve 17 $\alpha$ -propilmeszterolont (=17 $\beta$ -hidrox-1 $\alpha$ -metil-17 $\alpha$ -n-propil- $5\alpha$ -androsztán-3-on) tartalmaznak.

Ismert dolog, hogy antiandrogén hatású anyagokat tartalmazó gyógyszerkészítményeket nők androgénfüggő betegségeinek kezelésére alkalmaznak. Ilyen betegség például az akne (pattanás, mitesszer), a seborrhoea (korpádzás), az androgénfüggő alopecia (szőr- és hajhullás, kopaszság), valamint a hirsutizmus (nőknél fellépő túlzott mértékű szőr- és hajnövekedés). A mondott cél érdekében a Német Szövetségi Köztársaságban kereskedelmi forgalomban lévő készítmények antiandrogén hatású anyagként ciproteron-acetátot vagy klormadinon-acetátot tartalmaznak, és ezen készítményeket orálisan alkalmazzák.

Az ilyen jellegű készítményeket azonban – antiandrogén hatásuk miatt – nem lehet alkalmazni sem terhesség ideje alatt történő kezelésre, sem pedig androgénfüggő betegségben (így seborrhoeában vagy androgénfüggő alopeciában) szenvedő férfiak kezelésére. Tekintettel az alkalmazási lehetőség ezen korlátjaira, valamint az orálisan alkalmazott készítmények mellékhatásaira, fennáll egy igény antiandrogén hatóanyagokat tartalmazó olyan készítmények előállítása iránt, melyek helyileg alkalmazva jó hatást fejtenek ki.

Azt találtuk, hogy meglepő módon az antiandrogén hatóanyagok terápiás szempontból kielégítő mértékű és egyenletes penetrációs sebességgel bőrön át történő felszívódását érhetjük el, ha ezeket liposzómákba „kapszulázzuk” (ágyazzuk bele). Ilyen módon lehetőségessé válik helyileg alkalmazható készítményeket előállítani, melyek hatásukat lényegében véve az alkalmazási területen lévő perifériális androgénreceptorokra fejtik ki. Ezáltal a szisztémás mellékhatásokat elkerülhetjük, illetőleg a minimális mértékre szoríthatjuk vissza. Minthogy a hatóanyag a liposzómákban koncentráltan van jelen, lehetőségessé válik kisebb mennyiségű hatóanyag alkalmazása, emellett mégis nagy hatóanyag-koncentrációt érhetünk el a hatásnak kitett területen. Említésre méltó még az is, hogy a liposzómáisan „kapszulázott” (beágyazott) antiandrogén hatóanyagok leadása hosszabb időtartam alatt történik (sustained release).

A hatóanyagoknak liposzómákba történő „kapszulázására” (beágyazására) olyan eljárásokat használhatunk, melyek szakemberek előtt jól ismertek. Így például az antiandrogén hatóanyagokat és a liposzómákat képző anyagokat valamilyen szerves oldószerben oldjuk, majd az oldatot egy vizes fázisba visszük bele, és adott esetben történő homogenizálás után az oldószert desztillációval eltávolítjuk. A hatóanyag egy grammjára számítva szokásosan ötszörös-százszoros tömegmennyiségben alkalmazzuk a liposzómákat képző anyagokat.

Liposzómák képzésére alkalmas anyagként különösen a foszfolipideket, így a szfingomielint, a plazmalogént, a foszfatidil-kolint, a foszfatidil-etanol-amint, a foszfatidil-szerint, a foszfatidil-inozitot, valamint a kardiopint, illetve ezen lipidek keverékeit említjük (Dr. Otto-Albert Neumüller: 514–521; J. of Membrane Sci., 39, 1988, 25–42; DE-A 33 12 359) és Pervaporation (Swiss Chem., 10, 1988, 45–51; ACS Symposium 281, 1985, 467–478; Chem. Ing. Techn., 60, 1988, 590–603).

Az így előállított, hatóanyagot tartalmazó liposzóma szuszpenziókat szükséges esetben vízzel hígíthatjuk, és/vagy sűrítőanyagokat adhatunk hozzá, hogy kenhető géleket kapjunk. A sűrítőanyagokra példaképpen a következőket említjük: hidrox-etil-cellulóz, metil-cellulóz, Aerosil® (gyártója a Degussa AG, 6000 Frankfurt, Német Szövetségi Köztársaság), Carbopol® (gyártója a B. F. Coodrich Chem. cég, 44131 Cleveland, Ohio, USA) stb.

Másfelől viszont az is lehetséges például, hogy a szuszpenziókat liofilizálással szárazra pároljuk, és a kapott maradékot egy kenőcsalapba vagy krémbe beledolgozzuk.

A kész gyógyszerkészítményekben lévő hatóanyag optimális koncentrációja a hatóanyag és a galenikus anyagok tulajdonságaitól függ, és azt az egyedi esetekre vonatkozóan a szokásos előkísérletekkel kell meghatározni. Rendszerint kielégítő eredményt ad, ha olyan gyógyszerkészítményeket alkalmazunk, melyek egy grammjában 0,001–1 mg, előnyösen 0,01–0,5 mg antiandrogén hatóanyag van.

A bécsi egyetemen dr. Doris Gruber és munkatársai klinikai vizsgálatokat végeztek, melyek egyértelműen alátámasztják, hogy a ciproteron-acetát-tartalmú liposzóma-oldatok hatékony gyógyszerek akne helyi kezelésére.

A tanulmány ismerteti, hogy 40, akne betegségben szenvedő 26–38 éves nőbeteget vizsgáltak. 12 nőbeteg 3 hónapon át ciproteron-acetát-tartalmú készítményt kapott, amit orálisan vettek be. További 12 beteg ciproteron-acetát-tartalmú liposzóma-szuszpenziót használt, amit a beteg bőre vittek fel. A harmadik, 16 fős csoport placebo-liposzóma-szuszpenziót kapott.

A vizsgálat egyértelműen igazolta, hogy a topikusan alkalmazott ciproteron-acetát-tartalmú liposzóma-szuszpenziók a kívánt terápiás hatást eredményezték, és az orálisan alkalmazott ciproteron-acetáthoz képest, kevesebb nemkívánt mellékhatást mutattak.

Az alábbiakban következő kiviteli példák a találmány közelebbi megmagyarázására szolgálnak.

#### 1. példa

(Filmmódszer és ehhez kapcsolódó nagy nyomáson végzett homogenizálás)

2,0 g PC S 100 jelzésű foszfatidil-kolint (előállítója a Lipoid KG, Ludwigshafen, Német Szövetségi Köztársaság), 0,2 g koleszterint és 50 mg 17 $\alpha$ -propilmeszterolont feloldunk 100 ml 95%-os etanolban. Ezután az oldatot egy 500 ml-es gömblombikban végzett forgatás közben szárazra pároljuk, miközben a lombik üvegfalán lipidfilm alakul ki. Ezt a lipidfilmet 100 ml kétszer desztillált vízzel leoldjuk. Ezt követően a kapott liposzómasuszpenziót egy nagy nyomáson működő homogenizátorral (Microfluidizer®, a Microfluid Corp. cég, USA gyártmánya) 400 MPa nyomáson és 25 °C hőmérsékleten homogenizáljuk, majd 0,2  $\mu$ m pórusnagyságú szűrőn át szűrjük.

A kapott liposzómasuszpenzió olyan liposzómákat tartalmaz, melyek közepes mérete 93 nm. A foszfatidil-kolin-tartalom 19,2 mg/ml, a „kapszulázott” hatóanyag-tartalom pedig 0,46 mg/ml.

#### 2. példa

(Úgynevezett „módosított, fordított fázisú bepárlásos” módszer)

25 g PC E 100 jelzésű foszfatidil-kolint (előállítója a Lipoid KG, Ludwigshafen, Német Szövetségi Köztársaság) és 0,2 g ciproteron-acetátot feloldunk 100 ml dietil-éterben. Ehhez hozzáadunk 50 ml 0,015 mólos vizes trisz-HCl puffert (pH=7,4), és a két fázisból álló keveréket egy nagy nyomáson működő homogenizátorral (Microfluidizer®, a Microfluid Corp. cég, U.S.A. gyártmánya) 20 MPa nyomás alatt és 25 °C hőmérsékleten homogenizáljuk. A kapott emulziót ezután 4000 Pa nyo-

más alatt és 23 °C hőmérsékleten megszabadítjuk a dietil-étértől egy forgó bepárlóberendezésben, ami után 0,45  $\mu$ m pórusnagyságú szűrőn keresztül szűrjük.

A kapott liposzómasuszpenzió átlagosan 250 nm méretű liposzómákat tartalmaz, a foszfatidil-kolin-tartalom 48 mg/ml, míg a „kapszulázott” (beágyazott) hatóanyag mennyisége 1,1 mg/ml.

#### 3. és 4. példa

(Liposzomális hidrogél előállítás)

Az 1. és a 2. példa szerint előállított liposzómasuszpenziókhoz 0,18% p-hidroxi-benzil-metil-észtert, 0,02% p-hidroxi-benzil-propil-észtert, továbbá 2% hidroxietil-cellulózt adunk, és ezeket 5 percig 600 fordulat/perc, majd rövid ideig 3000 fordulat/perc sebességgel keverjük. Ezt követően a keveréket 24 órán át nyugalomban állni hagyjuk.

Az így kapott keverékek közepesen lágy konzisztenciával rendelkeznek, viszkozitásuk körülbelül 30 000 mPa·s. A készítményben a liposzómák a vizes fázisban vannak szuszpendálva és inaktak, de a bikoherens rendszer által immobilizálva és így előnyösen egymástól elválasztva vannak.

#### 5. és 6. példa

(Liposzomális lipogél előállítás)

Az 1. és a 2. példa szerint előállított liposzómasuszpenziókat liofilizáljuk. A száraz liposzómakalácsot egy verőléces malomban összeapritjuk, és az így kapott port antioxidánsként 0,02% 2,6-di-terc-butil-4-metil-fenolt (=BHT) tartalmazó vazelinben, mint kenőcsalapanyagban eldörzsöljük úgy, hogy a kész kenőcsben a hatóanyag-koncentráció 0,5 mg/g legyen.

#### 7. példa

(Kombinált készítmény előállítás)

2,0 g PC S 100-at (előállítója a Lipoid KG, Ludwigshafen, Német Szövetségi Köztársaság), 0,2 g koleszterint és 50 mg 17 $\alpha$ -propilmeszterolont, valamint 25 mg methylprednizolon-acetátot feloldunk 100 ml 95%-os etanolban. Ezután az oldatot egy 500 ml-es gömblombikban végzett forgatás közben szárazra pároljuk, miközben a lombik üvegfalán lipidfilm alakul ki. Ezt a lipidfilmet 100 ml kétszer desztillált vízzel leoldjuk. Ezt követően a kapott liposzómasuszpenziót egy nagy nyomáson működő homogenizátorral (Microfluidizer®, a Microfluid Corp. cég, U.S.A. gyártmánya) 400 MPa nyomáson és 25 °C hőmérsékleten homogenizáljuk, majd 0,2  $\mu$ m pórusnagyságú szűrőn át szűrjük.

A kapott liposzómasuszpenzió olyan liposzómákat tartalmaz, melyek közepes mérete 93 nm. A foszfatidil-kolin-tartalom 19,2 mg/ml, a „kapszulázott” hatóanyag-tartalom pedig 0,46 mg/ml.

### SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás liposzómákat és antiandrogén hatású anyagokat tartalmazó, különösen androgénfüggő megbetegedések helyi kezelésére szolgáló gyógyszerkészít-

mények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az ismert módon előállított antiandrogén hatású anyagokat adott esetben más, szinergista hatást nem mutató hatóanyagokkal együtt liposzómákba ágyazunk be.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a gyógyszerkészítményt oldat, gél vagy kenőcs alakjában készítjük el.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a liposzómákba ciproteron-acetátot, klormadinon-acetátot vagy 17 $\alpha$ -propilmeszterolont ágyazunk be.

4. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a liposzómákba további hatóanyagként kortikoidokat ágyazunk be.