

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 893776 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **893776**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁵)
A61K 31/705

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **10.08.1989**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **10.08.1989**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **02.03.1990**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

01.09.1988 DE 3829640

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Roecar Holdings, Kerkstraat 10a Willemstad Curacao, Netherlands Antilles, ALANKOMAIDEN ANTILLIT, (AN)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Walker, Hans, BRD, SAKSA, (DE)

2 •Pegel, Karl Heinrich, South-Africa, ETELÄ-AFRIKAN TASAVALTA, (ZA)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Keijo Heinonen Oy, Fredrikinkatu 61 A, 00100 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Ihon kautta käytettävät lääkeaineet, jotka sisältävät farmaseuttisesti käytettäviä glykosideja

Transdermalt användbare läkemedel innehållande farmaceutiskt användbara glykosider

IHON KAUTTA KÄYTETTÄVÄT LÄÄKEAINEET, JOTKA SISÄLTÄVÄT FARMA- SEUTTISESTI SOPIVIA GLYKOSIDEJA

Keksintö koskee uusia ihon kautta käytettäviä lääkkeitä, jotka sisältävät farmaseuttisesti sopivia glykosideja.

On olemassa hyvin suuri määrä tärkeitä lääkkeitä, jotka esiintyvät glykosideina ja ovat yleensä vain tässä muodossa toimivia, kun taas niiden aglykoneilla on vähäisempiä tai muunlaisia vaikutuksia. Runsaasti käytettyihin lääketieteellisesti vaikuttaviin glykosideihin kuuluvat esimerkiksi sydämeen vaikuttavat glykosidit, kuten esimerkiksi Adonis-, Digitalis-, Nymphaea-, Nerium-, Strophantus-, Convallaria- tai Urginea-lajit. On jo kauan ollut tiedossa, että tällaisilla glykosidisilla tehoaineilla on usein parempi tai ainakin tasaisempi vaikutus silloin, kun niitä ei käytetä puhtaina aineina, vaan kasvi- tai eläinuutteiden muodossa. Sen vuoksi on päätelty, että luonnonmateriaalista saadut saattoaineet ovat todellakin vaikuttavia kantoaineina, mutta tähän mennessä on ollut vaikeata tai erikoistapauksessa mahdotonta tarkoin määrittellä, mistä aineista kantoaineina on tässä kysymys. Eristettyjen tai synteettisesti valmistettujen glykosidien tapauksessa on asianlaita usein kuitenkin se, että imeytyvyys verrattuna kasviuutteisiin on pienempi, niin että osaa näistä glykosideista ei voida käyttää lainkaan tai voidaan käyttää vain pienessä määrin terapiaan. On esimerkiksi tunnettua, että oraalinen valmiste Digitoxin imeytyy 100%:sti, Lanatosid A 70%:sti, Lanatosid C vain 40%:sti, g-Strophantin 2%:sti ja Gitoxin ei lainkaan. Sen vuoksi on tietyissä tapauksissa jo yritettykin kiertää imeytymistä maha-suolialueen kautta, ja annettu vaikuttavan aineen vastaanottamisen tapahtua ihon kautta. Niissä tapauksissa, jolloin vaikuttavissa aineissa on kyse glykosideista, on imeytyminen yleensä myös puutteellista, kun taas se muiden vaikuttavien aineiden kanssa on usein oikein hyvä.

Nyt on yllättäen todettu, että glykosidisten vaikuttavien

aineiden imeytyvyyttä voidaan ihon kautta tapahtuvalla tavalla itse asiassa lisätä, kun vaikuttavaa ainetta käytetään yhdessä etyleenioksidiaadduktien kanssa, joissa on noin 20-30 etyleenioksidiyksikköä steroleissa tai alkoholeissa, joissa on noin 12-30 C-atomia.

Aikaisemmin ei ole voitu todeta, että on mahdollista liuottaa ei ainoastaan veteen liukoisia, vaan yleensä myös lipofiilisiin liuottimiin vaikealiukoisia glykosideja, liuotinaineiden avulla öljyfaasiin ja imeyttää tämä ihon kautta myöskin sen ollessa emulsion muodossa, ja saada imeytymään jopa huomattavan paljon paremmin kuin tähän mennessä on oraalisesti tai ihon kautta ollut mahdollista.

Keksinnön mukaisesti sekoitetaan vaikuttavat aineet yhteen etoksyloitujen sterolien tai etoksyloitujen alkoholien kanssa, joissa on noin 12-30 C-atomia, ja liuotetaan hiukan lämmittäen useampiarvoisiin alkoholeihin, kuten 1,2-propaanidionliin tai glyseroliin. Liuotinaineena ja kantoaineena myöhemässä ihon kautta tapahtuvassa imeytymisessä voidaan käyttää kaikkia etoksyloituja steroleja, myös seoksena tai monoyhdisteenä. Sopiviin steroleihin kuuluvat esimerkiksi sitosterolit, kolesteroli, stigmasteroli ja luonnossa esiintyvät seokset erilaisista steroleista, joita löytyy esimerkiksi rasvaöljyistä saaduissa saippuoimattomissa tuotteissa. Alkoholeina, joissa on noin 12-30 C-atomia, voidaan käyttää erityisesti rasva-alkoholeja, mutta myös luonnossa esiintyviä, haarautuneita, alisyklisiä tai aromaattisia alkoholeja, kuten esim. skvaleenin tai fytolin johdannaiset. Osaa näistä helposti valmistettavista yhdisteistä, joissa vapaat alkoholit on korvattu etyleenioksidilla, saa jo Firma Henkel KGaA:n nimellä "Generol E" myyminä tuotteina. Kyseessä ovat useimmiten sitosteroliseokset, joissa etoksyloitumisaste on 20-30. Edullisesti käytetään etoksyloitua sitosterolia, jossa ketjunpituus on 25 EO-yksikköä.

Vaikuttaviksi aineiksi käytettyjen glykosidien liuokset liuotinaineissa ja useampiarvoisissa alkoholeissa liukenevat

jälleen selvästi öljyihin tai sulatettuihin rasvoihin. Tässä tulevat kyseeseen ennen kaikkea tavalliset salvapohjat, kuten esimerkiksi keskipitkäketjuiset triglyseridit, glyserolimonostearaatti, villavaha, sianihra, jne. Täysin yllättävästi on myös todettu, että sen jälkeen, kun vaikuttavat aineet on lisätty rasvapohjiin, voidaan nämä jatkokäsitellä emulsiosalvoiksi, koska seos ilman vaikeuksia voidaan emulgoida suunnilleen saman määrän kanssa vettä. Riippumatta siitä, onko vaikuttava aine vedettömässä tai vesipitoisessa rasvapohjassa, osoittavat tutkimukset ^{14}C :llä merkityillä vaikuttavilla aineilla, että penetroituminen ihoon ja permeatio tapahtuivat suunnilleen viisinkertaisella suuruudella. Vaikuttavat aineet eivät tässä ainoastaan tunkeudu ihoon, vaan jopa kulkeutuvat ihon kautta sen läpi, niin että suurelle pinnalle levitettynä plasmapeilit voidaan saada sellaisena määränä, jota ei suoliston kautta pystytä saavuttamaan.

Keskimääräinen koostumus ihon kautta tapahtuvaksi valmisteksi sisältää noin 0,01-0,1% vaikuttavaa ainetta, 1% EO-adduktia ja 10% useampiarvoista alkoholia. Kun vaikuttava aine on liuotettu adduktien ja useampiarvoisen alkoholin seokseen, sekoitetaan kirkas liuos joko vastaavan määrän kanssa vedetöntä salvapohjaa tai sinänsä tunnetulla tavalla suunnilleen puolen määrän kanssa salvapohjaa, lisäten tavanomainen määrä ei-ionisia emulgaattoreita veden kanssa sekoitettuna, ja emulgoidaan tavallisella tavalla sekoittaen jäännösmäärän kanssa.

Keksintöä kuvataan seuraavassa esimerkkien avulla:

Esimerkki 1

Lämmittäen liuotetaan 100 mg asetyylidigoksiinia 10,0 g:aan etoksyloitua soijasteriiniä (25 EO-yksikköä) ja 100,0 g:aan 1,2-propaanididiolia. Liuos lämmitetään noin 70°C:een ja liuotetaan sitten samoin 70°C:een lämmitettyyn sulaan, jossa oli 100,0 g setyylipalmitaattia, 350 g stearyyliheptamoaattia, 100 g sorbitaanimonostearaattia ja 60,0 g PE-sorbitaanimono-

stearaattia ja 60,0 g PE-sorbitaanimonostearaattia. Voimakkaasti sekoittaen täytetään samassa lämpötilassa olevalla tislatusella vedellä 1000,0 g:ksi ja sekoitetaan emulsio lopuksi kylmäksi.

Esimerkki 2

70°C:ssa pidetty sula, jossa on 300,0 g hydrattua kookosöljyä, 50,0 g keskipitkäketjuista triglyseridiä, 120 g glyseriininimonostearaattia ja 80,0 g etoksyloitua palmityylylistera-ryylialkoholia (25 EO-yksikköä), sekoitetaan yhteen seoksen kanssa, jossa on 10,0 g etoksyloitua soijasteriiniä, (25 EO-yksikköä), 100,0 g 1,2-propaanidiolia ja 20 mg K-Strophantinia, ja tämä seos täytetään lopuksi 70°C:ssa pidetyllä vedellä 1000,0 g:ksi. Emulsio sekoitetaan lopuksi kylmäksi.

Esimerkki 3

Penetraation tai permeaation mittaukset

Koe-eläiminä käytetään urospuolisia, n. 10 viikon ikäisiä kaneja, joiden paino on noin 2 kg. Kanin selässä olevaan 10 x 5 cm:n suuruiseen läikkään, josta karvat on ajettu, levitetään 1,0 g voidetta, jonka radioaktiivisuus on 20 μ Ci merkittyä (^{14}C -4) glukosidia, peitetään alumiinifoliolla ja kiinnitetään vedenkestävällä laastarilla. 24 tunnin kuluttua kanit nukutetaan ja levitysalue pestään useita kertoja etanolilla kostutetuilla tupoilla. Peitesidemateriaalin ja tuppojen radioaktiivisuus mitataan etanolilla uuttamisen jälkeen. Iho, jolle valmistetta on käytetty, käsitellään 2 m seoksella natrionlipeä/metanoli/Triton X 405 (6:3:1 v/v) 55°C:ssa 24 tunnin aikana, ja sen jälkeen pestään 40°C:lla lämpimällä etanolilla. Nestetuikelaskurilla (Philips PW 4700) mitattu radioaktiivisuus on mitta levitetyn ainemäärän prosentuaalisesta penetraatiosta. Permeaatio 24 tunnin aikana lasketaan seuraavasti: $100\% - (\text{pesunesteen aktiivisuus} + \text{penetroituneen määrän aktiivisuus}) = \% \text{ permeaatio}$.

Digoksiinilla olivat tämän kokeen tulokset penetraatiolle luokkaa 2,1% levitetystä annoksesta ja permeaatiolle luokkaa 10,2% levitetystä annoksesta.

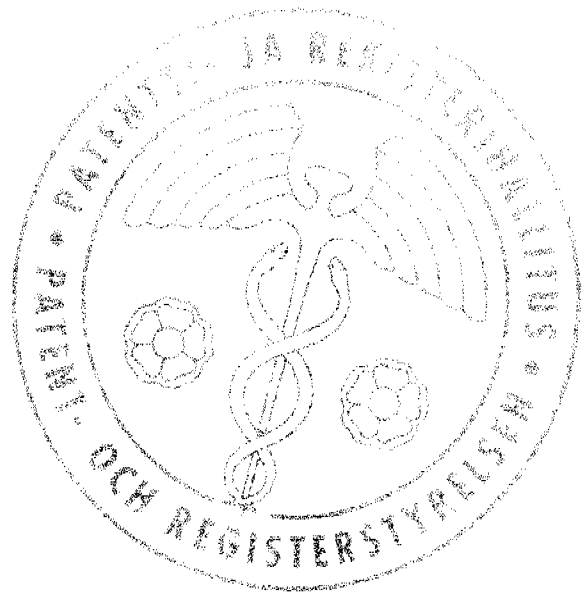
Esimerkki 4

Esimerkkiä 3 vastaten mitattiin 3H-Ouabainin penetraatio ja permeaatio.

Ouabainille saatiin tässä kokeessa keskimääräisiksi penetraatioarvoiksi luokkaa 1,1% levitetystä annoksesta olevat arvot ja läpäisylle 55,4%. Sen tosiasian valossa, että strofantiini imeytyy oraalisesti vain erittäin vähän, yllättää ihon kautta tapahtunut korkea imeytyminen, joka antaa täysin uusia mahdollisuuksia strofantiinin lääketieteelliselle käytölle.

PATENTTIVAATIMUKSET

1. Ihon kautta käytettävät farmaseuttiset valmisteet, jotka sisältävät glykosideja vaikuttavina aineina, t u n n e t t u siitä, että käytetään etoksyloituja steroleja ja/tai alkoholeja, joissa on 12-30 hiiliatomia, liuotusaineina lipofiilisessa faasissa.
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen farmaseuttinen valmiste, t u n n e t t u siitä, että käytetään steroleita ja/tai C12-C30-alkoholeja, joissa on noin 20-30 EO-yksikköä.
3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen farmaseuttinen valmiste, t u n n e t t u siitä, että käytetään sitosterolia, jossa on noin 25 EO-yksikköä.
4. Patenttivaatimusten 1-3 mukainen farmaseuttinen valmiste, t u n n e t t u siitä, että lipofiilinen faasi on W/O-emulsio.
5. Patenttivaatimusten 1-4 mukainen farmaseuttinen valmiste, t u n n e t t u siitä, että glykosidisena vaikuttavana aineena ovat sydämeen vaikuttavat glykosidit.



Missing part

TUTKIMUSRAPORTTI

KÄÄNNÄ!

PATENTTIVIRASTOJEN JULKAISUT	LUOKKA	HUOM!
10)		
11)		
12)		
13)		
14)		
15)		
16)		
17)		
18)		
19)		

MUITA JULKAISUJA / ON-LINE TUTKIMUS, JOS TEHTY (TIETOKANTA,
HAKUSANAT YM.)

Seifen - Öl - Fette - Wachs 109(1983)15:444-5

HELSINKI

28.1.93

PÄIVÄYS

Rutten

ALLEKIRJOITUS